

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 448**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2015 PCT/EP2015/080119**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16097072**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2015 E 15810660 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3233852**

54 Título: **Tetrahydro-pirido[3,4-b]indoles como moduladores del receptor de estrógenos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

18.12.2014 US 201462093929 P

02.02.2015 US 201562110998 P

02.04.2015 US 201562142077 P

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

16.04.2021

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

GOODACRE, SIMON CHARLES;

LABADIE, SHARADA;

LIANG, JUN;

ORTWINE, DANIEL FRED;

RAY, NICHOLAS CHARLES;

WANG, XIAOJING;

ZBIEG, JASON;

ZHANG, BIRONG;

LAI, KWONG WAH;

LIAO, JIANGPENG;

LIU, ZHIGUO;

WAI, JOHN SUI-MAN;

WANG, TAO y

LI, JUN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 819 448 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tetrahidro-pirido[3,4-b]indoles como moduladores del receptor de estrógenos y usos de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 En el presente documento se describen compuestos, incluyendo sales, solvatos, metabolitos, profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades o afecciones que sean sensibles a los estrógenos, dependientes del receptor de estrógenos o estén mediadas por el receptor de estrógenos en combinación con otros agentes terapéuticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El receptor de estrógenos ("RE") es una proteína reguladora transcripcional activada por ligando que media en la inducción de una variedad de efectos biológicos a través de su interacción con los estrógenos endógenos. Los estrógenos endógenos incluyen el 17 β (beta)-estradiol y las estronas. Se ha descubierto que el RE tiene dos isoformas, RE- α (alfa) y RE- β (beta). Los estrógenos y los receptores de estrógenos están implicados en una serie de enfermedades o afecciones, tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer uterino, así como otras enfermedades o afecciones.

20 El documento WO2010138758 divulga compuestos que inhiben selectivamente la producción patológica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano.

25 El documento WO2010138695 divulga procedimientos para tratar la neurofibromatosis que implican la administración de un compuesto que inhibe selectivamente la producción patológica del VEGF humano.

30 El documento WO2008127715 divulga compuestos que son útiles en un procedimiento para inhibir postranscripcionalmente la expresión de VEGF en un sujeto que lo necesite.

El documento WO2010138706 divulga procedimientos para tratar el cáncer de mama que implican la administración de un compuesto que inhibe selectivamente la producción patológica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano.

35 El documento WO2013090836 divulga compuestos que son moduladores del receptor de estrógenos.

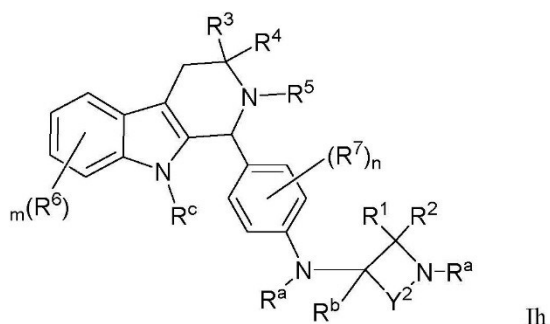
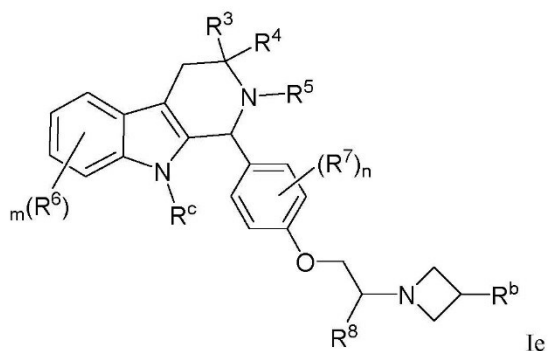
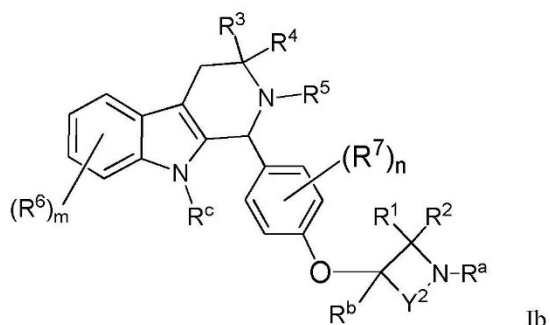
El documento WO2014191726 divulga derivados de indol que poseen actividad antineoplásica.

40 El documento WO2012084711 divulga una serie de fragmentos de modulador selectivo del receptor de estrógenos (MSRE) derivatizados con un grupo acetidina sustituida en N.

Existe la necesidad de obtener nuevos agentes que se dirijan al RE- α que tengan actividad en el contexto de un cáncer metastatizante y resistencia adquirida.

45 SUMARIO DE LA INVENCION

La invención se refiere, en general, a los compuestos de tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-ilo con actividad o función de modulación del receptor de estrógenos que tienen la estructura de fórmula Ib, Ic o Id:



y estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y con los sustituyentes y rasgos característicos estructurales descritos en el presente documento.

5 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula Ib, Ic o Ih y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Un aspecto de la invención es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Ib, Ic o Ih o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ib, Ic o Ih.

15 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con RE en un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica a un paciente con una enfermedad o trastorno relacionado con RE.

Un aspecto de la invención es un kit para tratar una afección mediada por un receptor de estrógenos, que comprende:

a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ib, Ic o Ih; e

20 b) instrucciones para su uso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN EJEMPLARES

25 Ahora se hará referencia en detalle a determinados modos de realización de la invención, ilustrándose sus ejemplos en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con los modos de realización enumerados, se entenderá que no pretenden limitar la invención a estos modos de realización. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos

procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se pueden usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de ningún modo a los procedimientos y materiales descritos. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de la invención, a continuación se describen procedimientos y materiales adecuados. La nomenclatura usada en la presente solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique de otro modo.

DEFINICIONES

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" se refiere al intervalo de un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes. El término "sustituyente" indica un átomo o un grupo de átomos que reemplazan un átomo de hidrógeno en una molécula original. El término "sustituido" indica que un grupo especificado porta uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo pueda llevar múltiples sustituyentes y se proporcione una variedad de posibles sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no necesitan ser los mismos. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta ningún sustituyente. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes, elegidos independientemente del grupo de sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" significa de un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono (C_1 - C_{12}), en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otro modo de realización, un radical alquilo es de uno a ocho átomos de carbono (C_1 - C_8), o de uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-heptilo y 1-octilo.

El término "alquildiilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada saturado de aproximadamente uno a doce átomos de carbono (C_1 - C_{12}), en el que el radical alquildiilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otro modo de realización, un radical alquildiilo es de uno a ocho átomos de carbono (C_1 - C_8), o de uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6). Los ejemplos de grupos alquildiilo incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$) y propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$). Un grupo alquildiilo también se puede denominar un grupo "alquilenilo".

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o, de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo ($-CH=CH_2$) y alilo ($-CH_2CH=CH_2$).

Los términos "alquenileno" o "alquenildiilo" se refieren a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en el que el radical alquenileno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o, de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenileno o vinileno ($-CH=CH-$) y alilo ($-CH_2CH=CH-$).

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($-C\equiv CH$) y propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$).

El término "alquinileno" o "alquindiilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el

que el radical alquinileno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propinileno (propargileno, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo saturado o parcialmente insaturado no aromático monovalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$) como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos de anillo se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas con puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. También se incluyen restos carbociclilo de espiro dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de restos carbociclilo de espiro incluyen [2.2]pentanilo, [2.3]hexanilo y [2.4]heptanilo. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Los grupos carbociclilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "carbociclidilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado no aromático divalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$) como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) derivado por la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos original. Algunos grupos arilo están representados en las estructuras ejemplares como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos "arileno" o "arildilo" significan un radical hidrocarburo aromático divalente de 6-20 átomos de carbono ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) derivado por la retirada de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema de anillos aromáticos original. Algunos grupos arildilo están representados en las estructuras ejemplares como "Ar". Arildilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico aromático. Los grupos arildilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenildilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los grupos arildilo también se denominan "arileno" y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o uno parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos de anillo en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo C los átomos de anillo restantes, donde uno o más átomos de anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros de anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S), por ejemplo, un sistema biciclo [4.5], [5.5], [5.6] o [6.6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), en particular, los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta la fecha), en particular, los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales donde los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperacino, piperacino-4-il-2-ona, piperacino-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, acetidin-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]piracino-2-ilo, [1,4]diacepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperacino, homopiperacino, acetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxacepinilo, diacepinilo, tiacepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo, quinolicinilo y N-piridilureas. También se incluyen restos heterociclilo de espiro dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de restos heterociclilo de espiro incluyen azaespiro[2.5]octanilo y azaespiro[2.4]heptanilo. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de anillo están sustituidos con restos oxo ($=\text{O}$) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heterociclidiilo" se refiere a un radical carbocíclico divalente, saturado o uno parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos de anillo en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo C los átomos de anillo restantes, donde uno o más átomos de anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes como se describe.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6, o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (siendo al menos uno de ellos aromático) de 5-20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxi piridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxi pirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, piracinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolicinilo, ftalacinilo, piridacinilo, triacinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroarildiilo" se refiere a un radical aromático divalente de anillos de 5, 6, o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (siendo al menos uno de ellos aromático) de 5-20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar enlazados a carbono (unidos a carbono) o nitrógeno (unidos a nitrógeno) cuando eso sea posible. A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos enlazados a carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridacina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una piracina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aciridina, la posición 2, 3 o 4 de una acetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos enlazados a nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aciridina, acetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperacina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfina y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al tratamiento terapéutico, en el que el objetivo es retardar (disminuir) un cambio fisiológico o trastorno indeseado, tal como el desarrollo o diseminación de artritis o cáncer. Para los propósitos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o retardo de la progresión de la enfermedad, mejora o atenuación del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos con la afección o trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina una o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño tumoral; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En el grado en el que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión (THP) de la enfermedad y/o determinando la tasa de respuesta (TR).

El término "cáncer" se refiere a o describe la afección fisiológica en los mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias malignas linfáticas. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen carcinoma de células escamosas (por ejemplo, carcinoma de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, incluyendo carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico ("CPNM"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervicouterino, cáncer ovárico, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Las "neoplasias malignas hemáticas" son los tipos de cáncer que afectan a la sangre, médula ósea y ganglios linfáticos. Como los tres están estrechamente conectados a través del sistema inmunitario, una enfermedad que afecte a uno de los tres a menudo también afectará a los demás: aunque el linfoma es una enfermedad de los ganglios linfáticos, a menudo se disemina a la médula ósea, afectando a la sangre. Las neoplasias malignas hemáticas son neoplasias malignas ("cáncer") y, en general, se tratan por especialistas en hematología y/u oncología. En algunos centros, "hematología/oncología" es una única subespecialidad de medicina interna, mientras que en otros se consideran divisiones separadas (también existen oncólogos quirúrgicos y radiólogos). No todos los trastornos hemáticos son malignos ("cancerosos"); estas otras afecciones de la sangre también se pueden tratar por un hematólogo. Las neoplasias malignas hemáticas pueden derivar de cualquiera de los dos linajes de células sanguíneas principales: líneas de células mielocíticas y linfáticas. La línea de células mielocíticas produce normalmente granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos; la línea de células linfáticas produce linfocitos B, T, NK y plasmocitos. Los linfomas, leucemias linfocíticas y mieloma provienen de la línea linfática, mientras que la leucemia mielógena aguda y crónica, los síndromes mielodisplásicos y las enfermedades mieloproliferativas son de origen mielocítico. Las leucemias separadas incluyen leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia monocítica aguda (LMA) y linfoma linfocítico pequeño (LLP). Los linfomas incluyen linfomas hodgkinianos (los cuatro subtipos) y linfomas no hodgkinianos (LNH, todos los subtipos).

Un "agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterápicos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales como venenos del huso, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de cinasa. Los agentes quimioterápicos incluyen compuestos usados en el "tratamiento dirigido" y quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen: ibrutinib (IMBRUVICA™, APCI-32765, Pharmacyclics Inc./Janssen Biotech Inc.; n.º de reg. CAS 936563-96-1, documento US 7514444), idelalisib (ZYDELIG®, CAL-101, GS 1101, GS-1101, Gilead Sciences Inc.; n.º de reg. CAS 1146702-54-6), erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, n.º de reg. CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (n.º CAS 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (Platinol®, (SP-4-2)-diaminodicloroplatinato(II), cis-diaminodicloroplatinato(II), n.º CAS 15663-27-1), carboplatino (n.º CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trien-9-carboxamida, n.º CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) y doxorubicina (ADRIAMYCIN®, n.º CAS 23214-92-8), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Los agentes quimioterápicos incluyen inhibidores de dianas de receptores de linfocitos B, tales como inhibidores de BTK, Bcl-2 y JAK.

Más ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento WO2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semaphore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirólimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYPERK®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecán (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (libre de Cremophor), formulaciones de nanopartículas genomanipuladas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirólimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo, tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aciridinas, tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adocolesina, carcelesina y bicelesina); criptoficinas (en particular, criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafacina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uramustina; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos enodinos (por ejemplo, calicheamicina, calicheamicina gamma11, calicheamicina omega11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarcinostatina y cromóforos de antibióticos enodinos de cromoproteínas relacionados), aclacinomisininas, actinomycinina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomofolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina,

esorrubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, cinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinano; lonidamina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; phenamet, pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbacin; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclortrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano, vindesina; dacarbacina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterápico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina) y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (DSRE), tales como fulvestrant (FASLODEX®, Astra Zeneca); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprorrelina y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasa, tales como inhibidores de MEK, tales como cobimetinib (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido cinasa, tales como taselisib (GDC-0032, Genentech Inc.); (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular, los que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en la proliferación celular anómala, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribocimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como las vacunas para el tratamiento génico, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de topoisomerasa 1, tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterápico" anticuerpos terapéuticos, tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (PERJETA™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), trastuzumab emtansina (KADCYLA®, Genentech Inc.) y tositumomab (BEXXAR, Corixa).

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinar sus actividades usando pruebas tales como las descritas en el presente documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación o escisión enzimática del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos producidos por un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo.

El término "prospecto del envase" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en relación con el uso de dichos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles sobre su compañero imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a los compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren

con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y en el que sus moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen, en general, S. P. Parker, ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de giro de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama mezcla enantiómera. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, que se puede producir cuando no haya existido ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantiómeras carentes de actividad óptica. Los enantiómeros se pueden separar de una mezcla racémica por un procedimiento de separación quiral, tal como cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). La asignación de la configuración en los centros quirales en los enantiómeros separados puede ser provisional, y está representada, con propósitos ilustrativos, en las estructuras de la tabla 1, mientras que la estereoquímica está establecida de forma concluyente, tal como como a partir de datos cristalográficos de rayos X.

El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a los isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica sales que no sean indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen tanto sales de adición de ácido como de base. La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprende una formulación y/o con el mamífero que se trata con la misma.

El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos seleccionados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxilica y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, "mesilato" del ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido salicíclico.

El término "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperidina y resinas de poliamina.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo (EtOAc), ácido acético (AcOH) y etanolamina.

El término "CE₅₀" es la "concentración eficaz semimáxima" e indica la concentración plasmática de un compuesto

particular requerida para obtener un 50 % del máximo de un efecto particular *in vivo*.

El término "Ki" es la constante de inhibición e indica la afinidad de unión absoluta de un inhibidor particular por un receptor. Se mide usando ensayos de unión por competencia y es igual a la concentración en la que el inhibidor particular ocuparía un 50 % de los receptores si no estuviera presente ningún ligando de competencia (por ejemplo, un radioligando). Los valores de Ki se pueden convertir logarítmicamente en valores de pKi (-log Ki), en los que los valores mayores indican una potencia exponencialmente mayor.

El término "CI₅₀" es la concentración inhibidora semimáxima e indica la concentración de un compuesto particular requerido para obtener una inhibición de un 50 % de un proceso biológico *in vitro*. Los valores de CI₅₀ se pueden convertir logarítmicamente en valores de pCI₅₀ (-log CI₅₀), en los que los valores mayores indican una potencia exponencialmente mayor. El valor de CI₅₀ no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, las concentraciones empleadas, y se puede convertir en una constante de inhibición (Ki) absoluta usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Se pueden calcular otros parámetros del porcentaje de inhibición, tal como CI₇₀ y CI₉₀.

Los términos "compuesto de la presente invención" y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de fórmula I" incluyen los compuestos de las fórmulas I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de fórmula I, también pretende representar hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuestos y mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de fórmula I, también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto porque uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl y 125I. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos, tales como 3H, 13C y 14C. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en tratamiento radioactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la invención pueden tener propiedades de DMPK (metabolismo y farmacocinética de fármacos) mejoradas en relación con su distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida. Un compuesto marcado con 18F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y profármacos de los mismos se pueden preparar, en general, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo no marcado isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular, deuterio (es decir, 2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio se considera en este contexto un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención, se pretende que cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se establezca de otro modo, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de la presente invención, se pretende que cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) represente deuterio.

RECEPTOR DE ESTRÓGENOS

El receptor de estrógenos alfa (RE-α; NR3A1) y el receptor de estrógenos beta (RE-β; NR3A2) son receptores de hormonas esteroideas, que son miembros de la gran superfamilia de receptores nucleares. Los receptores nucleares comparten una estructura modular común, que incluye mínimamente un dominio de unión a ADN (DUA) y un dominio de unión a ligando (DUL). Los receptores de hormonas esteroideas son proteínas intracelulares solubles que actúan como factores de transcripción regulados por ligando. Los vertebrados contienen cinco receptores de hormonas esteroideas estrechamente relacionados (receptor de estrógenos, receptor de andrógenos, receptor de progesterona, receptor de glucocorticoides, receptor de mineralocorticoides), que regulan un amplio espectro de actividades reproductoras, metabólicas y de desarrollo. Las actividades de RE se controlan por la unión de estrógenos endógenos, incluyendo 17 β-estradiol y estronas.

El gen RE- α (alfa) se localiza en 6q25.1 y codifica una proteína de 595 AA. El gen RE- β reside en el cromosoma 14q23.3 y produce una proteína de 530 AA. Sin embargo, debido a los sitios de inicio de empalme y traducción alternativos, cada uno de estos genes puede dar lugar a múltiples isoformas. Además del dominio de unión a ADN (llamado dominio C) y el dominio de unión a ligando (dominio E), estos receptores contienen un dominio N terminal (A/B), un dominio bisagra (D) que une los dominios C y E, y una extensión C terminal (dominio F) (Gronemeyer y Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995). Mientras que los dominios C y E de RE- α y RE- β están bastante conservados (un 95 % y un 55 % de identidad de aminoácidos, respectivamente), la conservación de los dominios A/B, D y F es mala (por debajo de un 30 % de identidad de aminoácidos). Ambos receptores están implicados en la regulación y el desarrollo del aparato reproductor femenino, pero también desempeñan diversos papeles en el sistema nervioso central, los sistemas cardiovasculares y el metabolismo óseo.

El bolsillo de unión a ligando de los receptores de hormonas esteroideas está profundamente enterrado dentro del dominio de unión a ligando. Tras su unión, el ligando forma parte del núcleo hidrófobo de este dominio. En consecuencia, la mayoría de los receptores de hormonas esteroideas son inestables en ausencia de hormonas y requieren la asistencia de chaperonas, tales como Hsp90, para mantener la competencia de unión a hormonas. La interacción con Hsp90 también controla la translocación nuclear de estos receptores. La unión a ligando estabiliza el receptor e inicia cambios conformacionales secuenciales que liberan las chaperonas, alteran las interacciones entre los diversos dominios del receptor y remodelan las superficies de interacción con proteínas que permiten que estos receptores se transloquen en el núcleo, se unan a ADN y participen en interacciones con complejos de remodelación de cromatina y la maquinaria transcripcional. Aunque el RE puede interactuar con Hsp90, ni se requiere esta interacción para la unión a hormonas ni es dependiente del contexto celular, apo-RE puede ser tanto citoplásmico como nuclear. Los estudios biofísicos indicaron que la unión a ADN en lugar de la unión a ligando contribuye a la estabilidad del receptor (Greenfield *et al.*, Biochemistry 40: 6646-6652, 2001).

El RE puede interactuar con el ADN directamente uniéndose a un motivo de secuencia de ADN específico llamado elemento de respuesta a estrógenos (ERE) (vía clásica) o bien indirectamente por medio de interacciones proteína-proteína (vía no clásica) (Welboren *et al.*, Endocrine-Related Cancer 16: 1073-1089, 2009). En la vía no clásica, se ha demostrado que el RE se ancla a otros factores de transcripción, incluyendo SP-1, AP-1 y NF- κ B. Estas interacciones parecen desempeñar papeles críticos en la capacidad del RE de regular la proliferación y diferenciación celular.

Ambos tipos de interacciones RE-ADN pueden dar como resultado la activación o represión de genes dependientes de los correguladores transcripcionales que se reclutan por el complejo RE-ERE respectivo (Klinge, Steroid 65: 227-251, 2000). El reclutamiento de correguladores está mediado principalmente por dos superficies de interacción de proteínas, AF2 y AF1. AF2 se localiza en el dominio E del RE y su conformación se regula directamente por el ligando (Brzozowski *et al.*, (1997) Nature 389: 753-758). Los agonistas completos parecen promover el reclutamiento de coactivadores, mientras que los agonistas débiles facilitan la unión de correpresores. La regulación de la proteína con la AF1 se entiende mucho menos, pero se puede controlar por la fosforilación de serina (Ward y Weigel, (2009) Biofactors 35: 528-536). Uno de los sitios de fosforilación implicados (S118) parece controlar la actividad transcripcional del RE en presencia de antagonistas, tales como tamoxifeno, que desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer de mama. Mientras que los agonistas completos parecen detener el RE en determinada conformación, los agonistas débiles tienden a mantener el RE en equilibrio entre diferentes conformaciones, lo que permite que las diferencias dependientes de células en los repertorios de correguladores modulen la actividad del RE de una forma dependiente de células (Tamrazi *et al.*, Mol. Endocrinol. 17: 2593-2602, 2003). Las interacciones del RE con el ADN son dinámicas e incluyen, pero no se limitan a, la degradación del RE por el complejo endopeptidásico multicatalítico (Reid *et al.*, Mol Cell 11: 695-707, 2003). La degradación del RE con ligandos proporciona una estrategia de tratamiento atractiva para enfermedades o afecciones que son sensibles a los estrógenos y/o resistentes a los tratamientos antihormonales disponibles. La señalización por RE es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de los órganos reproductores femeninos, incluyendo las mamas, la ovulación y el engrosamiento del endometrio. La señalización por RE también tiene un papel en la masa ósea, el metabolismo de los lípidos y los cánceres. Aproximadamente un 70 % de los cánceres de mama expresan RE- α (positivo para el RE- α) y son dependientes de los estrógenos para su crecimiento y supervivencia. También se cree que otros cánceres son dependientes de la señalización por RE- α para su crecimiento y supervivencia, tal como, por ejemplo, los cánceres ovárico y endometrial. El antagonista del RE- α tamoxifeno se ha usado para tratar el cáncer de mama positivo para el RE- α incipiente y avanzado tanto en mujeres pre como posmenopáusicas. Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), un antagonista del RE basado en esteroideos, se usa para tratar el cáncer de mama en mujeres que han sufrido una progresión a pesar del tratamiento con tamoxifeno Howell A. (2006) Endocr Relat Cancer; 13:689-706; documentos US 6774122; US 7456160; US 8329680; US 8466139). También se usan inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos para tratar cánceres en seres humanos. En algunos casos, los inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos bloquean la producción de estrógenos a partir de androstenodiona y testosterona en mujeres posmenopáusicas, bloqueando, de este modo, el crecimiento dependiente del RE en los cánceres. Además de estos agentes antihormonales, el cáncer de mama positivo para el RE progresivo se trata en algunos casos con una variedad de otros agentes quimioterápicos, tales como, por ejemplo, antraciclinas, platinos, taxanos. En algunos casos, los cánceres de mama positivos para el RE que albergan la amplificación genética del receptor de tirosina cinasa ERB-B/HER2 se tratan con el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin®, Genentech Inc.) o el fármaco tradicional inhibidor de pan-ERB-B lapatinib (TYKERB®, GlaxoSmith Kline Corp.). A pesar de esta batería de tratamientos dirigidos antihormonales, quimioterápicos y basados en fármacos tradicionales y anticuerpos, muchas mujeres con

mamas positivas para el RE- α desarrollan cáncer metastatizante progresivo y necesitan nuevos tratamientos. Es importante destacar que se cree que la mayoría de los tumores positivos para el RE que progresan durante los tratamientos antihormonales existentes, así como otros, siguen siendo dependientes del RE- α para su crecimiento y supervivencia. Por tanto, existe la necesidad de obtener nuevos agentes que se dirijan al RE- α que tengan actividad en el contexto de un cáncer metastatizante y resistencia adquirida. En un aspecto, en el presente documento se describen compuestos que son moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE). En modos de realización específicos, los MSRE descritos en el presente documento son degradadores selectivos del receptor de estrógenos (DSRE). En algunos modos de realización, en los ensayos basados en células, los compuestos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de los niveles de RE- α en el equilibrio (es decir, degradación del RE) y son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones sensibles a los estrógenos y/o enfermedades o afecciones que se han vuelto resistentes a los tratamientos antihormonales.

La mayoría de los pacientes con cáncer de mama se tratan con agentes que bloquean la síntesis de estrógenos (por ejemplo, inhibidores de aromatasa; IA) o bien antagonizan los efectos del estradiol por medio de la unión competitiva al RE (por ejemplo, tamoxifeno) (Puhalla S, *et al* Mol Oncol 2012; 6(2):222-236). A pesar de la utilidad terapéutica bien documentada de estos agentes en diversos estadios de la enfermedad, muchos cánceres de mama RE+ recidivan y los pacientes finalmente sucumben. Recientemente, la secuenciación hologenómica y dirigida de nueva generación han identificado mutaciones en ESR1 (gen receptor de estrógenos alfa) en hasta un 20 % de los tumores de pacientes con cáncer de mama avanzado que han sufrido una progresión durante los tratamientos endocrinos, en gran medida inhibidores de aromatasa (Li S, *et al*. Cell Rep (2013); 4(6): 1116-1130; Merenbakh-Lamin K, *et al*. Cancer Res (2013); 73(23): 6856-6864; Robinson DR, *et al*. Nat Genet (2013); 45(12): 1446-1451; Toy W, *et al*. Nat Genet (2013); 45(12): 1439-1445; Jeselsohn R, *et al*. Clin Cancer Res (2014); 20: 1757-1767). Estas mutaciones en el dominio de unión a ligando (DUL) confieren una alta actividad basal del apo-receptor, lo que las hace independientes de ligando y, por tanto, activas en el contexto de baja concentración de estradiol. Existe la necesidad de obtener tratamientos que se dirijan a la señalización por RE con fuerte actividad en el contexto de la progresión del cáncer después del tratamiento con IA o tamoxifeno, incluyendo el subgrupo de pacientes que albergan tumores mutantes en ESR1.

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos de fórmula I divulgados en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar un cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos (RE) resistente a hormonas en un paciente caracterizado como que tiene una mutación en el gen *ESR1*, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. En algunos modos de realización, la mutación en el gen *ESR1* da como resultado un polipéptido RE que tiene una sustitución aminoacídica en una posición seleccionada entre las posiciones de aminoácido 6, 118, 269, 311, 341, 350, 380, 392, 394, 433, 463, 503, 534, 535, 536, 537, 538 y 555 de SEQ ID NO:2. En algunos modos de realización, la mutación da como resultado un polipéptido RE que tiene una sustitución aminoacídica seleccionada entre H6Y, S118P, R269C, T311M, S341L, A350E, E380Q, V392I, R394H, S433P, S463P, R503W, V534E, P535H, L536R, L536P, L536Q, Y537N, Y537C, Y537S, D538G y R555C. En algunos modos de realización, el paciente tiene dos o más mutaciones en el gen *ESR1*.

Dado el papel central del RE- α en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama, los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en el tratamiento del cáncer de mama, solos o bien en combinación con otros agentes que pueden modular otras vías críticas en el cáncer de mama, incluyendo, pero sin limitarse a, los que se dirigen a IGF1R, EGFR, CDK 4/6, erB-B2 y 3, el eje PI3K/AKT/mTOR, HSP90, PARP o histona desacetilasas.

Dado el papel central del RE- α en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama, los compuestos de fórmula I divulgados en el presente documento son útiles en el tratamiento del cáncer de mama, solos o bien en combinación con otro agente usado para tratar el cáncer de mama, incluyendo, pero sin limitarse a, inhibidores de aromatasa, antraciclinas, platinos, agentes alquilantes de mostazas nitrogenadas, taxanos. El agente ilustrativo usado para tratar un cáncer de mama incluye, pero no se limita a, inhibidores de PI3K, tales como taselisib (GDC-0032, Genentech Inc.), paclitaxel, anastrozol, exemestano, ciclofosfamida, epirubicina, fulvestrant, letrozol (FEMARA®, Novartis, Corp.), gemcitabina, trastuzumab, pegfilgrastim, filgrastim, tamoxifeno, docetaxel, toremifeno, vinorelbina, capecitabina (XELODA®, Roche), ixabepilona, así como otros descritos en el presente documento.

Las enfermedades o afecciones relacionadas con RE incluyen disfunción por RE- α asociada con cáncer (cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer ovárico y uterino), anomalías en el sistema nervioso central (SNC) (alcoholismo, migraña), anomalías en el sistema cardiovascular (aneurisma aórtico, susceptibilidad a infarto de miocardio, esclerosis de la válvula aórtica, cardiopulmonar, arteriopatía coronaria, hipertensión), anomalías en el sistema hematológico (flebotrombosis profunda), enfermedades inmunitarias e inflamatorias (enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis), susceptibilidad a infección (hepatitis B, hepatopatía crónica), metabolopatías (densidad ósea, colestasia, hipospadias, obesidad, artrosis, osteopenia, osteoporosis), defectos neurológicos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo), anomalías psiquiátricas (anorexia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), demencia, trastorno por depresión mayor, psicosis) y anomalías reproductoras (edad de la menarquia, endometriosis, infertilidad).

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógenos o mediada por el receptor de

estrógenos en un mamífero.

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso para tratar un cáncer en un mamífero. En algunos modos de realización, el cáncer es cáncer de mama, cáncer ovárico, 5 cáncer endometrial, cáncer de próstata o cáncer uterino. En algunos modos de realización, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer endometrial, cáncer de próstata o cáncer uterino. En algunos modos de realización, el cáncer es cáncer de mama. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer dependiente del receptor de estrógenos. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer sensible a los estrógenos. En algunos modos de realización, el 10 cáncer es resistente al tratamiento antihormonal. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer sensible a los estrógenos o un cáncer dependiente del receptor de estrógenos que es resistente al tratamiento antihormonal. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer sensible a las hormonas o un cáncer dependiente del receptor de hormonas que es resistente al tratamiento antihormonal. En algunos modos de realización, el tratamiento antihormonal incluye el tratamiento con al menos un agente seleccionado de tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de 15 aromatasa esteroideos e inhibidores de aromatasa no esteroideos.

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso para tratar un cáncer de mama metastásico positivo para receptores de hormonas en una mujer posmenopáusica con 20 progresión de la enfermedad después del tratamiento antiestrógeno.

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso para tratar una enfermedad benigna o maligna dependiente de hormonas de la mama o aparato reproductor en un mamífero. En algunos modos de realización, la enfermedad benigna o maligna es cáncer de mama.

En algunos modos de realización, el compuesto para su uso en cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento es un degradador del receptor de estrógenos; es un antagonista del receptor de estrógenos; tiene 25 actividad agonista del receptor de estrógenos mínima o insignificante; o combinaciones de los mismos.

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos descritos en el presente documento para su uso en procedimientos de tratamiento que incluyen una pauta de tratamiento que incluye administrar radioterapia al mamífero. 30

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos descritos en el presente documento para su uso en procedimientos de tratamiento que incluyen administrar el compuesto antes o después de la cirugía.

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos descritos en el presente documento para su uso en procedimientos de tratamiento que incluyen administrar al mamífero al menos un antineoplásico adicional. 35

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso para tratar un cáncer en un mamífero, en el que el mamífero no ha recibido quimioterapia. 40

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero. En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso para tratar un cáncer en un mamífero, en el que el mamífero se trata con respecto al cáncer con al menos un antineoplásico. En un modo de realización, el cáncer es un cáncer resistente a 45 hormonas.

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones del útero en un mamífero. En algunos modos de realización, la enfermedad o afección del útero es liomioma, liomioma uterino, hiperplasia endometrial o endometriosis. En algunos 50 modos de realización, la enfermedad o afección del útero es una enfermedad o afección cancerosa del útero. En algunos otros modos de realización, la enfermedad o afección del útero es una enfermedad o afección no cancerosa del útero.

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso en el tratamiento de la endometriosis en un mamífero. 55

En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso en el tratamiento de liomioma en un mamífero. En algunos modos de realización, el liomioma es un liomioma uterino, liomioma esofágico, liomioma cutáneo o liomioma del intestino delgado. En algunos modos de realización, se 60 proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso en el tratamiento de fibromiomas en un mamífero. En algunos modos de realización, se proporcionan compuestos divulgados en el presente documento para su uso en el tratamiento de fibromiomas uterinos en un mamífero.

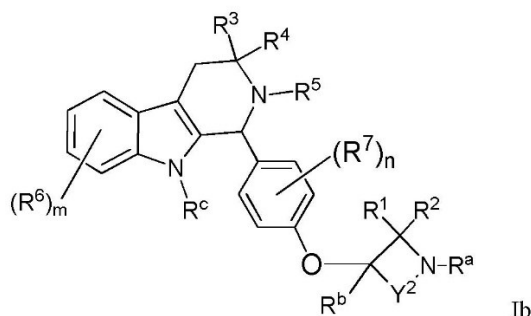
Otro modo de realización de la invención se refiere a un compuesto como se divulga en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa. 65

Otro modo de realización de la invención se refiere a un compuesto como se divulga en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con RE.

COMPUESTOS DE TETRAHIDRO-PIRIDO[3,4-b]INDOL-1-IL

La presente invención proporciona los compuestos de tetrahydro-pirido[3,4-b]indol-1-ilo de fórmula Ib, le y lh y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por el receptor de estrógenos alfa (REa).

Los compuestos de fórmula Ib tienen la estructura:



o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

$$Y^2 \text{ es } -(CH_2)-;$$

R^a se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, propargilo, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo C₃-C₆, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

R^b se selecciona independientemente de H, -O(alquilo C₁-C₃), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, propargilo, -(alquidil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo C₃-C₆, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

R^c se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alilo, propargilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacina-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino;

R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-C₉, heteroarilo C₆-C₉, -(alquildil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₉), -(alquildil C₁-C₆)-(heterociclo C₃-C₉), C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a y SO₂NR^a, opcionalmente sustituidos con uno o más de halógeno, CN, OR^a, N(R^a)₂, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-C₉, heteroarilo C₆-C₉, C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a y SO₂NR^a.

R⁶ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacin-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino:

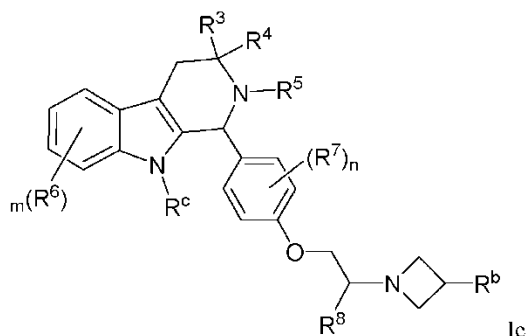
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

R⁷ es F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacina-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4:

donde el alquildio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NHA, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-iloxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacín-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino.

Los compuestos de fórmula le tienen la estructura:



o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^b se selecciona independientemente de H, -O(alquilo C₁-C₃), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, propargilo, -(alquidil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo C₃-C₆, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

R^c se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alilo, propargilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NH₂SO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacin-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino:

R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-C₉, heteroarilo C₆-C₉, -(alquildil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₉), -(alquildil C₁-C₆)-(heterociclo C₃-C₉), C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a y SO₂NR^a, opcionalmente sustituidos con uno o más de halógeno, CN, OR^a, N(R^a)₂, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-

OCH₃ y SO₂CH₃;

R^c se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alilo, propargilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacín-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino;

R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-C₉, heteroarilo C₆-C₉, -(alquildiil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₉), -(alquildiil C₁-C₆)-(heterociclo C₃-C₉), C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a y SO₂NR^a, opcionalmente sustituidos con uno o más de halógeno, CN, OR^a, N(R^a)₂, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-C₉, heteroarilo C₆-C₉, C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a y SO₂NR^a;

R⁶ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacín-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino;

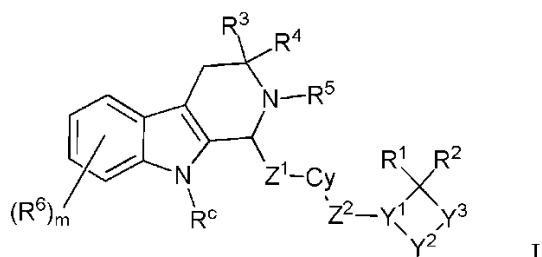
R⁷ es F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacín-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino;

m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

donde los alquildiilo, arildiilo, carbocicliildiilo, heterocicliildiilo y heteroarildiilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacín-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino.

También se divulgan los compuestos de fórmula I, que tienen la estructura:



y estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

5 Y¹ es CR^b o N;

Y² es -(CH₂)-, -(CH₂CH₂)- o NR^a;

Y³ es NR^a o C(R^b)₂;

10 donde uno de Y¹, Y² e Y³ es N o NR^a;

R^a se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, propargilo, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo C₃-C₆, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

15 R^b se selecciona independientemente de H, -O(alquilo C₁-C₃), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, propargilo, -(alquildiil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo C₃-C₆, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

20 R^c se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alilo, propargilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

Z¹ se selecciona de CR^aR^b, C(O) y un enlace;

25 Cy se selecciona de arildiilo C₆-C₂₀, carbocicildiilo C₃-C₁₂, heterocicildiilo C₂-C₂₀ y heteroarildiilo C₁-C₂₀;

Z² se selecciona de O, S, NR^a, alquildiilo C₁-C₆, fluoroalquildiilo C₁-C₆, O-(alquildiilo C₁-C₆), O-(fluoroalquildiilo C₁-C₆), C(O) y un enlace;

30 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacina-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino;

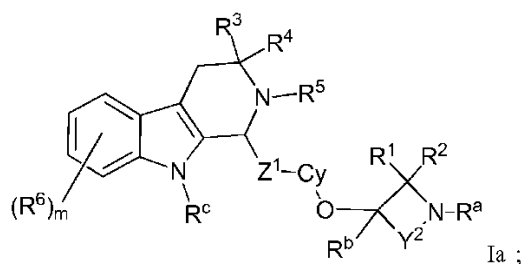
45 R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-C₉, heteroarilo C₆-C₉, -(alquildiil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₉), -(alquildiil C₁-C₆)-(heterociclo C₃-C₉), C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a y SO₂NR^a, opcionalmente sustituidos con uno o más de halógeno, CN, OR^a, N(R^a)₂, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-C₉, heteroarilo C₆-C₉, C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a y SO₂NR^a;

50 R⁶ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacina-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino; y

m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

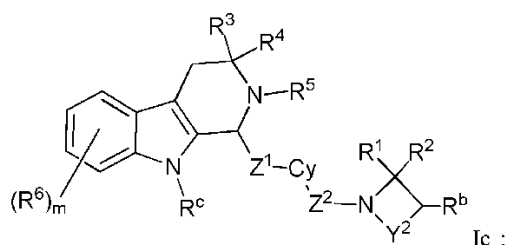
donde los alquildiilo, fluoroalquildiilo, arildiilo, carbocicildiilo, heterocicildiilo y heteroarildiilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacín-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino.

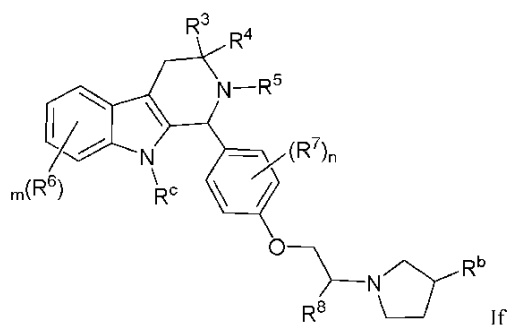
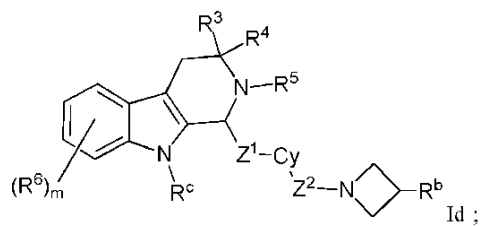
También se divulgan los compuestos de fórmula Ia, c, d, f, g, i, j y k, que tienen las estructuras:



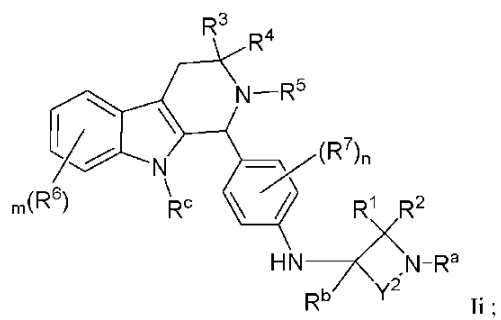
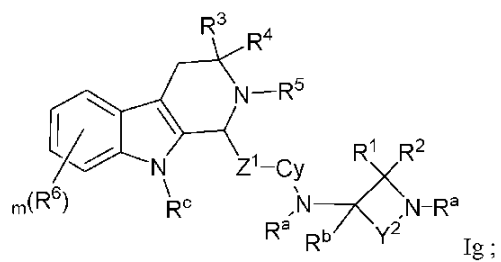
en las que R⁷ es F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacín-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino; y

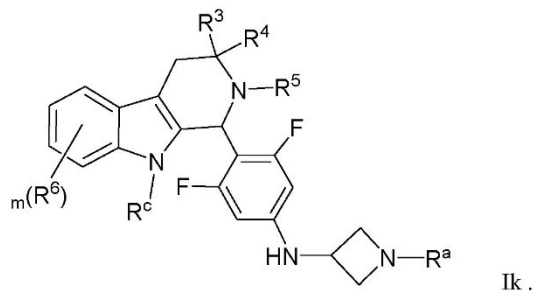
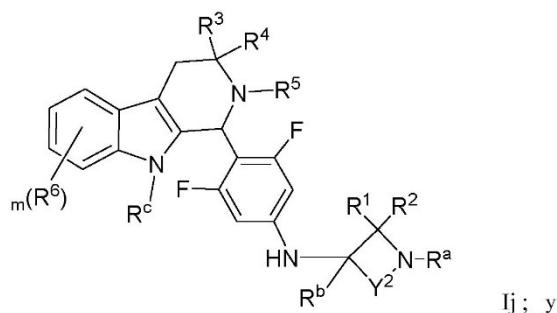
n se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;





en las que R⁸ es H o -CH₃;





También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que Y¹ es CR^b e Y³ es NR^a.

5 También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que Y¹ es N e Y³ es C(R^b)₂.

También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que Y² es -(CH₂)_n.

También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que Y² es -(CH₂CH₂)_n.

10 Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula Ih incluyen en la que R^c es H.

También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que Cy es arildiilo C₆-C₂₀, arildiilo C₆-C₂₀ es fenildiilo, y fenildiilo está sustituido con uno o más F.

15 Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula Ih incluyen en la que R¹ y R² son H.

Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula Ih incluyen en la que R³ es H y R⁴ es -CH₃.

20 Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula Ih incluyen en la que R⁵ es fluoroalquilo C₁-C₆.

Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula Ih incluyen en la que m es 0.

También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que R^c es H.

25 También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que R¹ y R² son H.

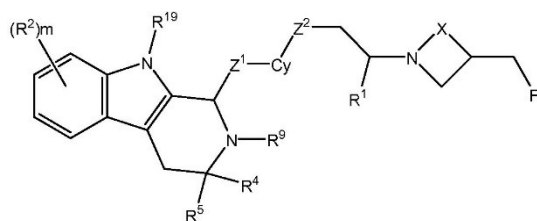
También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que R³ es H y R⁴ es -CH₃.

30 También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que R⁵ es fluoroalquilo C₁-C₆.

También se divulgan los compuestos de fórmula I, en la que m es 0.

35 También se divulgan los compuestos de tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-ilo de fórmula XI, incluyendo la fórmula XIa, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por el receptor de estrógenos alfa (REa).

También se divulga un compuesto que tiene la siguiente estructura de fórmula (XI):



Fórmula(XI);

en la que:

5 Z¹ y Z² se seleccionan independientemente de -O-, -(CH₂)-, -C(O)- o un enlace;

Cy es arilo C₆-C₂₀, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀;

10 X es -(CH₂)- o -(CH₂CH₂)-;

R¹ se selecciona de H, F, Cl, -CN, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(CF₃)OH, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CF₃, -CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ y -C(O)N(CH₃)₂;

15 cada R² se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR¹⁰, -NR¹³R¹⁴, alquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₈, -alquil C₁-C₆-OH, carbociclil C₃-C₈-OH, -Oalquil C₂-C₆-OH, fluoroalquilo C₁-C₆, fluorocarbociclilo C₃-C₈, -C(=O)OR¹², -NHC(=O)R¹¹, -C(=O)NHR¹², -SO₂R¹¹, -NHSO₂R¹¹ y -SO₂NHR¹²;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₈, -alquil C₁-C₆-OH, carbociclil C₃-C₈-OH, fluoroalquilo C₁-C₆, fluorocarbociclilo C₃-C₈, -C(=O)OR¹²;

20 R⁹ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₈, -alquil C₁-C₆-OH, carbociclil C₃-C₈-OH, fluoroalquilo C₁-C₆, fluorocarbociclilo C₃-C₈, heterociclilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo C₁-C₁₀;

25 R¹⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₈, -alquil C₁-C₆-OH, carbociclil C₃-C₈-OH, fluoroalquilo C₁-C₆, fluorocarbociclilo C₃-C₈, -C(=O)OR¹², -C(=O)NHR¹², -SO₂R¹¹, -NHSO₂R¹¹, -SO₂NHR¹², arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo C₁-C₁₀;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄;

30 cada R¹¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄;

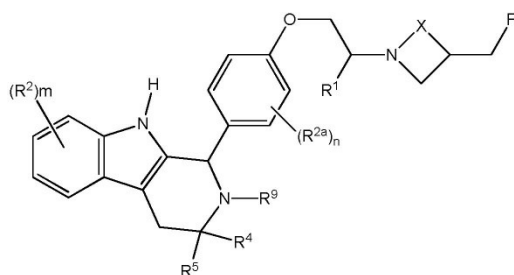
cada R¹² se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄;

35 cada R¹³ y cada R¹⁴ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₄; y m es 0, 1, 2 o 3;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un compuesto de fórmula (XI) que tiene la estructura de fórmula

40 (XIa):



Fórmula(XIa);

45 en la que R^{2a} es independientemente H o F, n es 0, 1 o 2 y R⁴ y R⁵ son independientemente H o metilo.

También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z¹ es un enlace. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z¹ es -O-. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z¹ es -(CH₂)-. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z¹ es -C(O)-. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z² es un enlace. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z² es -O-. También se divulga

un compuesto de fórmula (XI), en la que Z^2 es $-(CH_2)-$. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z^2 es $-C(O)-$. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es arilo C_6-C_{20} . También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es fenilo. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es carbociclilo C_3-C_{12} . También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es ciclohexilo. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es heterociclilo C_2-C_{20} . También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es piracinilo. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es piperidinilo. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es heteroarilo C_1-C_{20} . También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es tiazolilo. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es oxazolilo. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Cy es piridilo. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que R^1 es H. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que R^1 es $-CH_3$. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que X es $-(CH_2)-$. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que X es $-(CH_2)-$ y R^1 es H. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que X es $-(CH_2CH_2)-$. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que X es $-(CH_2CH_2)-$ y R^1 es H. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que X es $-(CH_2CH_2)-$ y R^1 es $-CH_3$.

También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z^1 es un enlace, Z^2 es $-O-$, Cy es fenilo, X es $-(CH_2)-$ y R^1 es H. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z^1 es un enlace, Z^2 es $-O-$, Cy es fenilo, X es $-(CH_2CH_2)-$ y R^1 es H. También se divulga un compuesto de fórmula (XI), en la que Z^1 es un enlace, Z^2 es $-O-$, Cy es fenilo, X es $-(CH_2CH_2)-$ y R^1 es $-CH_3$.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

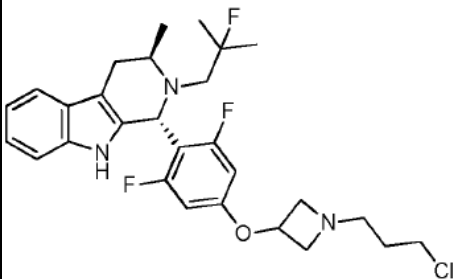
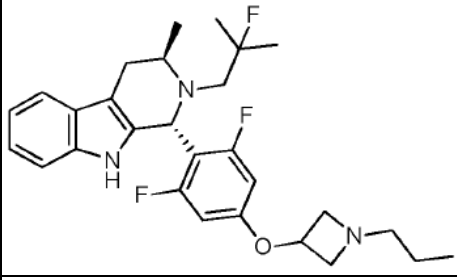
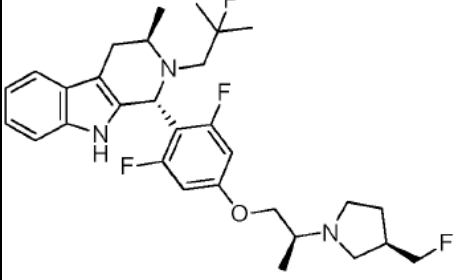
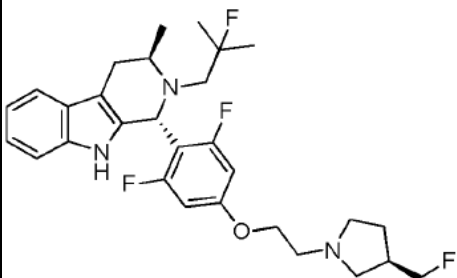
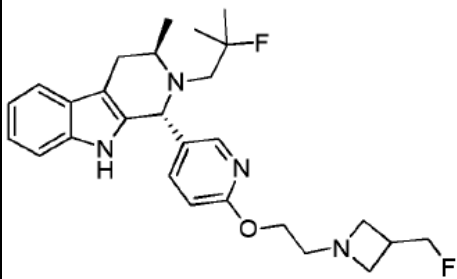
Se pueden establecer las eficacias relativas de los compuestos de fórmula I como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) determinando las concentraciones en las que cada compuesto inhibe la actividad a un grado predefinido y, a continuación, comparando los resultados. Típicamente, la determinación preferente es la concentración que inhibe un 50 % de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora al 50 % o "CI₅₀". La determinación de los valores de CI₅₀ se puede conseguir usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. En general, se puede determinar una CI₅₀ midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor en estudio. A continuación, los valores de la actividad enzimática obtenidos experimentalmente se representan frente a las concentraciones de inhibidor usadas. La concentración del inhibidor que muestra una actividad enzimática de un 50 % (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de CI₅₀. De forma análoga, se pueden definir otras concentraciones inhibidoras a través de determinaciones apropiadas de la actividad. Por ejemplo, en algunos contextos puede ser deseable establecer una concentración inhibidora al 90 %, es decir, CI₉₀.

La proliferación celular, citotoxicidad y viabilidad celular de los compuestos de fórmula I se pueden medir por el ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo® (Promega Corp.). El ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo® es un procedimiento homogéneo de determinación del número de células viables en cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. El ensayo CellTiter-Glo® está diseñado para su uso con formatos multipocillo, lo que hace que sea ideal para los ensayos de proliferación celular y citotoxicidad con cribado de alto rendimiento (HTS) automatizado. El procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir el único reactivo (reactivo de CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en medio complementado con suero. No se requieren etapas de lavado de las células, retirada del medio y pipeteo múltiples. El sistema detecta tanto como 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos a los 10 minutos después de añadir el reactivo y mezclar.

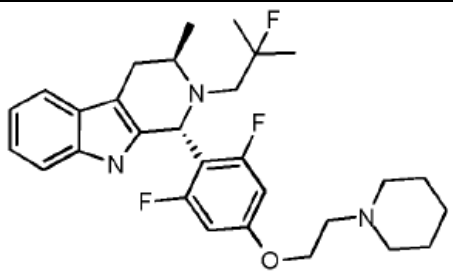
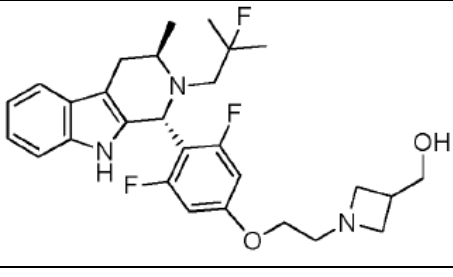
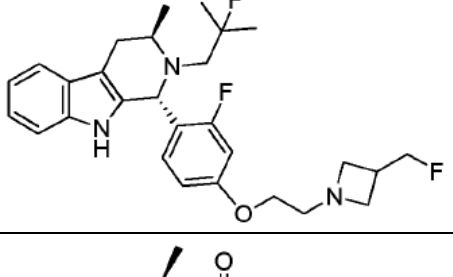
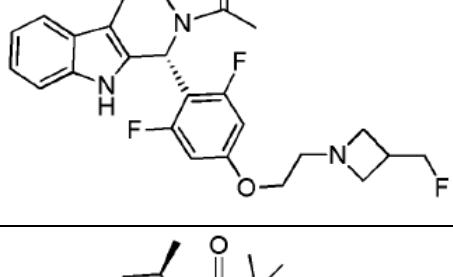
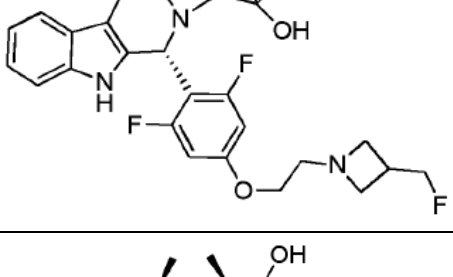
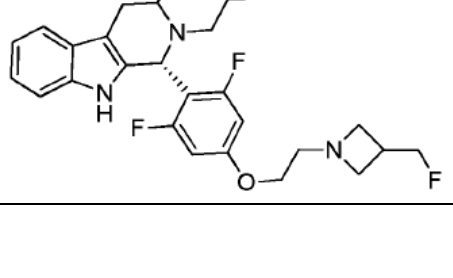
Todos los compuestos de fórmula I ejemplares en las tablas 1 y 2 se prepararon y caracterizaron por CLEM [MTH]⁺ (cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas) con detección del ión original. Todos los compuestos de fórmula I ejemplares en las tablas 1 y 2 se sometieron a prueba para determinar la unión a REα (receptor de estrógenos alfa) y a la actividad biológica de acuerdo con los ensayos, protocolos y procedimientos de los ejemplos 901-907. Los valores de S_{inf} por HCS en MCF7 para RE-alfa (%) en la tabla 1 se midieron por el ensayo de degradación con formación de imágenes de fluorescencia de alto contenido de REα en células de cáncer de mama del ejemplo 901. Los valores de CE₅₀ por HCS en MCF7 para RE-alfa (μM) en las tablas 1 y 2 se midieron por los ensayos de proliferación celular *in vitro* descritos en los ejemplos 902 y 903. Los ensayos de peso húmedo uterino de rata de los ejemplos 906 y 907 permiten la rápida determinación de la actividad antagonista de los compuestos en un tejido sensible al RE (útero de rata inmadura) mientras que compiten frente al ligando para RE natural estradiol, es decir, modo antagonista (Ashby, J.; *et al.* (1997) *Regulatory toxicology and pharmacology*: RTP, 25 (3):226-31). Los compuestos de fórmula I ejemplares en las tablas 1 y 2 tienen las siguientes estructuras, correspondientes denominaciones (ChemBioDraw, versión 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) y actividad biológica. Si más de una denominación se asocia con un compuesto o intermedio de fórmula I, la estructura química definirá el compuesto.

Tabla 1

N.º	Estructura	Denominación	CE ₅₀ por HCS en MCF7 para RE-alfa (µM)	S _{inf} por HCS en MCF7 para RE-alfa (%)
101		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000049	-100
102		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000014	-98,9 %
103		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-metilpropan-1-ona	0,00011	-91,8 %
104		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ona	0,000043	-95,4 %
105		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(difluorometil)acetidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000027	-94 %

106		(1R,3R)-1-(4-((1-(3-cloropropil)acetidin-3-il)oxi)-2,6-difluorofenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000142	-90,4 %
107		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-propilacetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000024	-97,6 %
108		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((S)-2-((R)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00011	-79,3 %
109		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-((R)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000050	-86,5 %
110				
111		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(6-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000898	-96,8

112		(1S,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(3-fluoro-5-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoksi)piridin-2-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000092	-93,9
113		(1R,3R)-2-(ciclobutilmetil)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoksi)fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00618	-94,8
114		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoksi)fenil)-3-metil-2-((3-metiloxtan-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000715	-97,8
115		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoksi)fenil)-3-metil-2-(oxetan-3-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0231	-95,5
116		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoksi)fenil)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0414	-85
117		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoksi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000171	-71,7

118		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(piperidin-1-yl)etoxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000488	-72,2
119		(1-(2-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etil)acetidin-3-il)metanol	0,00198	-71,3
120		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(2-fluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0000562	-96,3
121		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)etanona	0,008	-91
122		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	0,0014	-97,8
123		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-metilpropan-1-ol	0,00104	-96,1

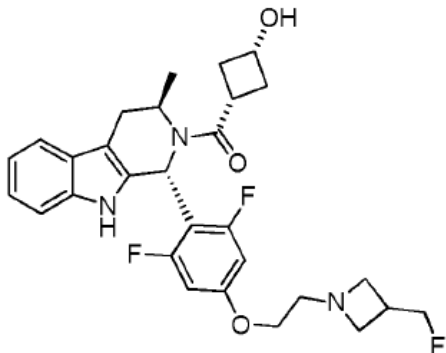
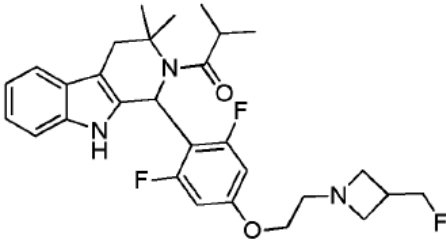
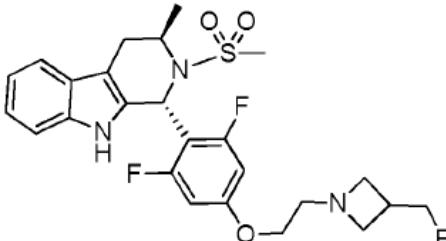
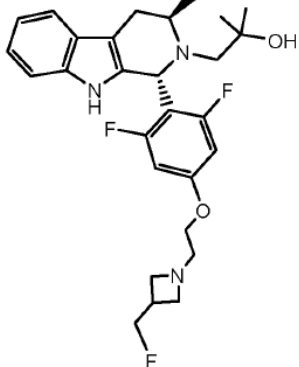
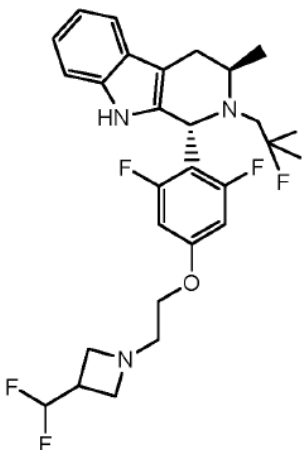
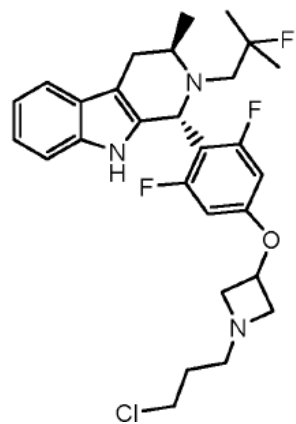
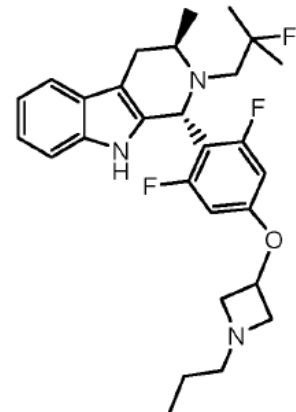
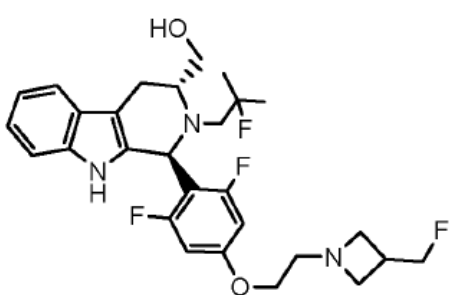
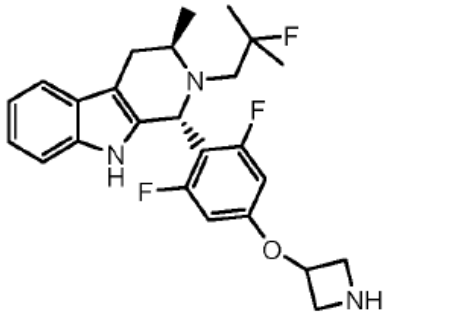
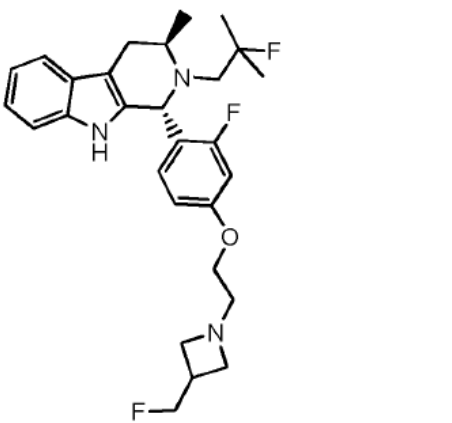
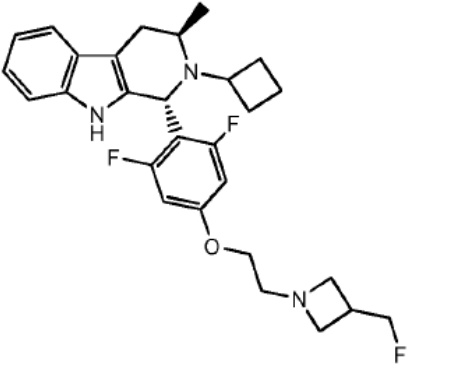
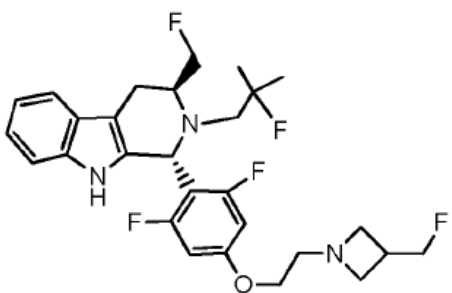
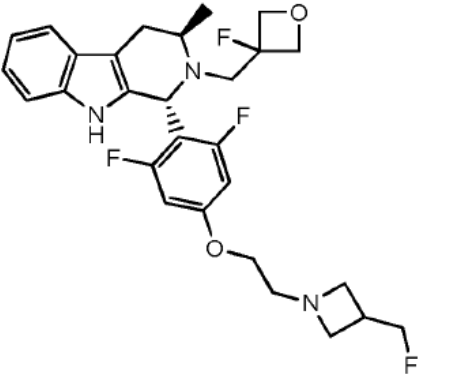
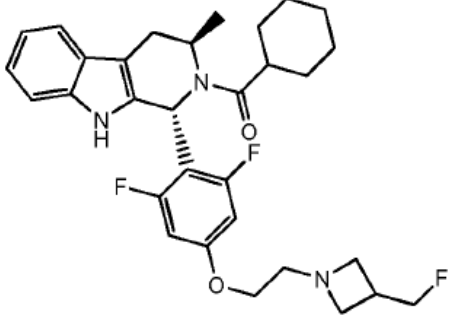
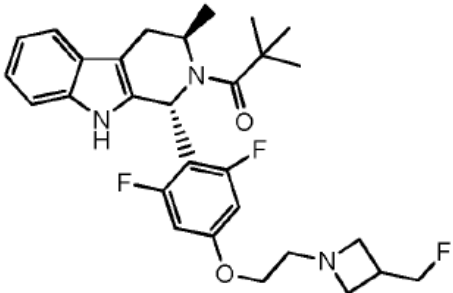
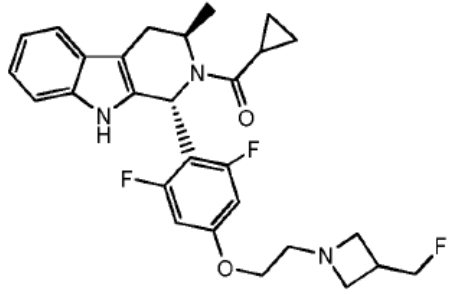
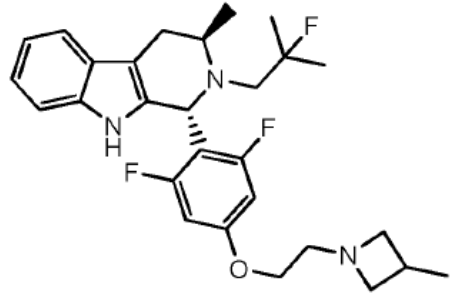
124		((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)metanona	0,135	-75
125		1-(1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-metilpropan-1-ona	0,0744	-90
126		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000469	-94,4

Tabla 2

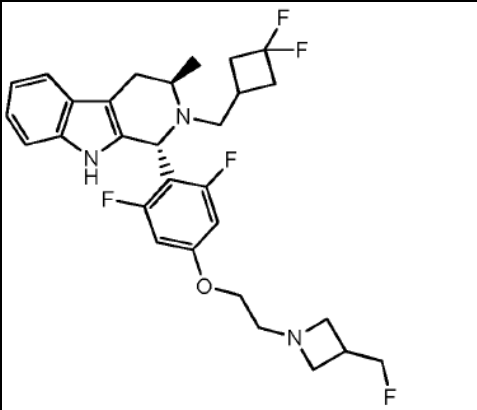
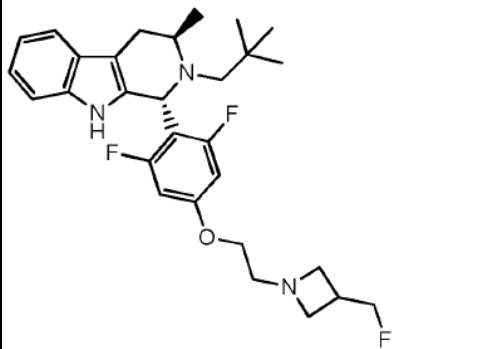
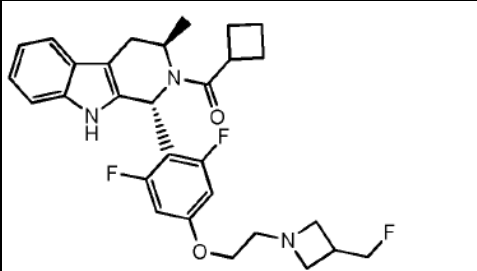
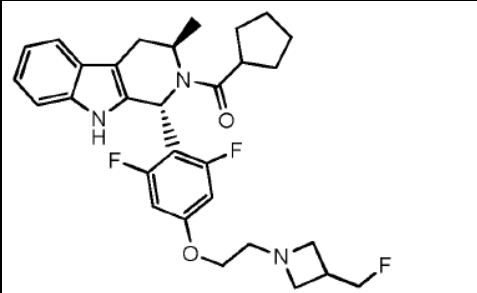
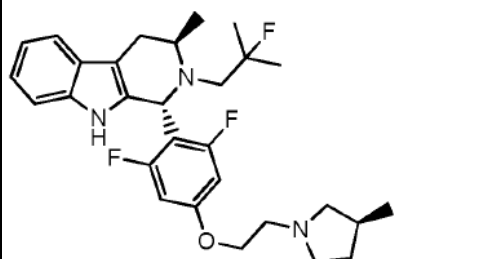
N.º	Estructura	Denominación	CE ₅₀ por HCS MCF7 para RE-alfa (µM)	CLEM en [M+H] ⁺ para
127		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol	0,000641	502,6

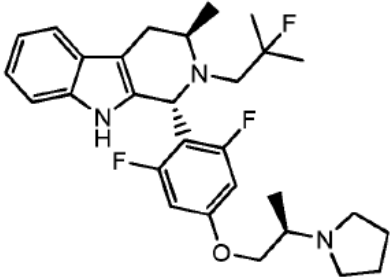
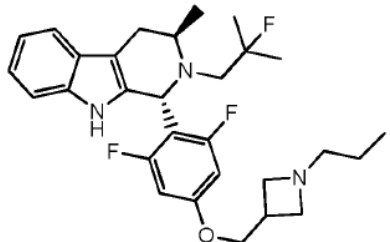
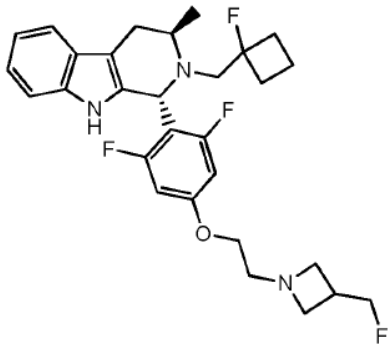
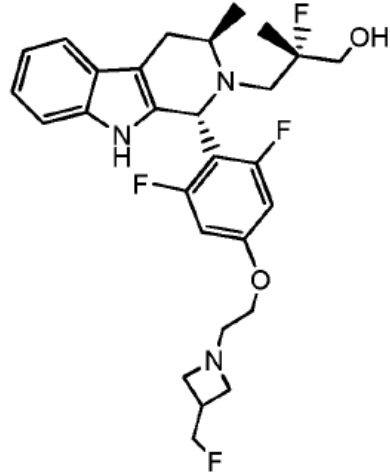
128		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(difluorometil)acetidin-1-il]etoxi]-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000064	522,3
129		(1R,3R)-1-[4-[1-(3-cloropropil)acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,00017	522,2
130		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-propilacetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0000504	486,3
131		((1S,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)metanol	0,000146	520,3

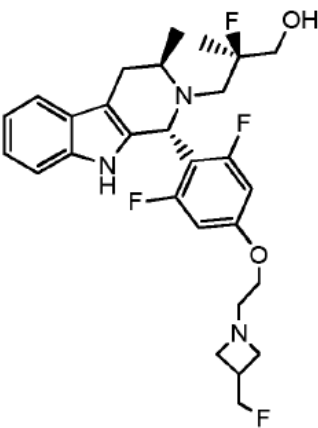
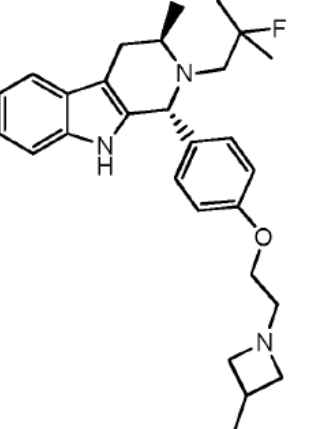
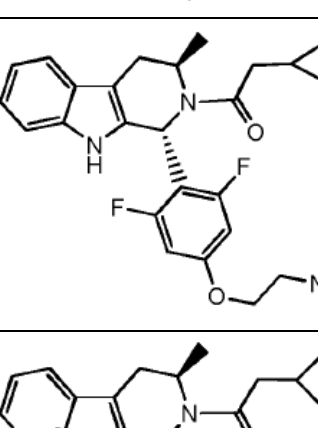
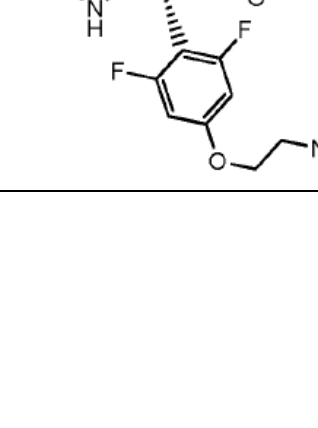
132		(1R,3R)-1-[4-(acetidin-3-iloxi)-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,00031	444,2
133		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(2-fluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoksi)fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0000562	486,3
134		(1R,3R)-2-ciclobutil-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoksi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000542	484,3
135		(1R,3S)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoksi]fenil]-3-(fluorometil)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0000973	522,3

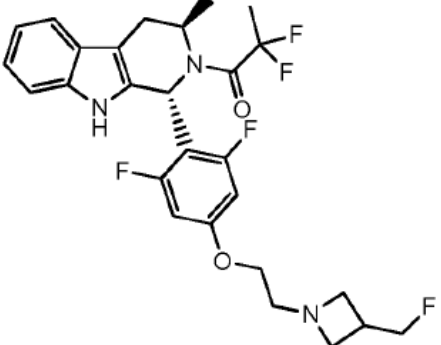
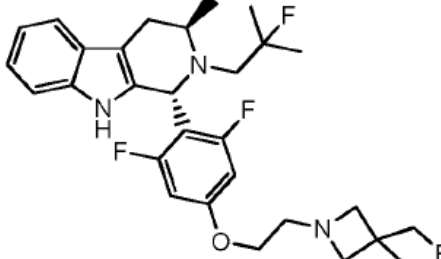
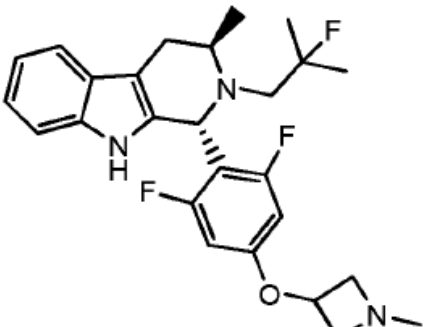
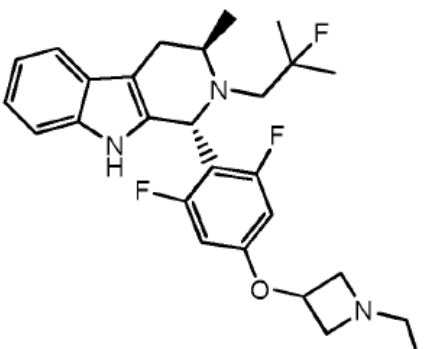
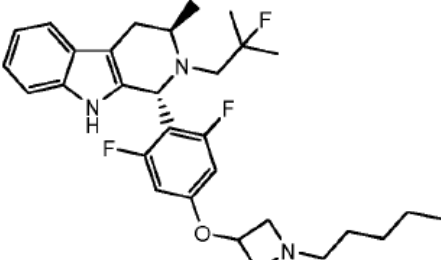
136		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl]ethoxy]fenil]-2-[(3-fluorooxetan-3-yl)methyl]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000114	518,3
137		ciclohexil((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethoxy)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)metanona	0,028	540,4
138		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl]ethoxy]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	0,000491	514,3
139		ciclopropil((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethoxy)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)metanona	0,00248	498,2
140		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-(3-metilacetidin-1-yl)etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,00013	486,4

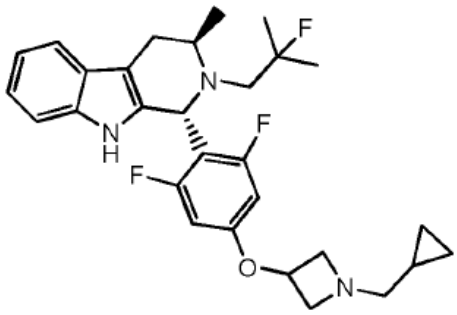
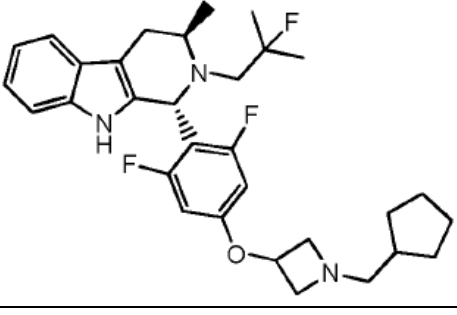
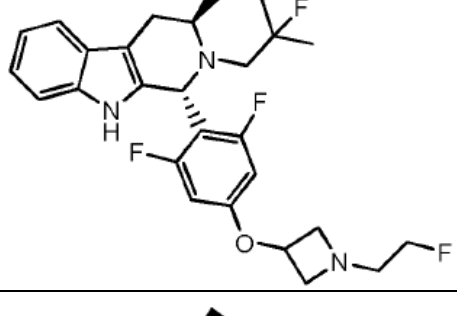
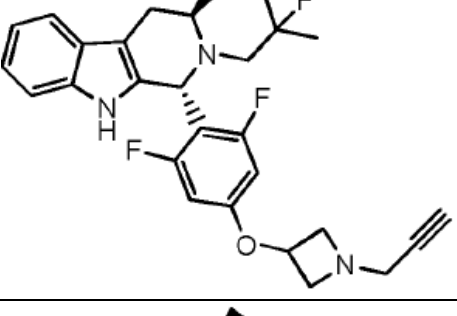
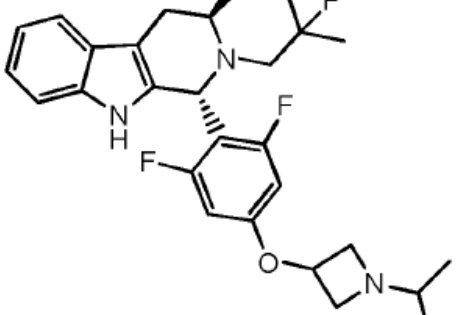
141		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000151	500,2
142		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilpropoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000090	500,3
143		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[3-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]propoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000078	518,4
144		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[(E)-3-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]prop-1-enil]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000144	500,1
145		N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,000096	503,3

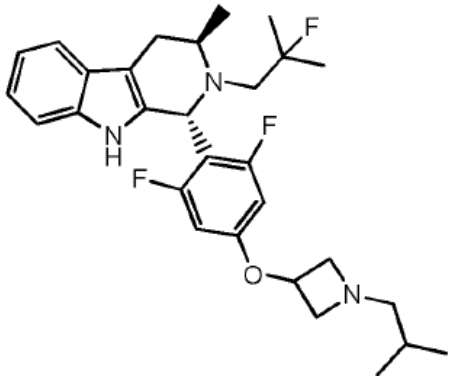
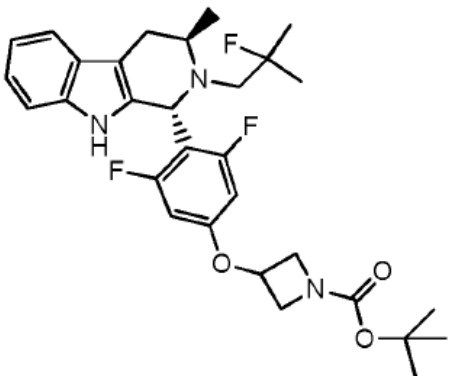
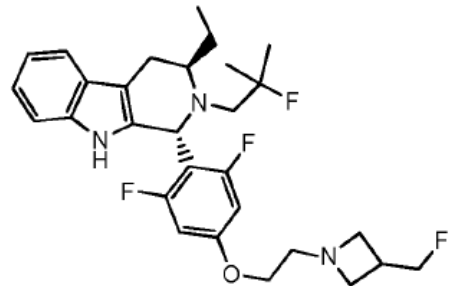
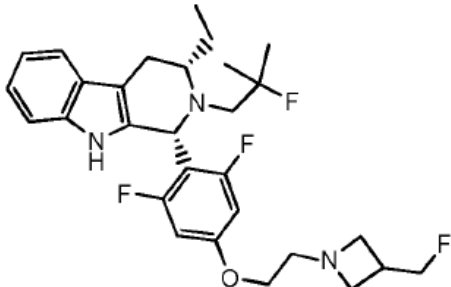
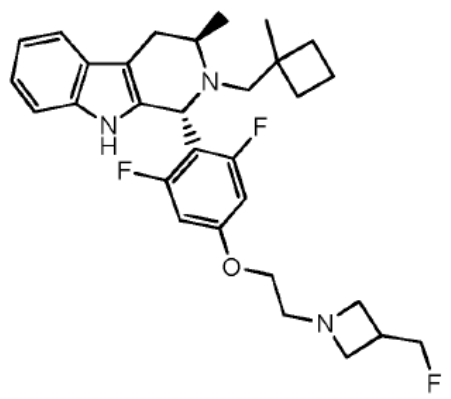
146		(1R,3R)-2-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,01	534,3
147		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2,2-dimetilpropil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000698	500,3
148		ciclobutil-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]metanona	0,00147	512,3
149		ciclopentil-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]metanona	0,00216	526,4
150		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000483	500,2

151		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilpropoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000156	500,1
152		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[(1-propilacetidin-3-il)metoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000362	500,3
153		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-[(1-fluorociclobutil)metil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000221	516,3
154		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,0000333	520,3

155		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-fluoro-2-metil-propan-1-ol	0,0000799	520,3
156		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000335	468,3
157		2-ciclopropil-1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]etanona	0,005	512,4
158		2-ciclobutil-1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]etanona	0,01	526,4

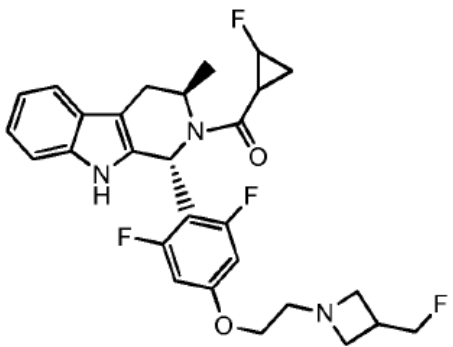
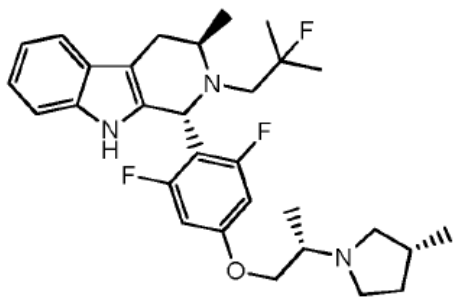
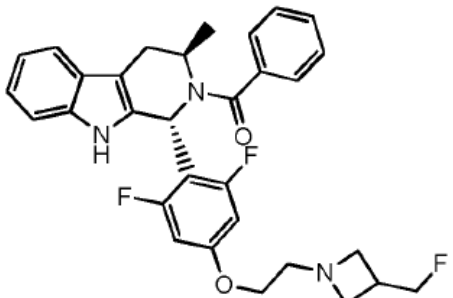
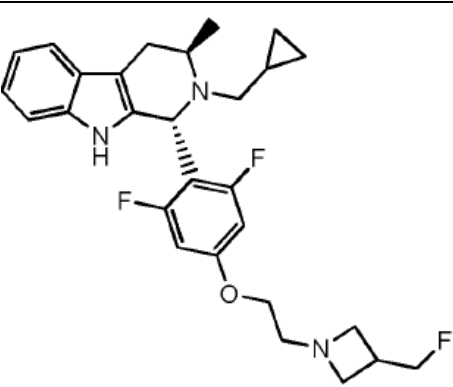
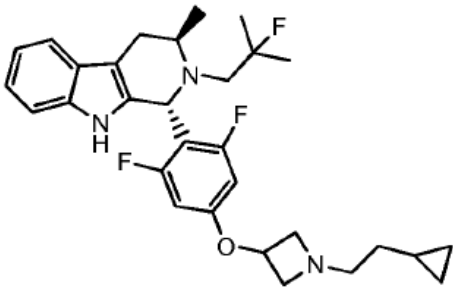
159		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ona	0,000147	522,3
160		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)-3-metil-acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000285	518,4
161		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-metilacetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0000413	458,3
162		(1R,3R)-1-[4-(1-etilacetidin-3-il)oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0000528	472,2
163		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-pentilacetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000457	513,9

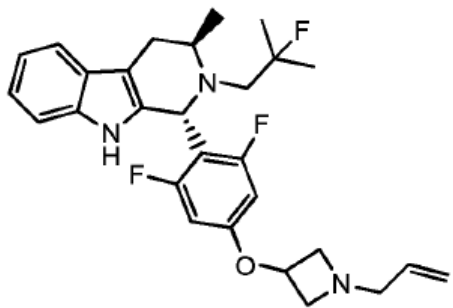
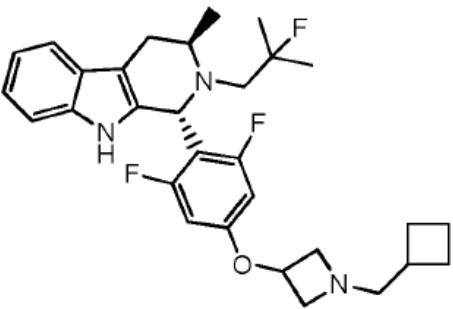
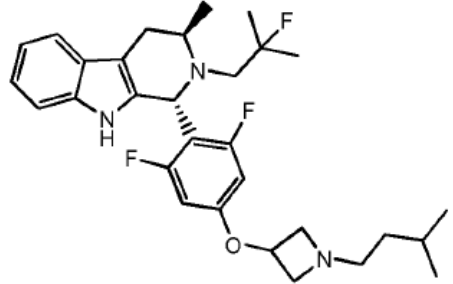
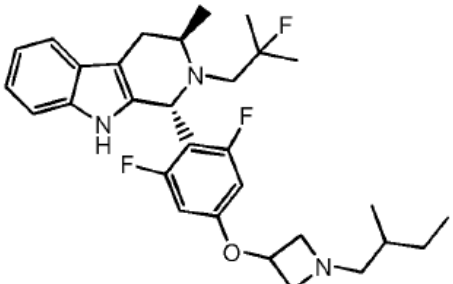
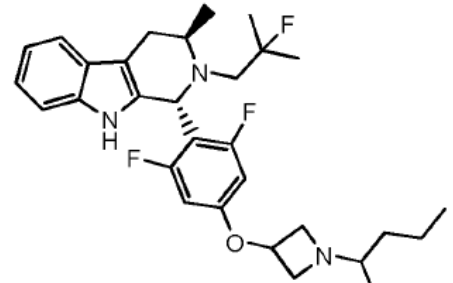
164		(1R,3R)-1-[4-[1-(ciclopropilmetil)acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000216	498,4
165		(1R,3R)-1-[4-[1-(ciclopentilmetil)acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,002	526,5
166		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(2-fluoroetil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000175	490,4
167		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-prop-2-ynilacetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000083	482,3
168		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-isopropilacetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000122	486,4

169		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-isobutylacetidin-3-yl)oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000409	400,3
170		3-[3,5-difluoro-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]fenoxi]acetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	0,001	544,3
171		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-etil-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000471	518,3
172		(1R,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-etil-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,017	518,3
173		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-[(1-metilciclobutil)metil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,001	512,3

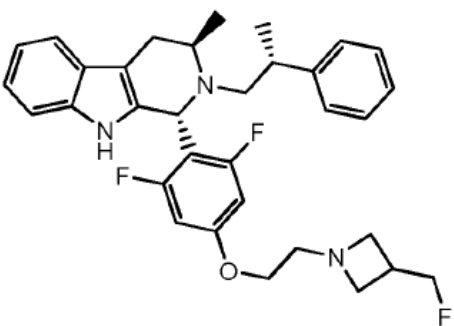
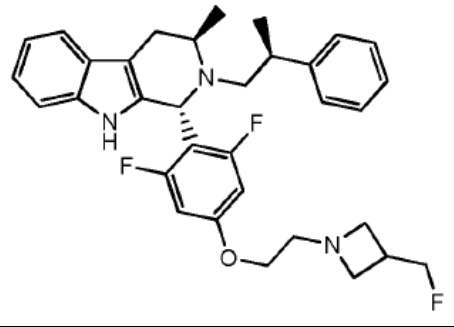
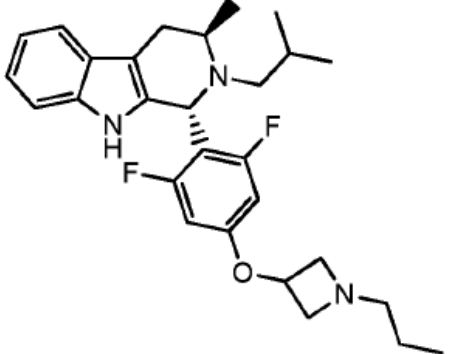
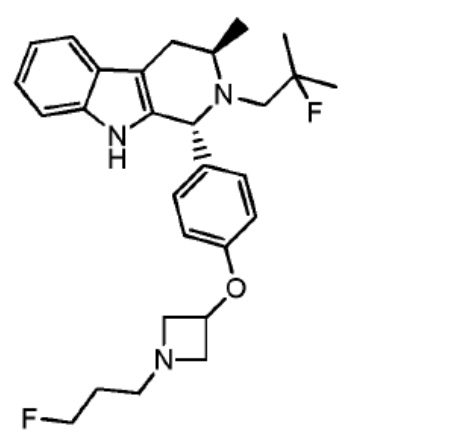
174		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000285	512,2
175		(1S,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,014	512,2
176		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-dimetoxipropil)acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000031	546,3
177		(1R,3R)-1-[2-fluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000164	486,3
178		1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0005	490,2

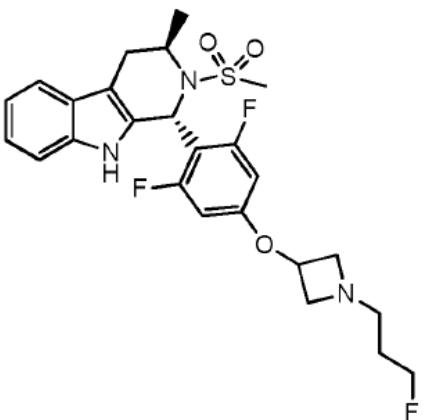
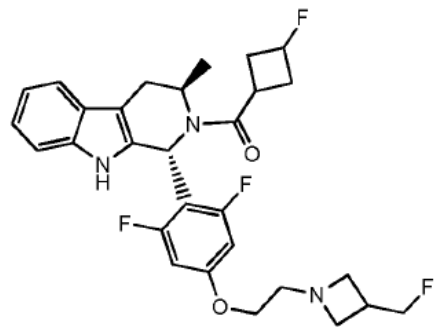
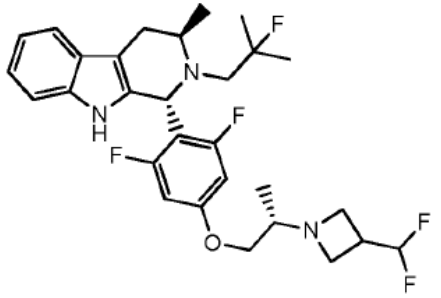
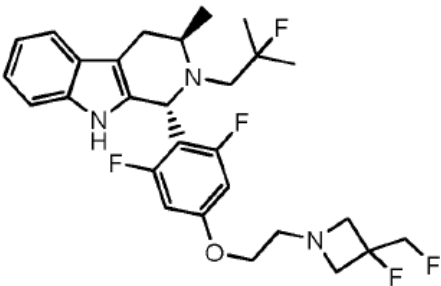
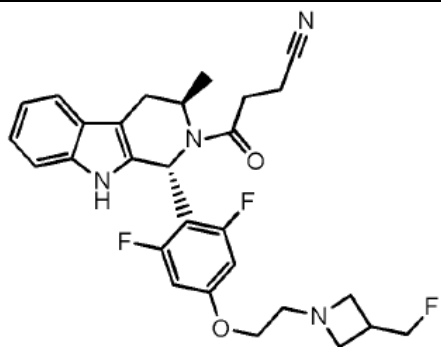
179		(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,013	472,2
180		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000222	472,2
181		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-3-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	0,004	516,2
182		acetidin-3-il-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]metanona	>0,1	513,3

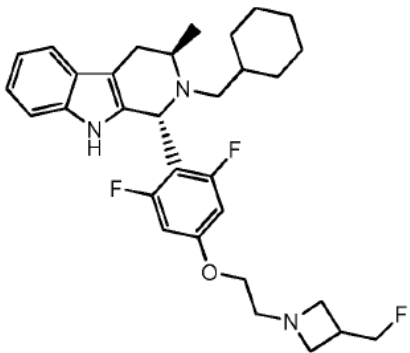
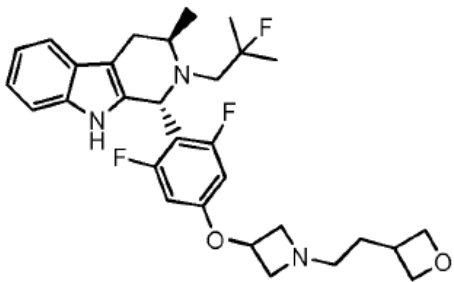
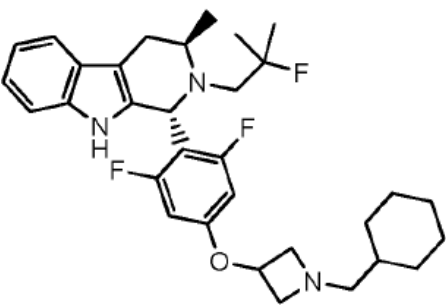
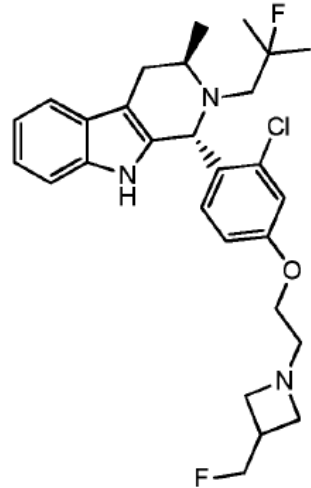
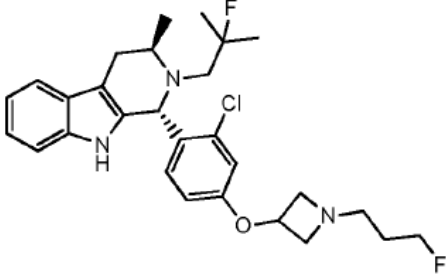
183		((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H-il)(2-fluorociclopropil)metanona	0,004	516,3
184		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[(2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000494	514,4
185		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-fenil-metanona	0,014	534,2
186		(1R,3R)-2-(ciclopropilmetil)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,002	484,4
187		(1R,3R)-1-[4-[1-(2-ciclopropiletil)acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,001	512,4

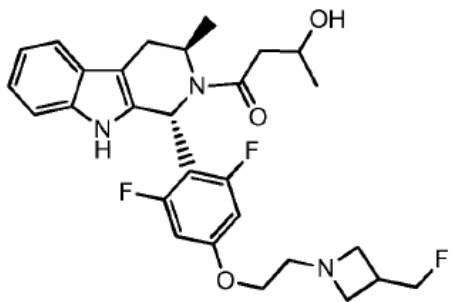
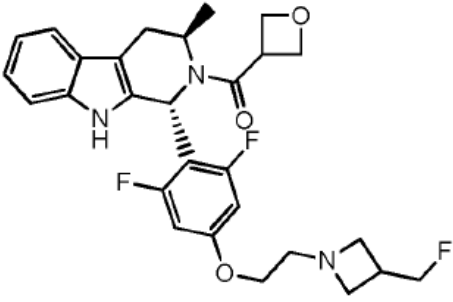
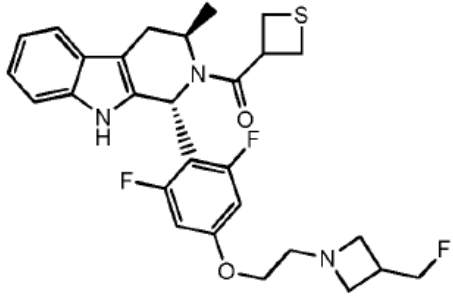
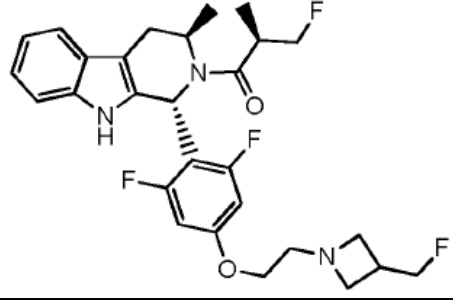
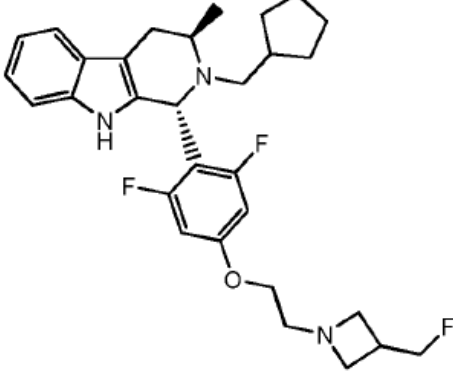
188		(1R,3R)-1-[4-(1-allylacetidin-3-yl)oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000128	484,3
189		(1R,3R)-1-[4-[1-(ciclobutilmetil)acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,001	512,3
190		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-isopentilacetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,002	514,3
191		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(2-metilbutil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000267	514,3
192		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(pentan-2-il)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,001	514,3

193		(1R,3R)-1-[4-(1-ciclobutilacetidin-3-il)oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000484	498,3
194		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(oxetan-3-il)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000077	500,2
195		(1R,3R)-1-[4-(1-ciclopropilacetidin-3-il)oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000165	484,3
196		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]sulfanil-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000271	520,3
197		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-isobutil-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,001	486,2

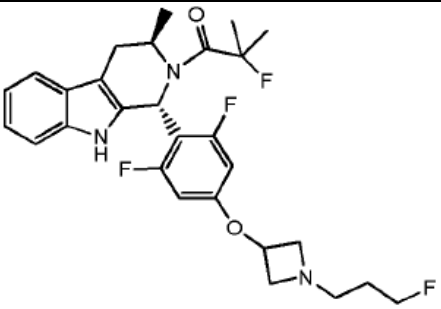
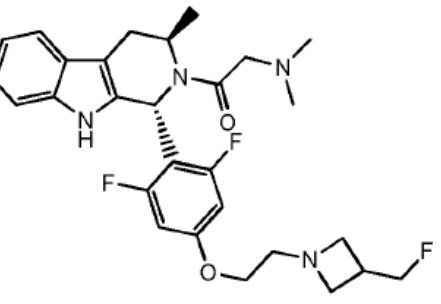
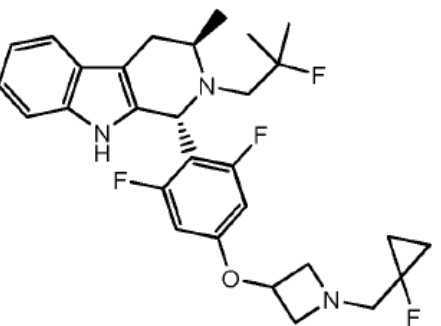
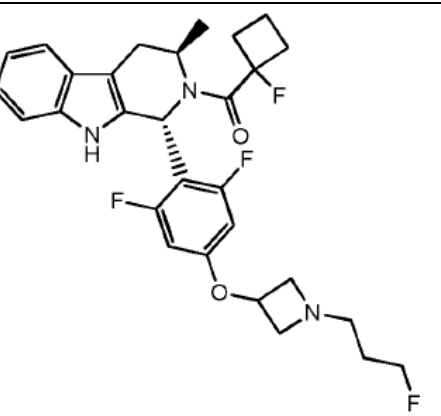
198		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2-((R)-2-fenilpropil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,002	548,1
199		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2-((S)-2-fenilpropil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00232	548,3
200		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-propilacetidin-3-il)oxi-fenil]-2-isobutil-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000408	468,3
201		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-1-[4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxifenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000315	

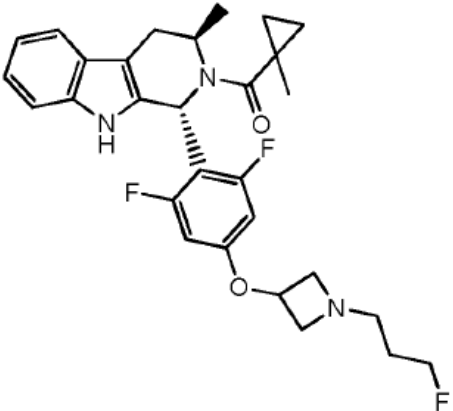
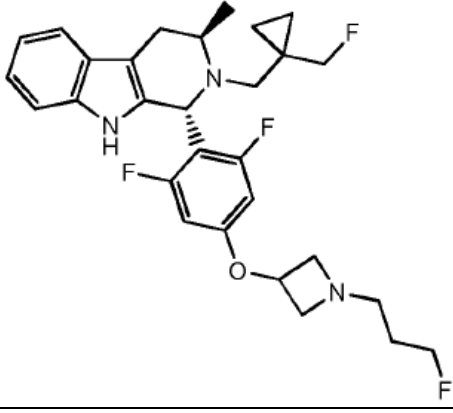
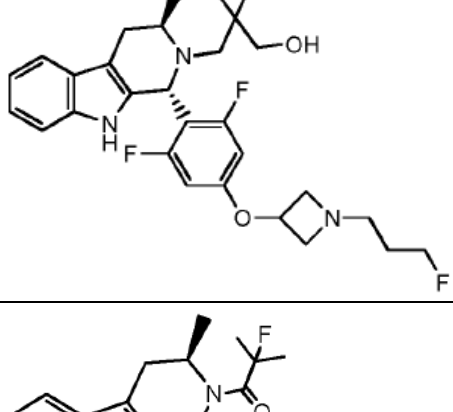
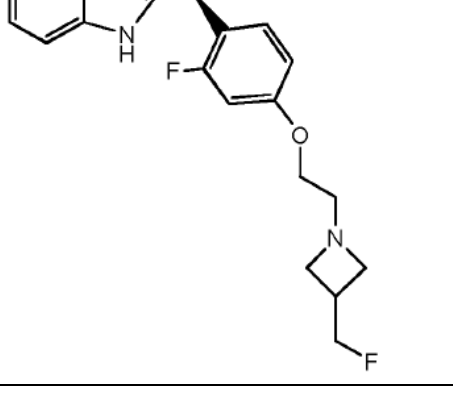
202		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0001	508,2
203		[1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-(3-fluorociclobutil)metanona	0,004	530,4
204		(1R,3R)-1-[4-[(2S)-2-[3-(difluorometil)acetidin-1-il]propoxi]-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000371	536,4
205		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-fluoro-3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000375	522,1
206		4-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-4-oxo-butanonitrilo	0,031	511,3

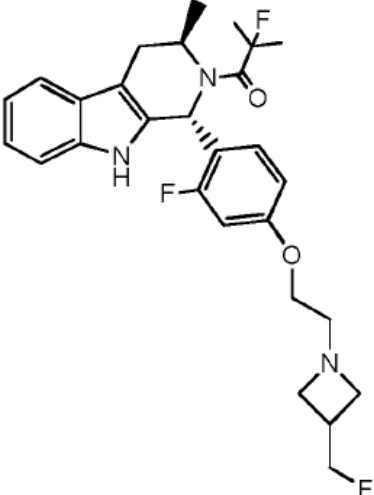
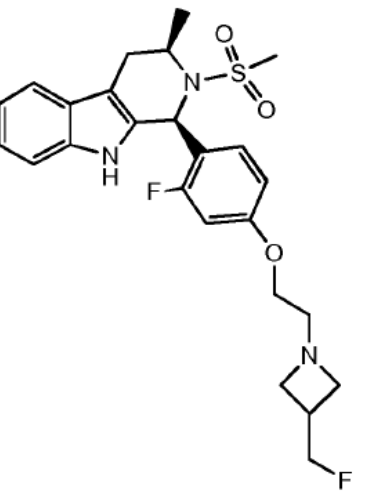
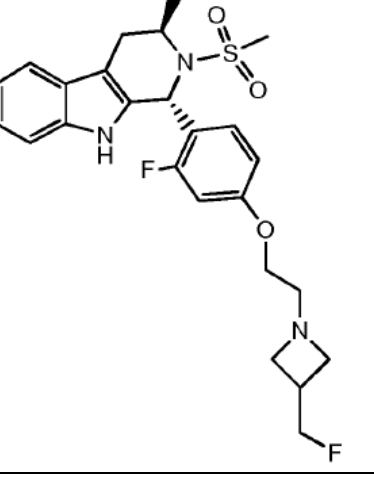
207		(1R,3R)-2-(ciclohexilmetil)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,013	526,4
208		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-[2-(oxetan-3-il)etil]acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000066	528,3
209		(1R,3R)-1-[4-[1-(ciclohexilmetil)acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,008	540,3
210		(1R,3R)-1-[2-cloro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0001	503,2
211		(1R,3R)-1-[2-cloro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0002	503,2

212		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-3-hidroxibutan-1-ona	0,001	538,2
213		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-(oxetan-3-il)metanona	0,004	514,2
214		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-(tietan-3-il)metanona	0,004	530,2
215		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-3-fluoro-2-metilpropan-1-ona	0,000335	518,3
216		(1R,3R)-2-(ciclopentilmetil)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,001	512,4

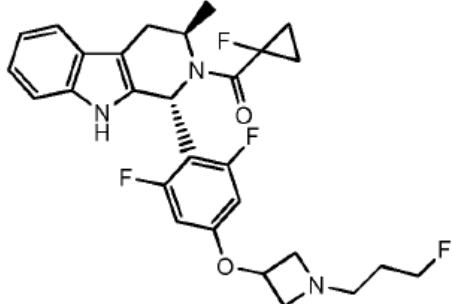
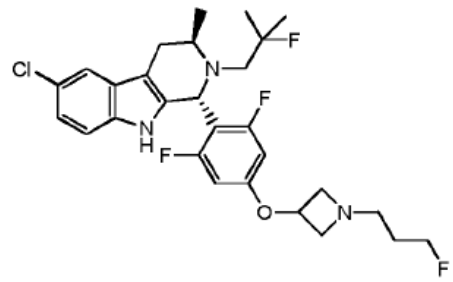
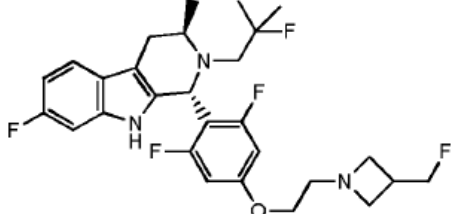
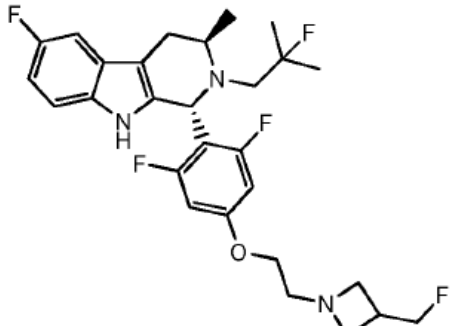
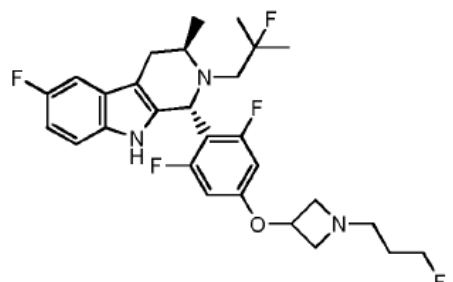
217		(1R,3R)-1-[4-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,002	576,3
218		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-3-fluoro-2-metilpropan-1-ona	0,000402	518,3
219		((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)(oxetan-2-il)metanona	0,035	514,2
220		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,007	430,2
221		2-fluoro-1-[(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propan-1-ona	0,18	482,3

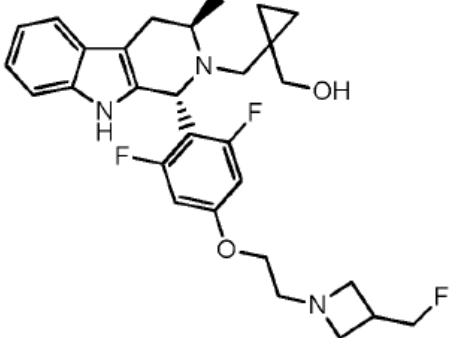
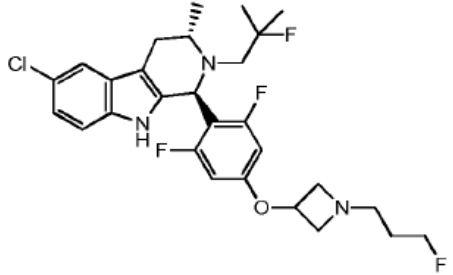
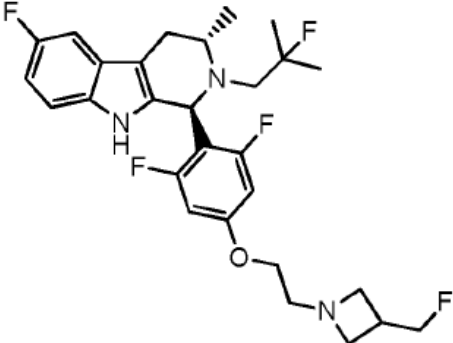
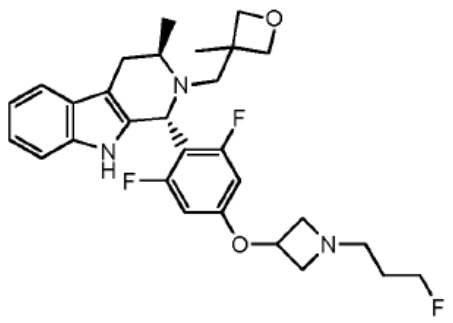
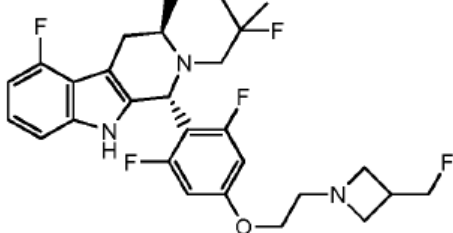
222		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-fluoro-2-metil-propan-1-ona	0,0004	518,2
223		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-(dimetilamino)etanona	0,038	515,2
224		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-[(1-fluorociclopropil)metil]acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000316	516,2
225		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-(1-fluorociclobutil)metanona	0,001	530,1

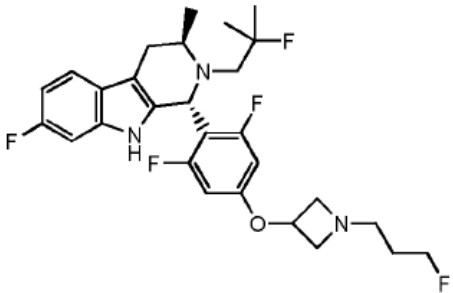
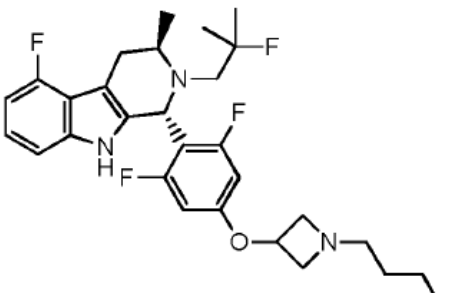
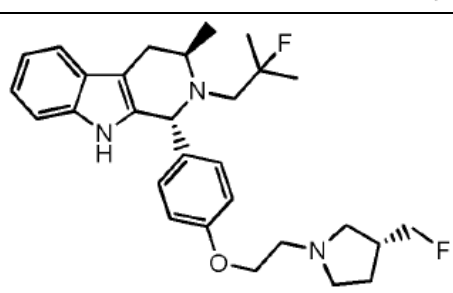
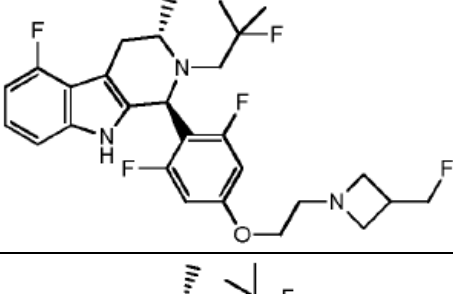
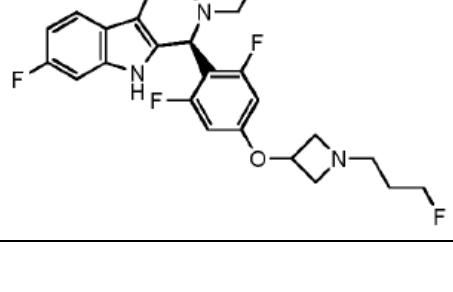
226		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-(1-metilciclopropil)metanona	0,002	512,1
227		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-[[1-(fluorometil)ciclopropil]metil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,00017	516,1
228		[1-[[1-(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]metil]ciclopropil]metanol	0,001	514,2
229		2-fluoro-1-[(1S,3R)-1-[2-fluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propan-1-ona	0,025	500,2

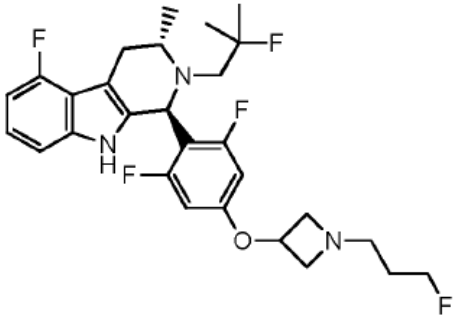
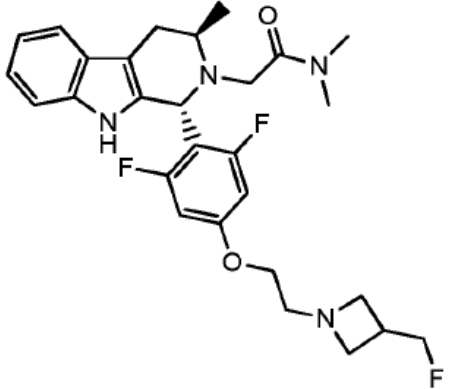
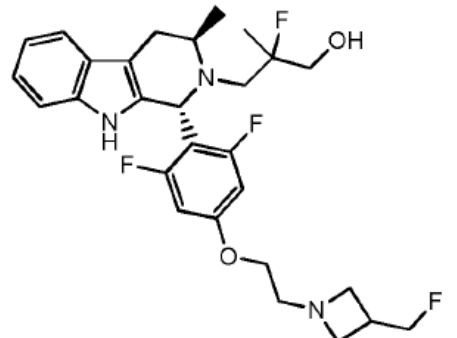
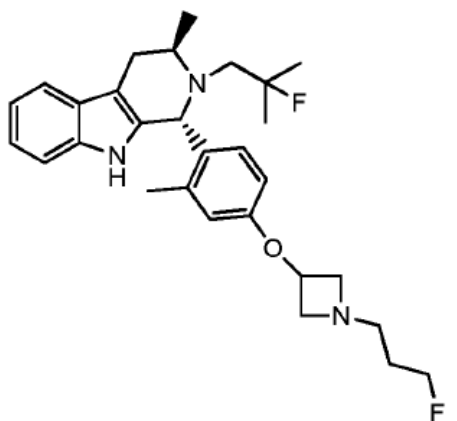
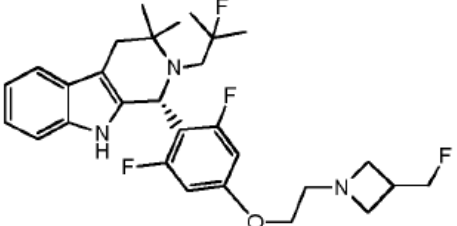
230		2-fluoro-1-[(1R,3R)-1-[2-fluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propan-1-ona	0,000068	500,2
231		(1S,3R)-1-[2-fluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,024	490,2
232		(1R,3R)-1-[2-fluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000192	490,2

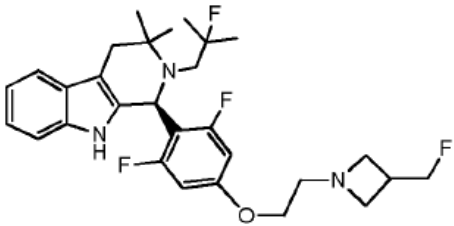
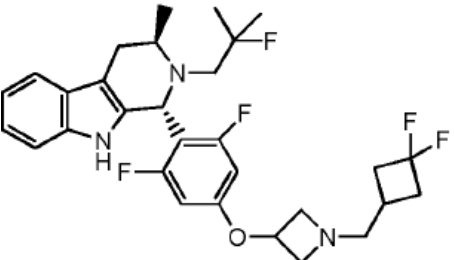
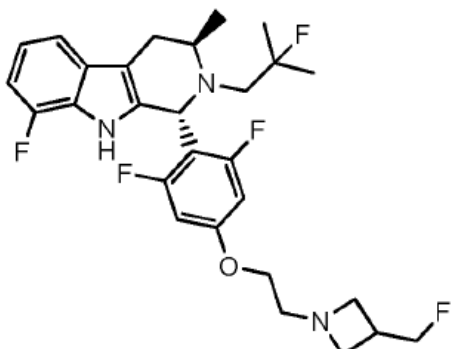
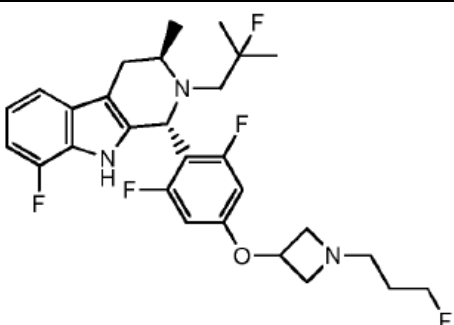
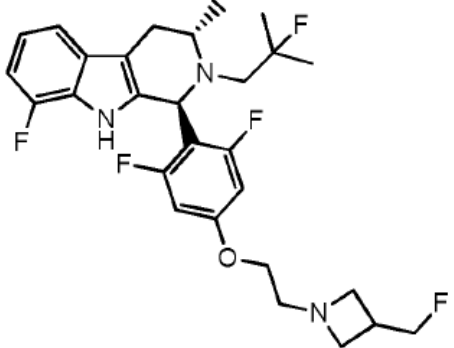
233		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)oxy)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000133	520,3
234		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,00018	520,3
235		2-fluoro-1-[(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propan-1-ona	0,024	482,3
236		(1R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000182	490,2
237		(1S)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,046	490,2

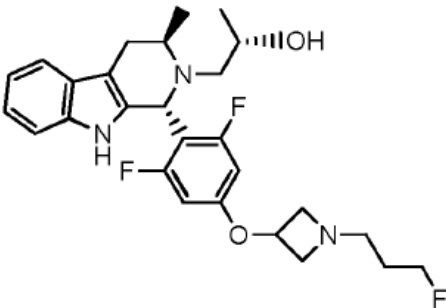
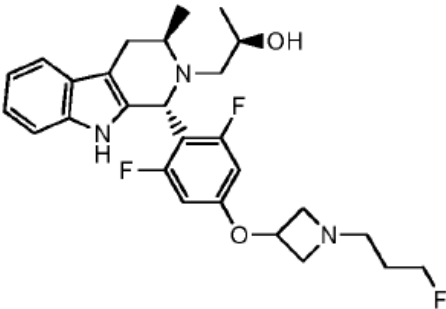
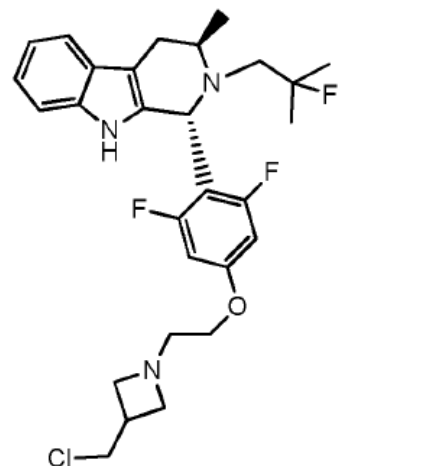
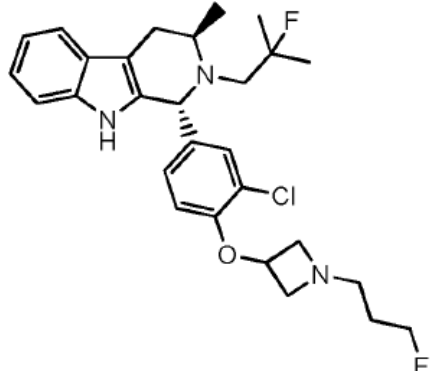
238		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl]oxy-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-yl]-(1-fluorociclopropil)metanona	0,000244	516,1
239		(1R,3R)-6-cloro-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00156	538,1
240		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-yl)etoxi)fenil)-7-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000261	522,2
241		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-yl)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000381	522,3
242		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-yl)oxi)fenil)-6-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00542	522,3

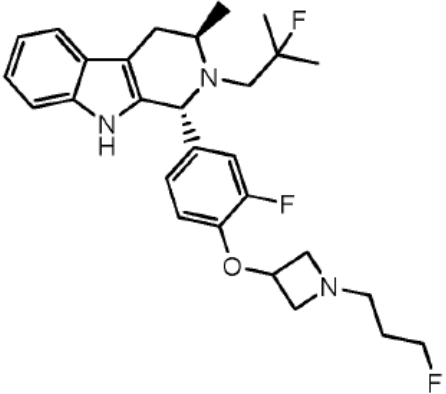
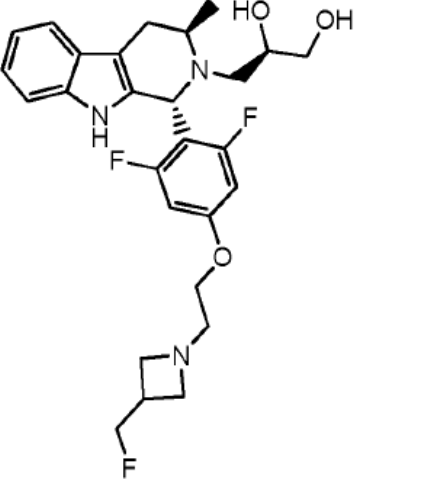
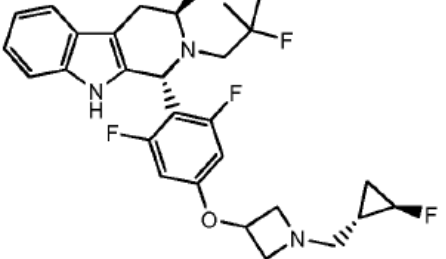
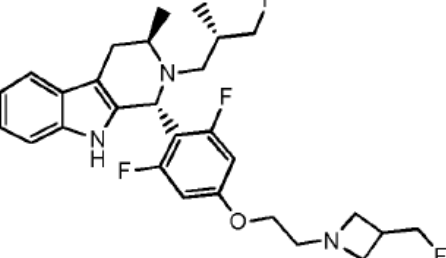
243		(1-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)ciclopropil)metanol	0,002	514,2
244		(1S,3S)-6-cloro-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,063	538,1
245		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,035	522,3
246		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000358	536,1
247		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00434	522,2

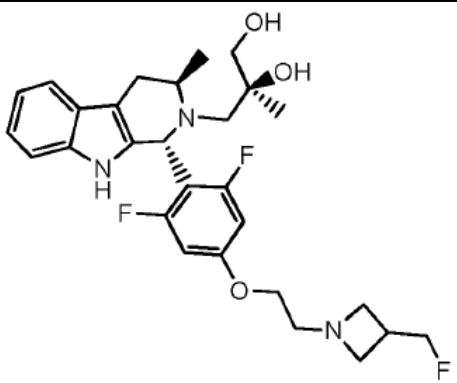
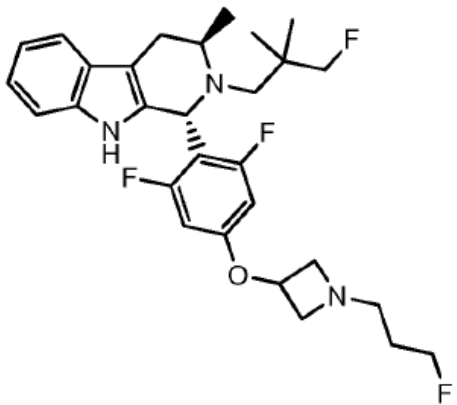
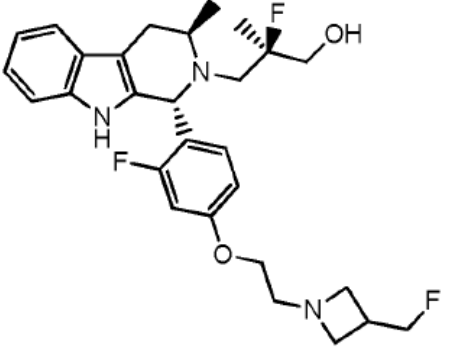
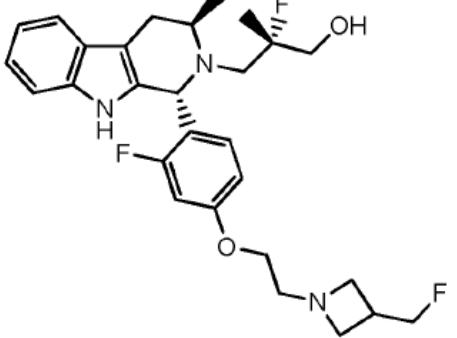
248		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000518	522,2
249		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-5-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000511	522,2
250		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-1-[4-[2-[(3R)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000275	482,2
251		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,021	522,2
252		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,05	522,3

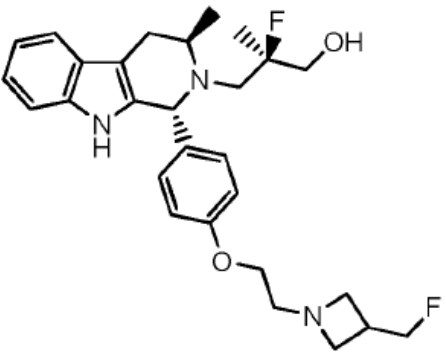
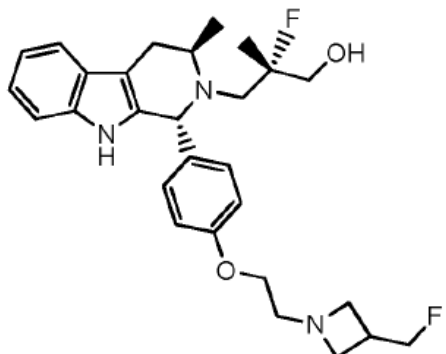
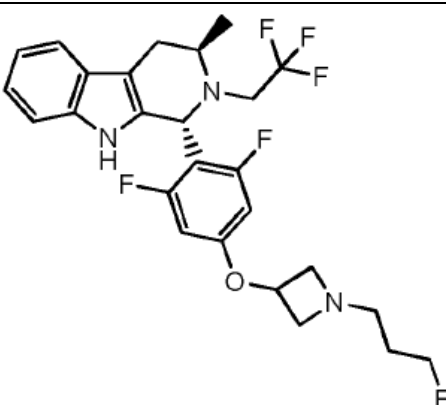
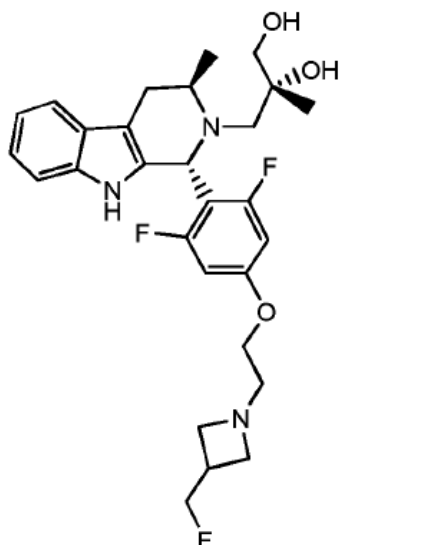
253		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-5-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,035	522,2
254		2-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-N,N-dimetil-acetamida	0,04	515,2
255		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000010	520,2
256		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-1-[4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-2-metil-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,00169	
257		(1R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3,3-dimetil-4,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00109	518,3

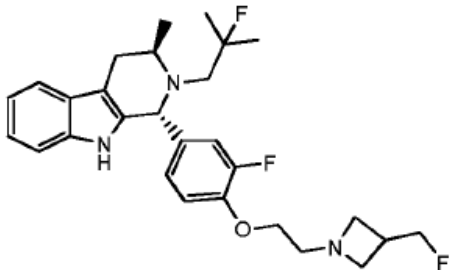
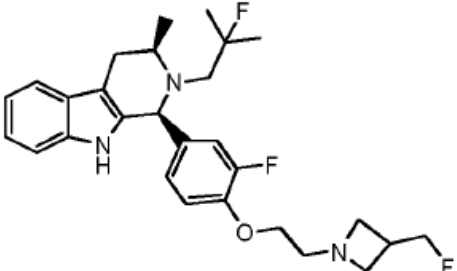
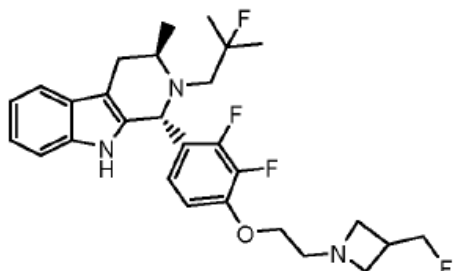
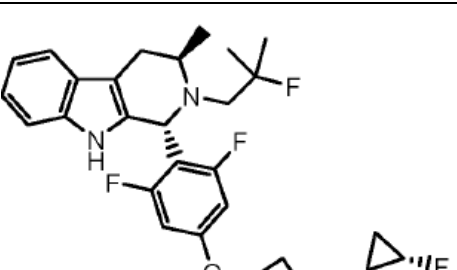
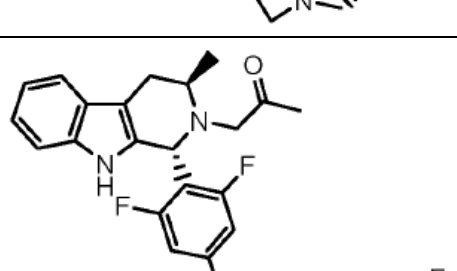
258		(S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,031	518,3
259		(1R,3R)-1-[4-[1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000444	538,3
260		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-8-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000881	522,3
261		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-8-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00028	522,3
262		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-8-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,026	522,3

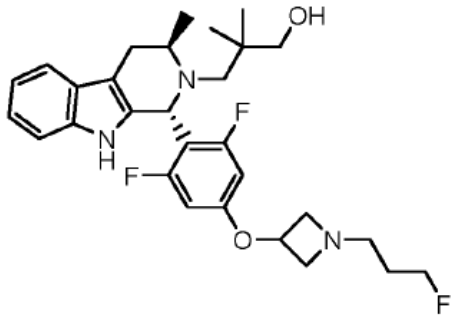
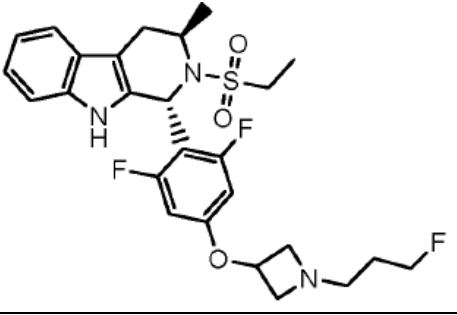
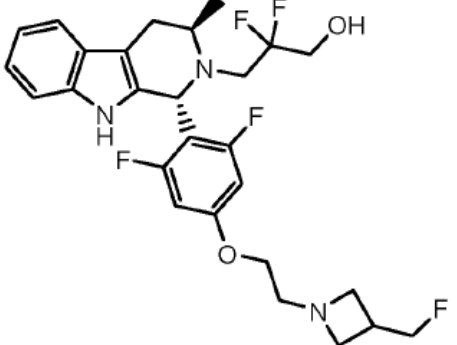
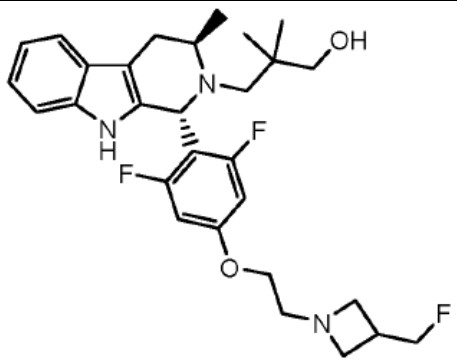
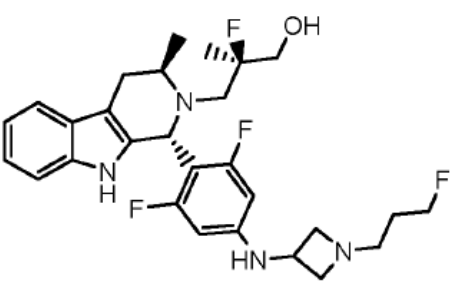
263		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)propan-2-ol	0,000359	488,3
264		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)propan-2-ol	0,000969	488,3
265		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(clorometil)acetidin-1-il]etoxi]-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0017	521,2
266		(1R,3R)-1-[3-cloro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,01	503,2

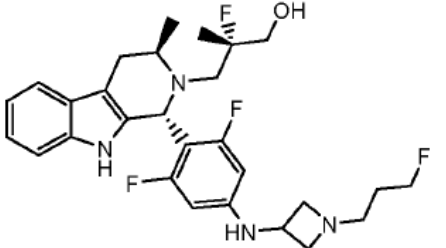
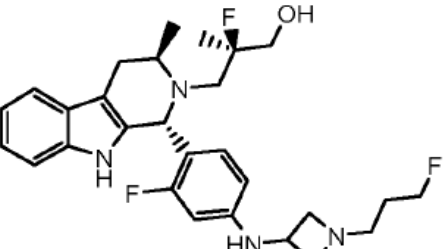
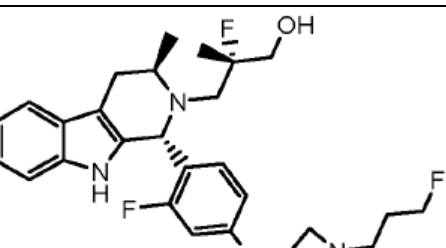
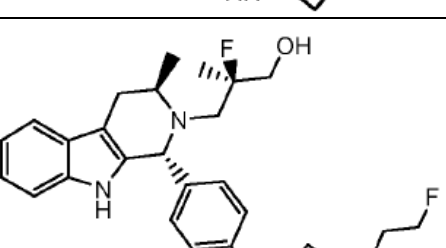
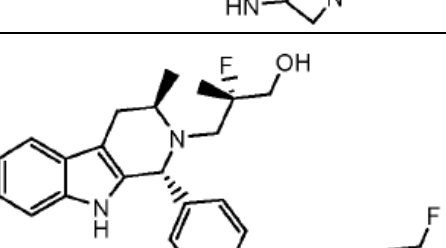
267		(1R,3R)-1-[3-fluoro-4-[1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000744	486,3
268		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-yl]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-yl]propano-1,2-diol	0,008	504,2
269		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metil]acetidin-3-yl]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,001	516,3
270		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-yl)etoxi)fenil)-2-((S)-3-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000459	504,3

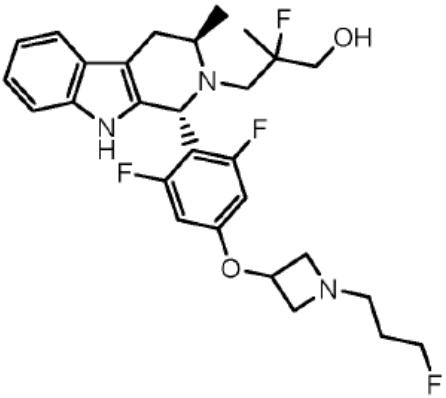
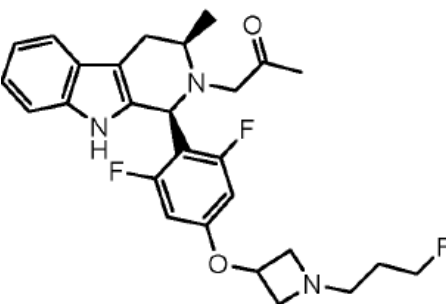
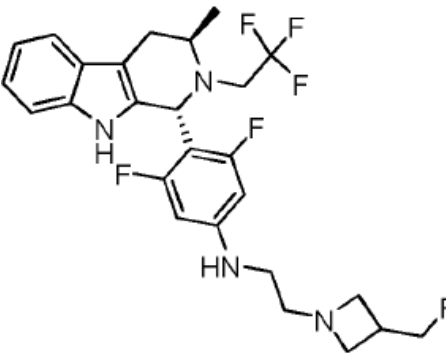
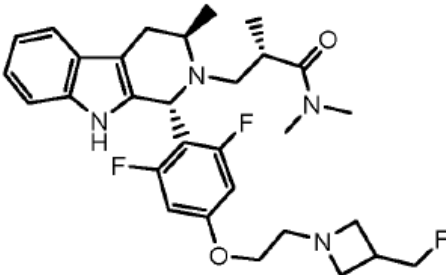
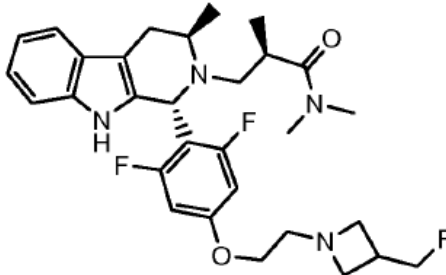
271		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropano-1,2-diol	0,005	518,3
272		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(3-fluoro-2,2-dimetil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000685	518,3
273		(R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethoxy)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,00028	502,2
274		(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethoxy)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000253	524,1

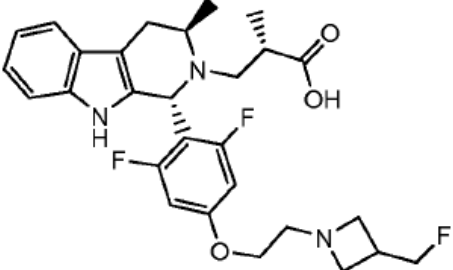
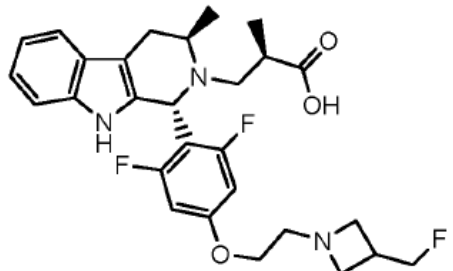
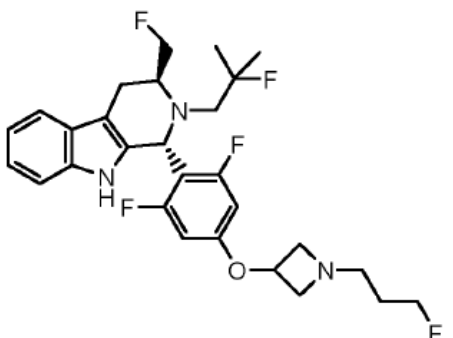
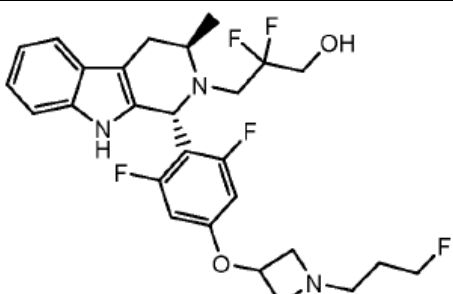
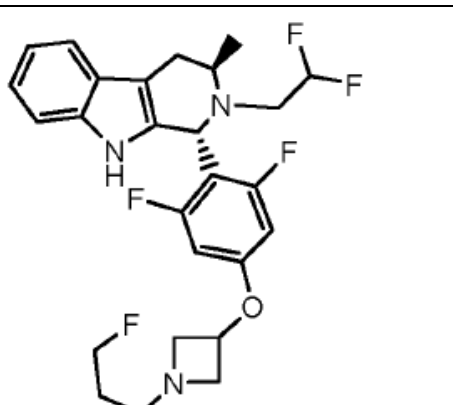
275		(R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000166	484,2
276		(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000309	484,2
277		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000090	512,2
278		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propano-1,2-diol	0,00031	518,3

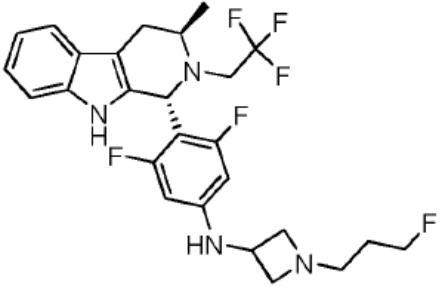
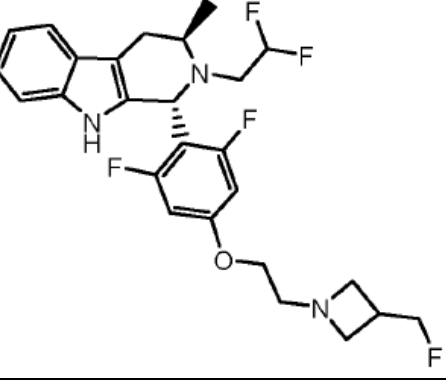
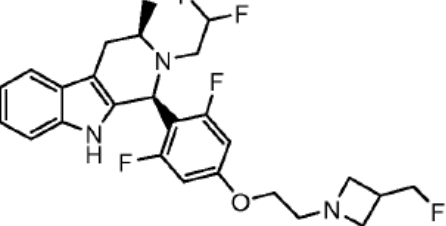
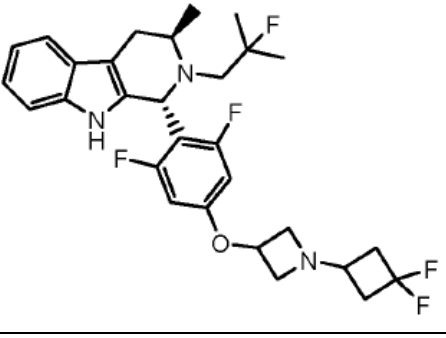
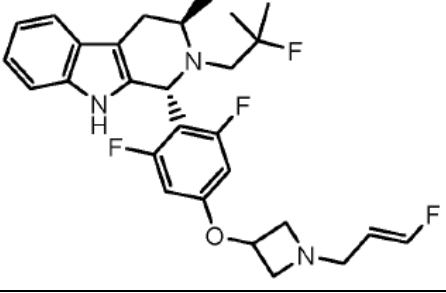
279		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(3-fluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoksi)fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00016	486,3
280		(1S,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(3-fluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoksi)fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,006	486,3
281		(1R,3R)-1-(2,3-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoksi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000183	504,3
282		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)metil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,001	516,3
283		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]propan-2-ona	0,001	486,3

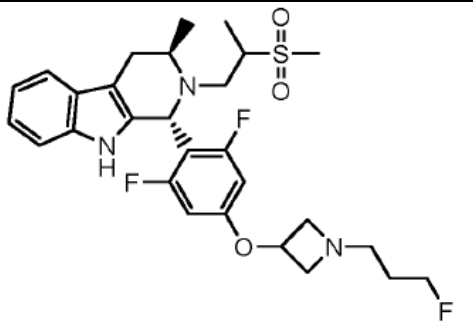
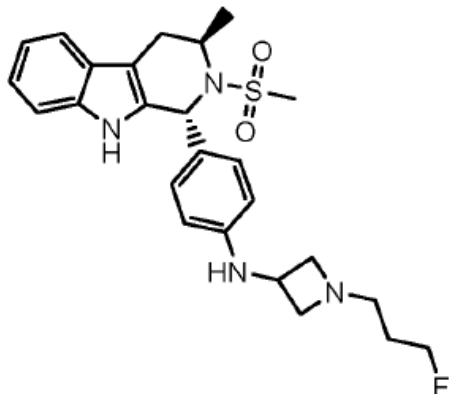
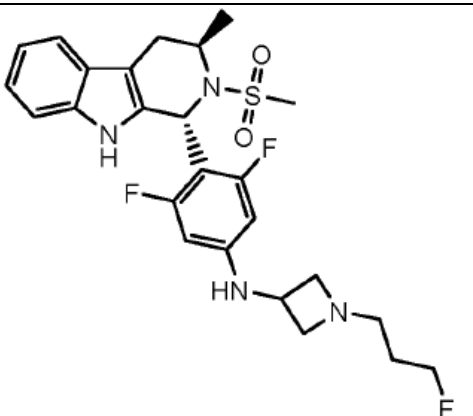
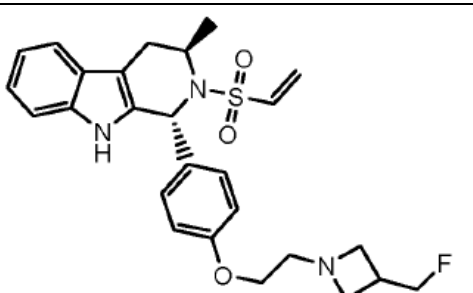
284		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol	0,000382	516,3
285		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-etilsulfonyl-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,002	522,1
286		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol	0,0000978	524,1
287		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol	0,001	516,3
288		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,0000528	519,3

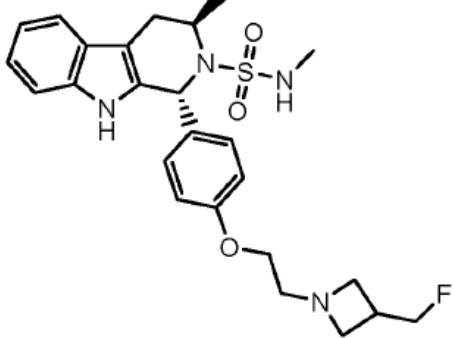
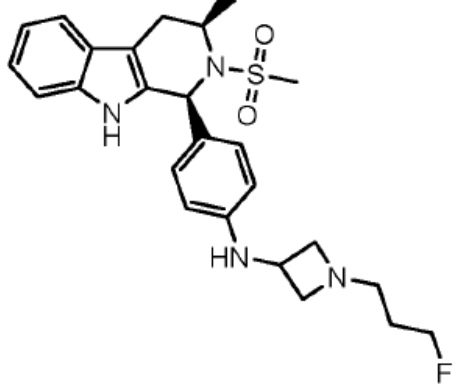
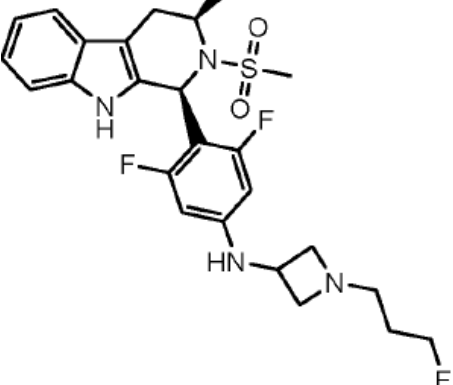
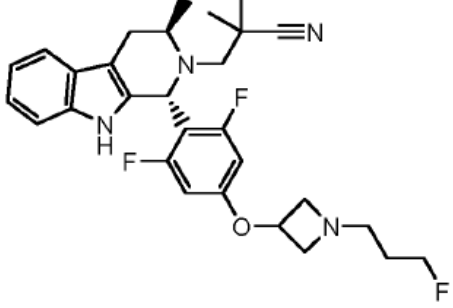
289		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000199	519,3
290		(R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000497	501,3
291		(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,00013	501,3
292		(R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,002	483,3
293		(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,00015	483,3

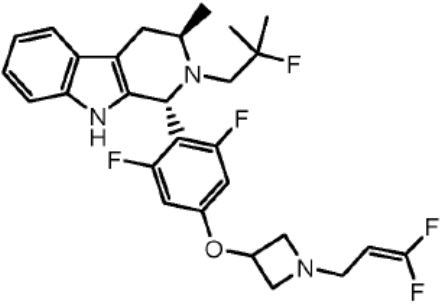
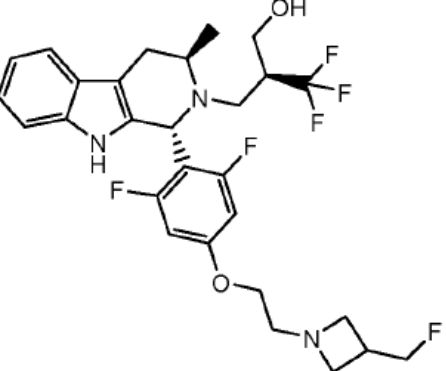
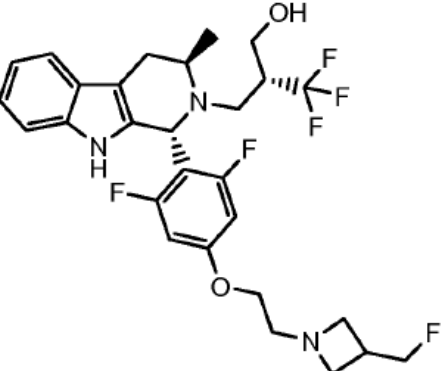
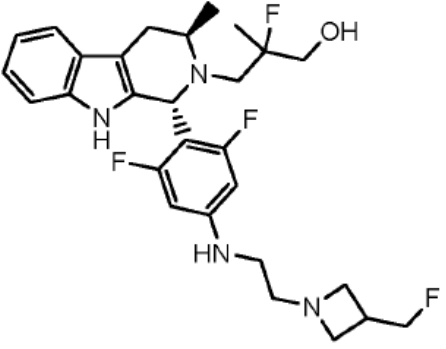
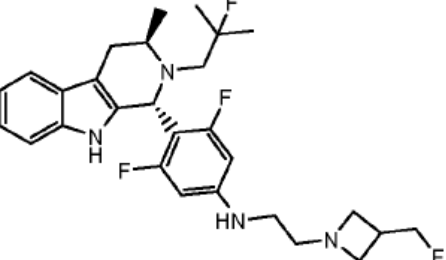
294		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol		520,3
295		1-((1S,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)propan-2-ona	0,021	486,2
296		3,5-difluoro-N-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etil)-4-((1R,3R)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)anilina	0,0002	511,2
297		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N,N,2-trimetilpropanamida	0,018	543,3
298		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N,N,2-trimetilpropanamida	0,005	543,3

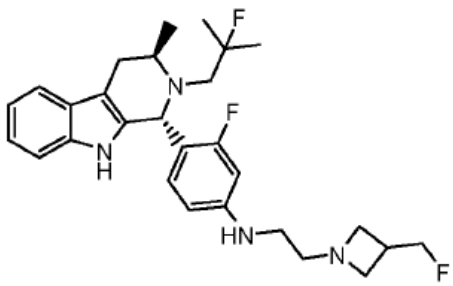
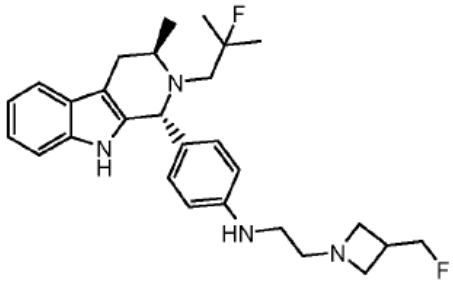
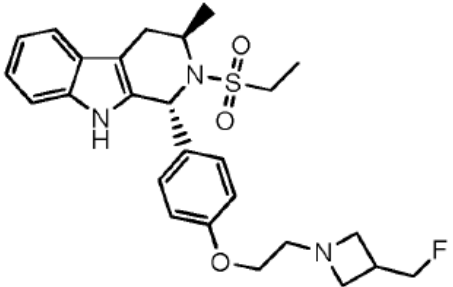
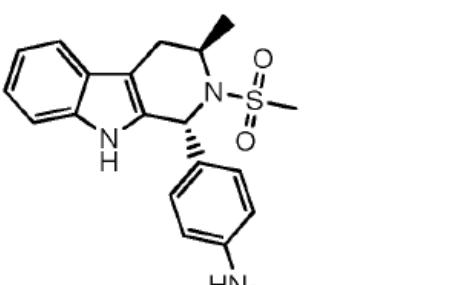
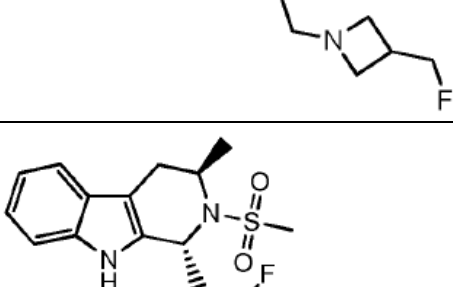
299		ácido (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethoxy)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropanoico	0,003	516,2
300		ácido (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethoxy)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropanoico	0,001	516,2
301		(1R,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-(fluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0000881	522,2
302		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,00012	524,1
303		(1R,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,0000482	494,2

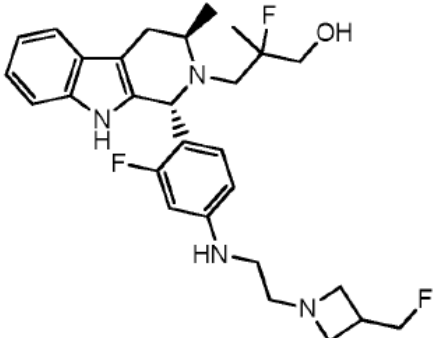
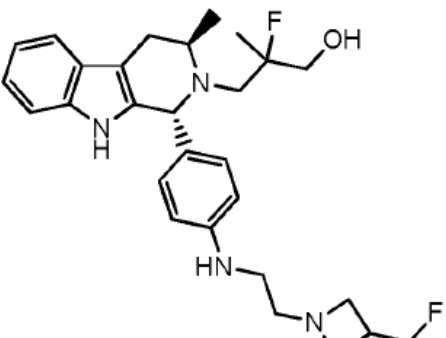
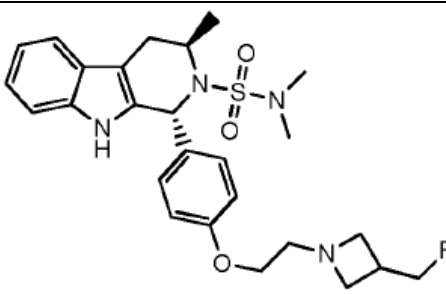
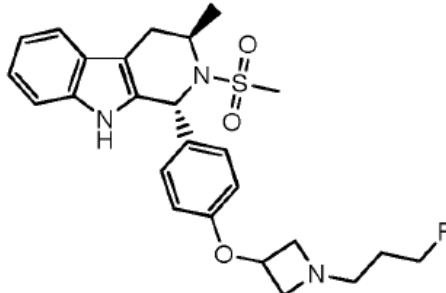
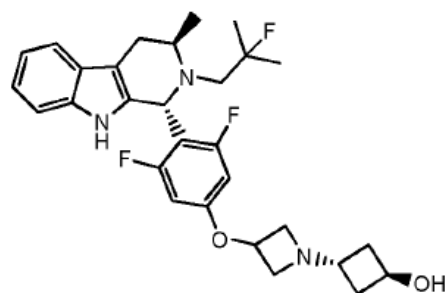
304		N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,000224	511,2
305		(1R,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000216	494,2
306		(1S,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,003	494,2
307		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-difluorociclobutil)acetidin-3-il]oxi-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000193	534,1
308		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-[(E)-3-fluoroalil]acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000127	502,3

309		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-2-(2-(metilsulfonil)propil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,006	550,3
310		1-(3-fluoropropil)-N-[4-[(1R,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]fenil]acetidin-3-amina	0,000708	471,2
311		N-[3,5-difluoro-4-[(1R,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]fenil]-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,000248	507,2
312		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-vinilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,002	484,1

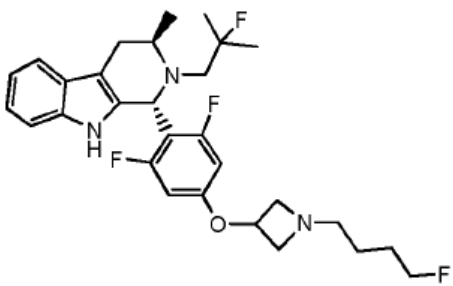
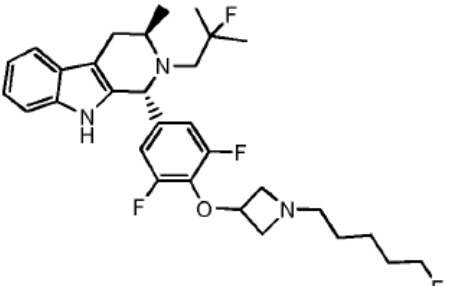
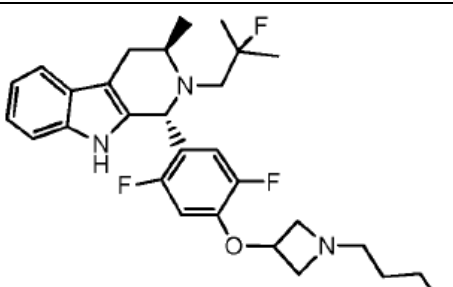
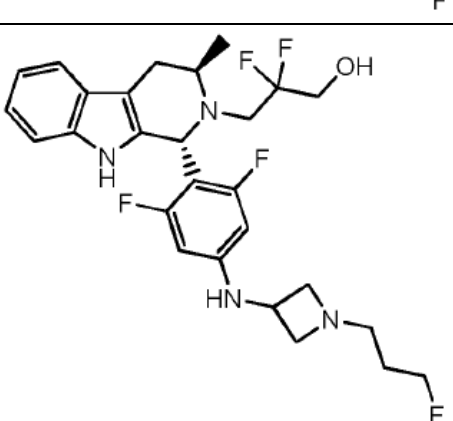
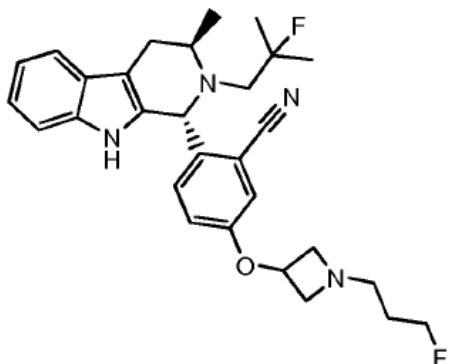
313		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-N,3-dimetil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-sulfonamida	0,001	487,4
314		1-(3-fluoropropil)-N-[4-[(1S,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]fenil]acetidin-3-amina	0,009	471,3
315		N-[3,5-difluoro-4-[(1S,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]fenil]-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,002	507,1
316		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propanonitrilo	0,0000724	511,2

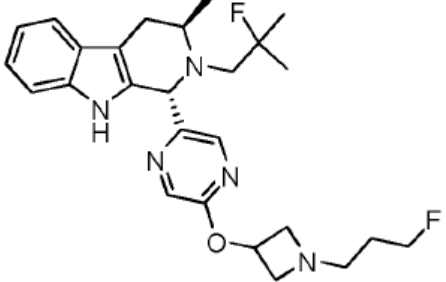
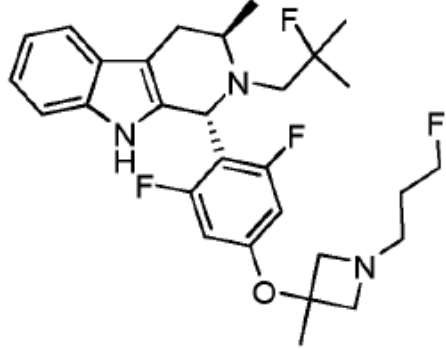
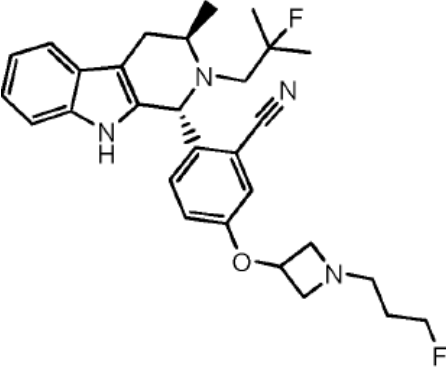
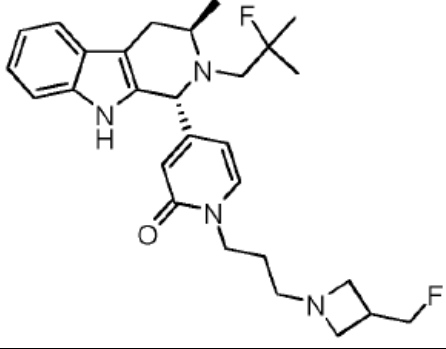
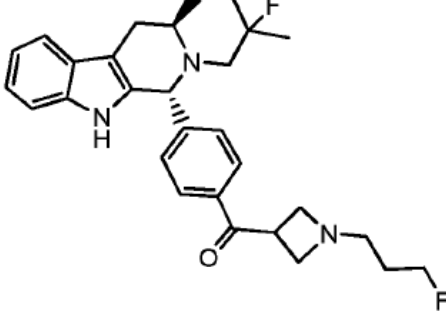
317		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-difluoroallil)acetidin-3-il]oxi-2,6-difluorofenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000181	520,1
318		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol	0,001	556,2
319		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol	0,00043	556,2
320		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etil)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,00027	519,2
321		3,5-difluoro-N-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]anilina	0,000222	503,2

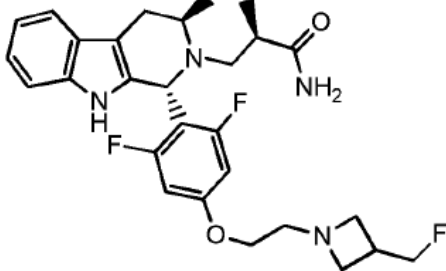
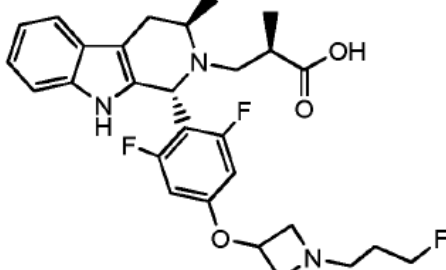
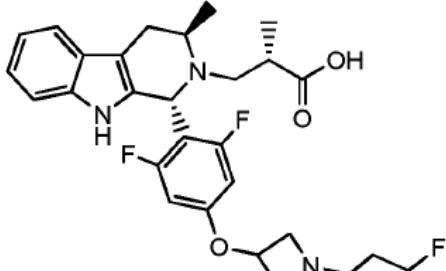
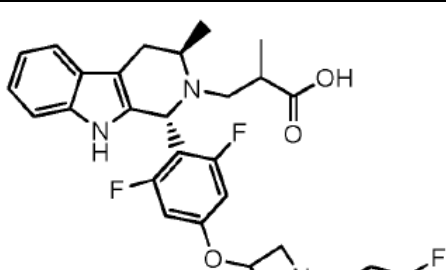
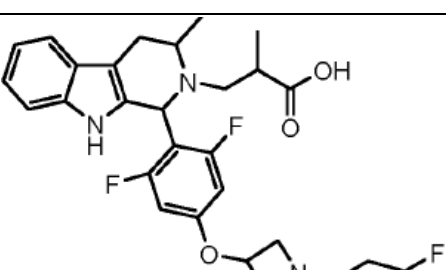
322		3-fluoro-N-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]anilina	0,000253	485,2
323		N-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]anilina	0,000215	467,2
324		(1R,3R)-2-etilsulfonil-1-[4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000198	486,2
325		N-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]anilina	0,001	471,1
326		3,5-difluoro-N-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]anilina	0,000305	507,2

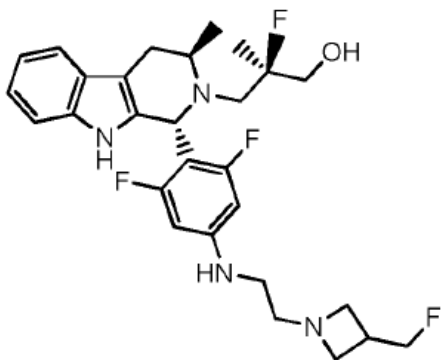
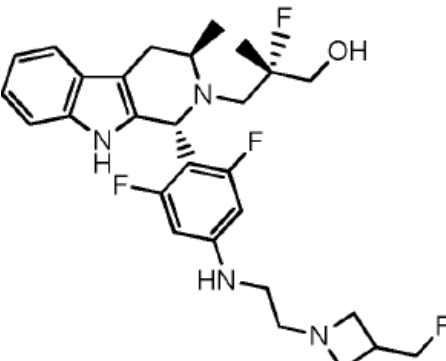
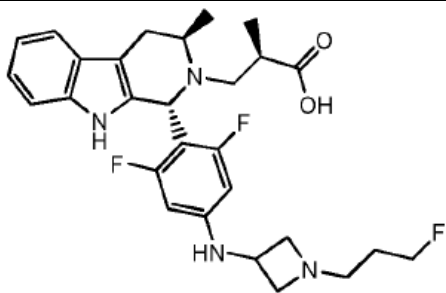
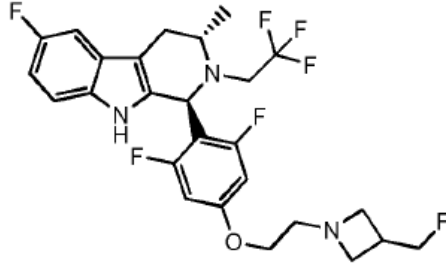
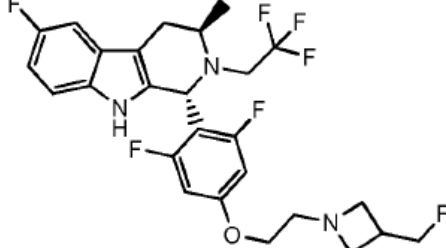
327		2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethyl)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000347	501,2
328		2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethyl)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetraidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000167	483,3
329		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl]etoxi]fenil]-N,N,3-trimetil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-sulfonamida	0,001	523,1
330		(1R,3R)-1-[4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxifenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,002	472,2
331		3-[3-[3,5-difluoro-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]fenoxi]acetidin-1-il]ciclobutanol	0,000236	514,2

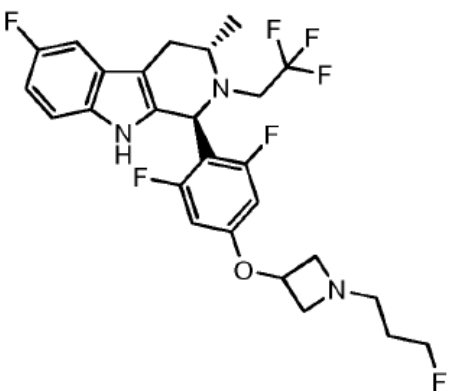
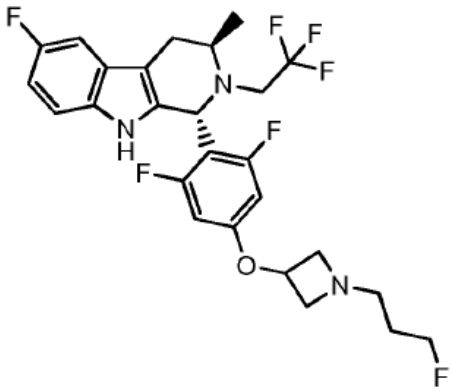
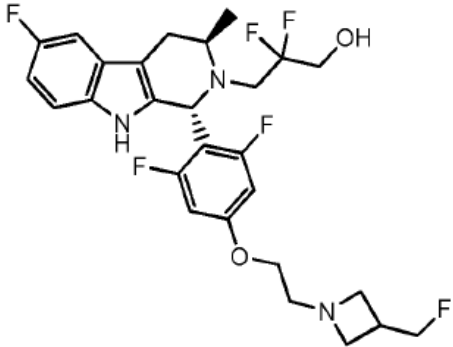
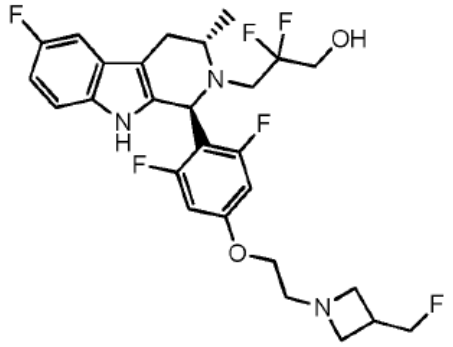
332		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-((S)-isopropilsulfinil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,008	484,2
333		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-((R)-isopropilsulfinil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,048	484,2
334		(1S,3s)-3-(3-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)acetidin-1-il)ciclobutanol	0,00013	514,2
335		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(5-fluoropentil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000442	532,3
336		(1R,3R)-1-[3,5-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000263	504,3

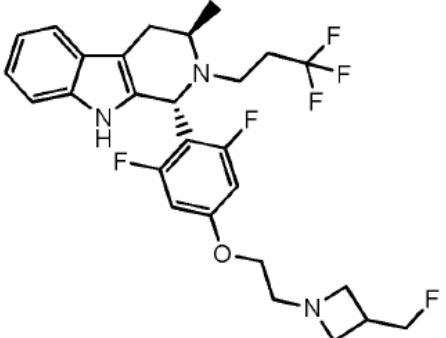
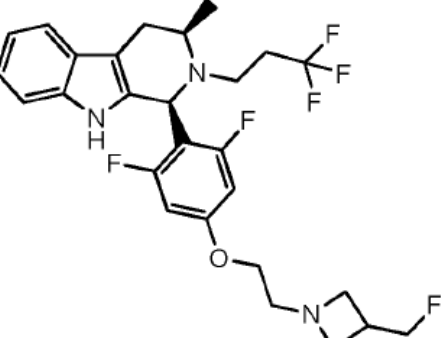
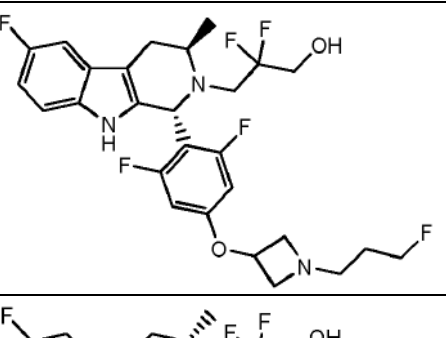
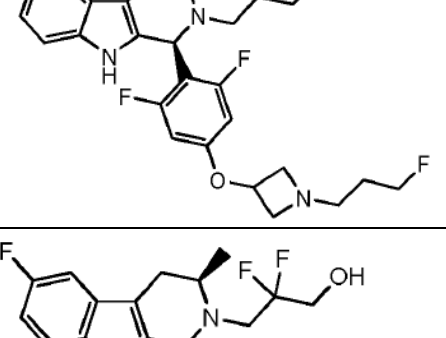
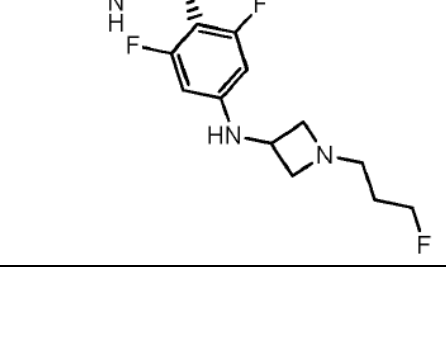
337		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(4-fluorobutyl)acetidin-3-yl]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000387	518,3
338		(1R,3R)-1-[3,5-difluoro-4-[1-(5-fluoropentil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,001	532,2
339		(1R,3R)-1-[2,5-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,001	504,2
340		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol	0,000203	523,2
341		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etilamino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol	0,000348	545,2

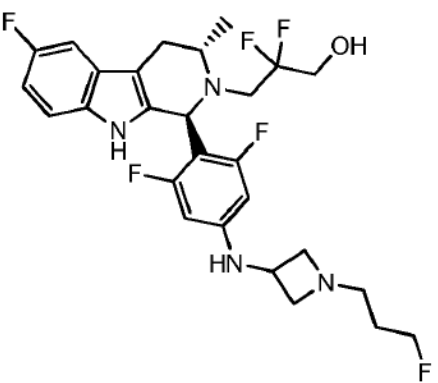
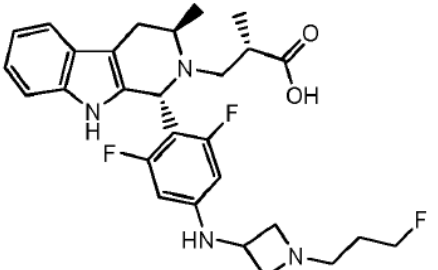
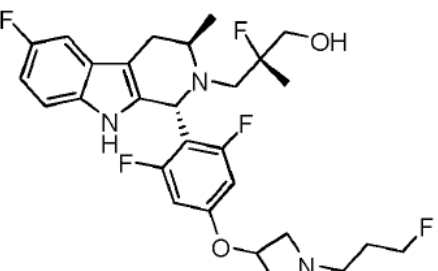
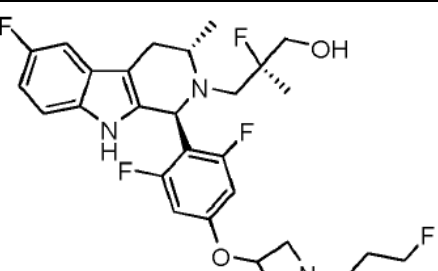
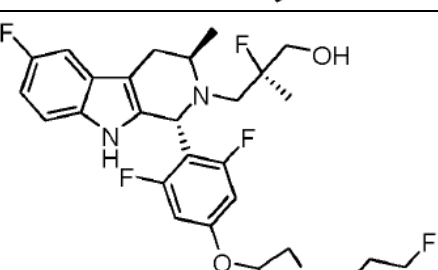
342		(1S,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(5-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)piracin-2-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000619	470,3
343		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)-3-metilacetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0002	518,3
344		2-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]-5-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-benzonitrilo	0,000347	493,3
345		4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-1-(3-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)propil)piridin-2(1H)-ona	0,0123	483,3
346		[4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]fenil]-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]metanona	0,000399	480,2

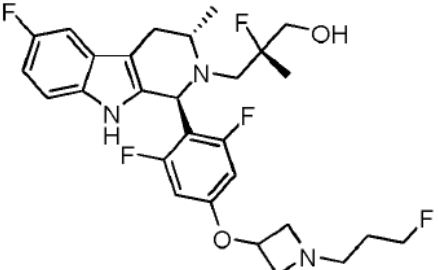
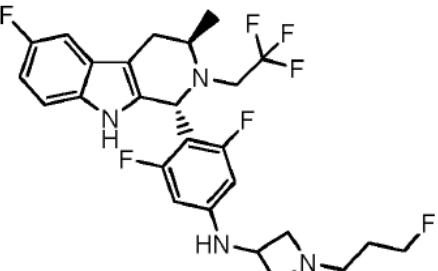
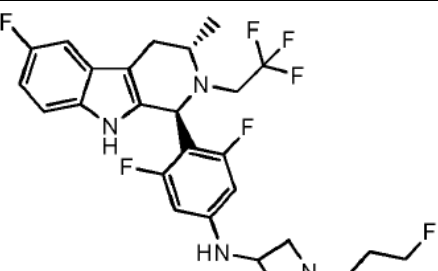
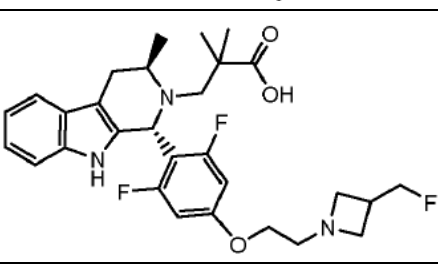
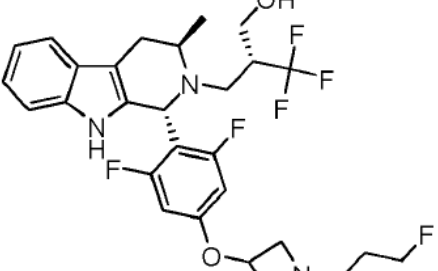
347		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropanamida	0,014	515,3
348		ácido (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropanoico	0,001	516,2
349		ácido (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropanoico	0,00203	515,2
350		ácido 3-[1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propanoico	0,014	516,2
351		ácido 3-[1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propanoico	0,033	516,2

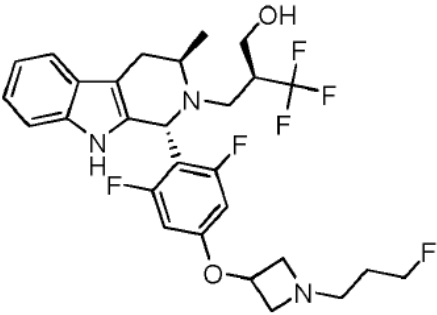
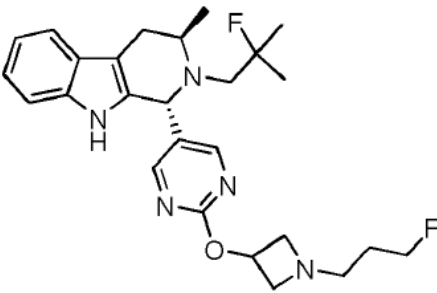
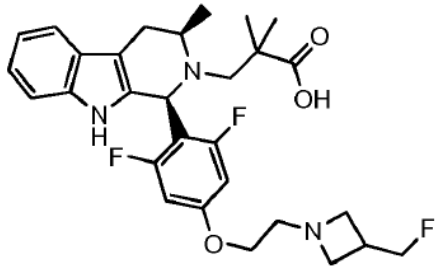
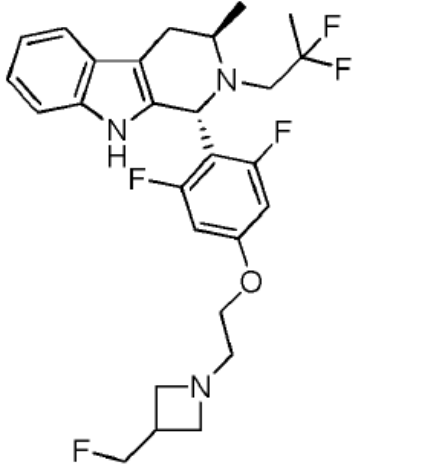
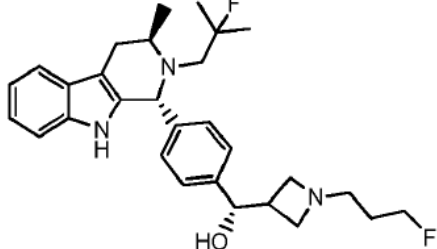
352		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etil)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000685	519,3
353		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etil)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000033	519,3
354		ácido (2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metilpropanoico	0,001	514,2
355		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0292	530,2
356		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000509	530,2

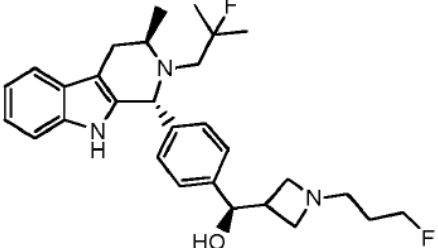
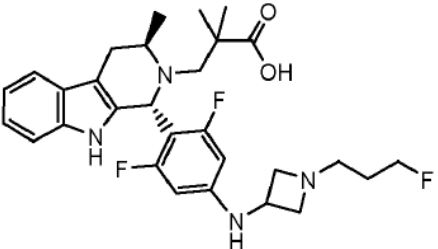
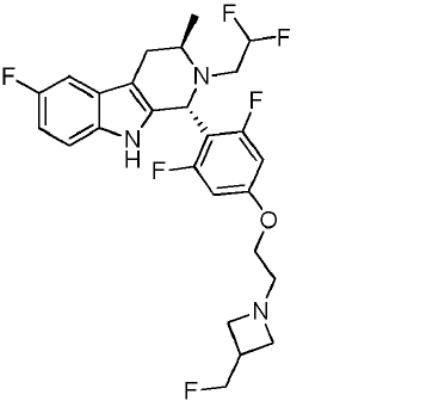
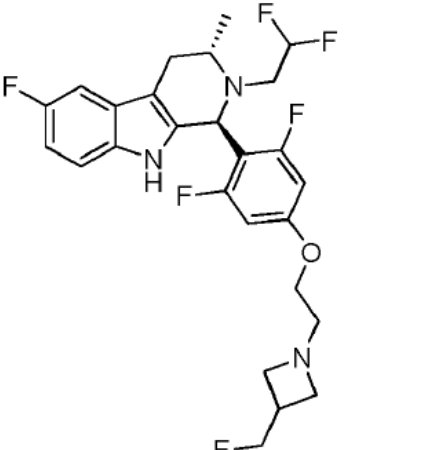
357		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0261	529,5
358		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000417	529,5
359		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000552	541,5
360		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,009	541,5

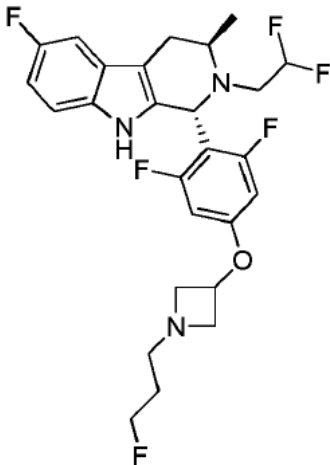
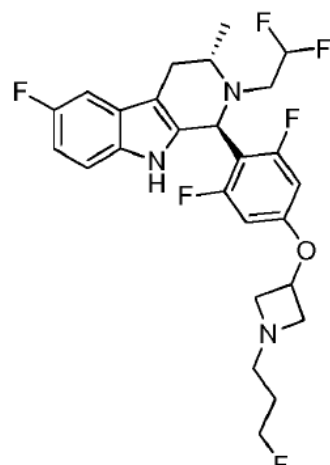
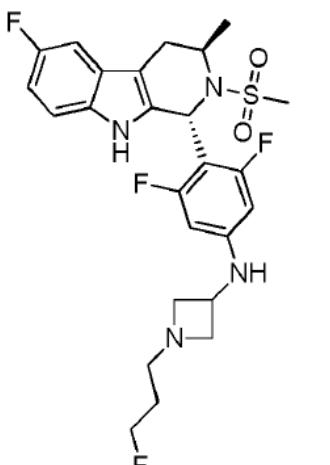
361		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,003	525,5
362		(1S,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	>0,1	526,2
363		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000166	542,1
364		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,009	542,1
365		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000233	563,2

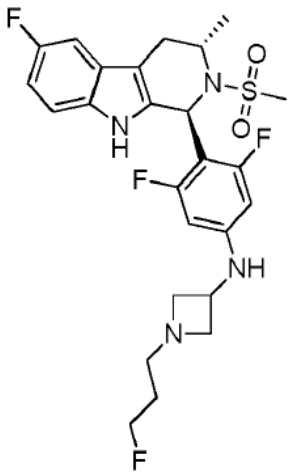
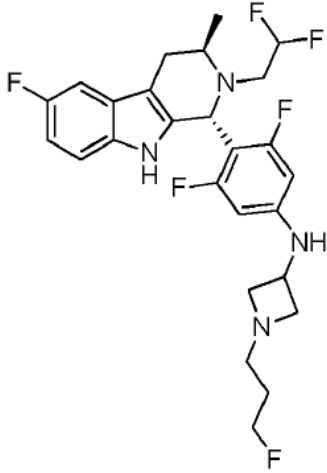
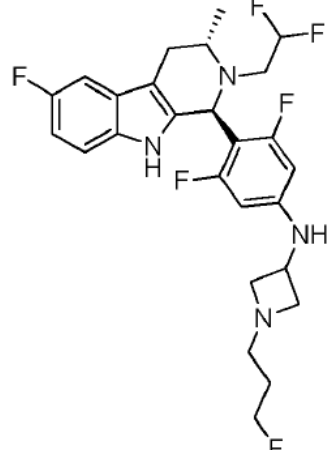
366		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,004	563,2
367		ácido (2S)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metilpropanoico	0,008	515,3
368		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000546	538,3
369		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,024	538,3
370		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000203	538,3

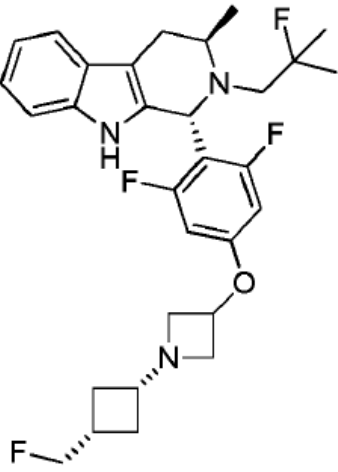
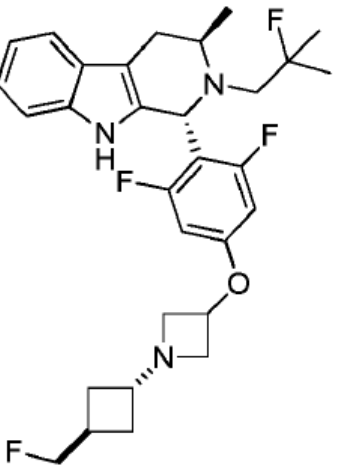
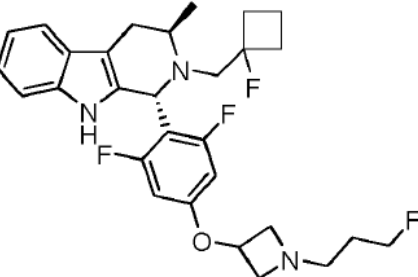
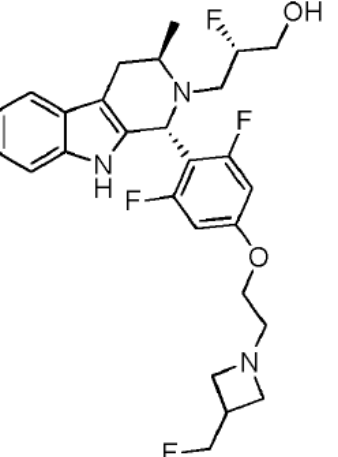
371		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)oxy)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,009	538,3
372		N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-6-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,000198	529,2
373		N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-6-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,018	529,2
374		ácido 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico	0,00155	530,3
375		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-yl)oxy)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol	0,000764	556,2

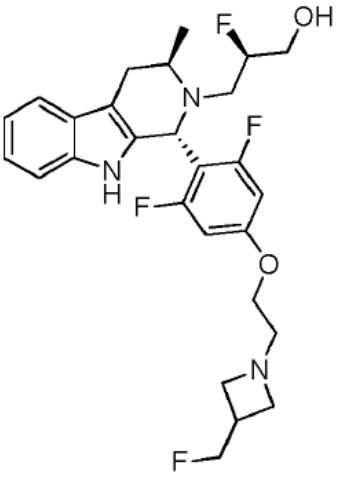
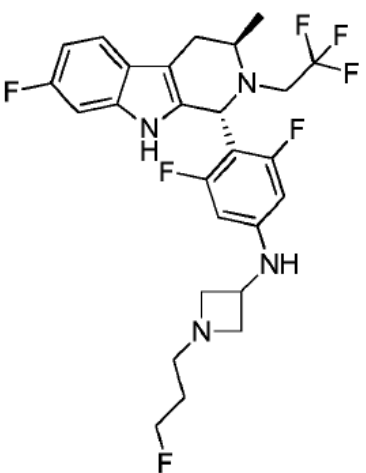
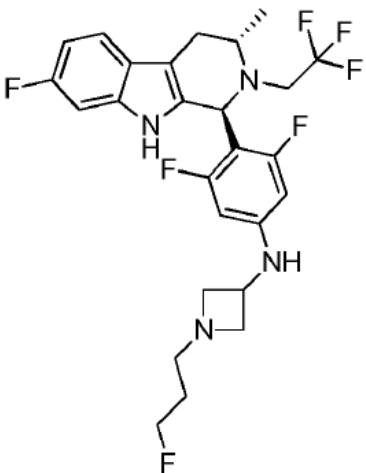
376		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)oxy)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol	0,001	556,2
377		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(2-(((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)pirimidin-5-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0005	470,3
378		ácido 3-[(1S,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propanoico	0,028	530,3
379		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2,2-difluoropropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00028	508,2
380		(S)-(4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)(1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)metanol	0,000188	482,3

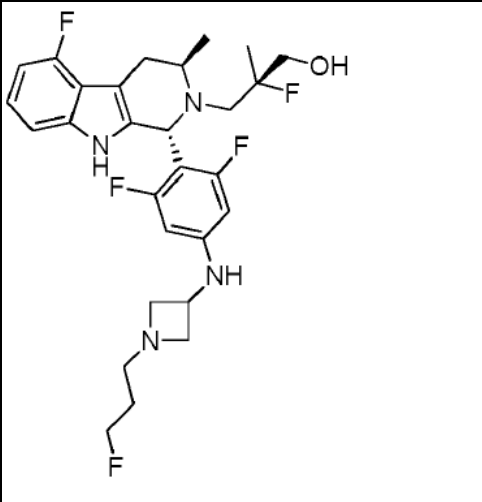
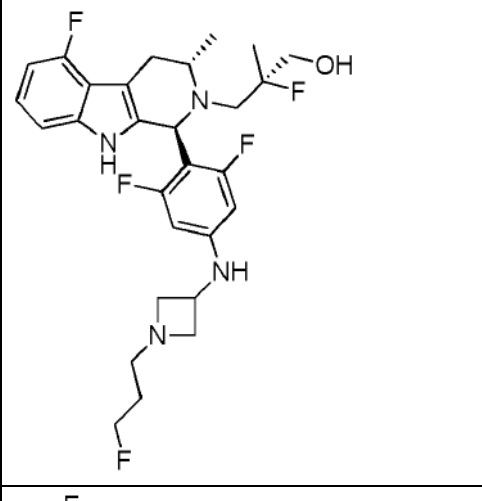
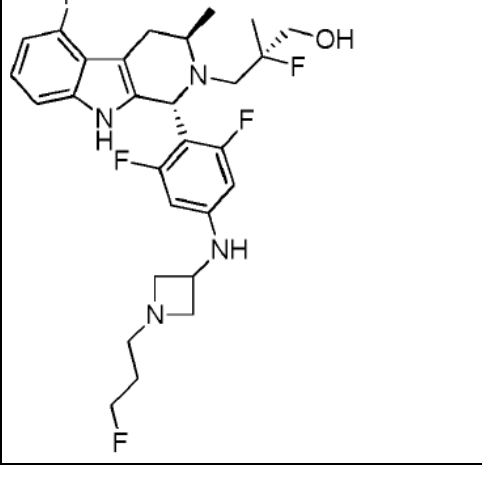
381		(R)-(4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)(1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)metanol	0,000605	482,3
382		ácido 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico	0,00101	528,2
383		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00028	512,2
384		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,029	512,2

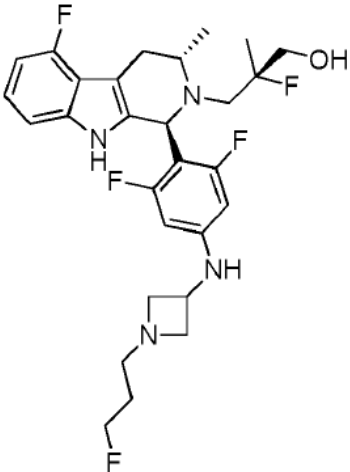
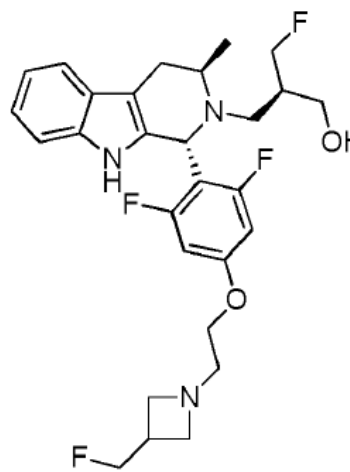
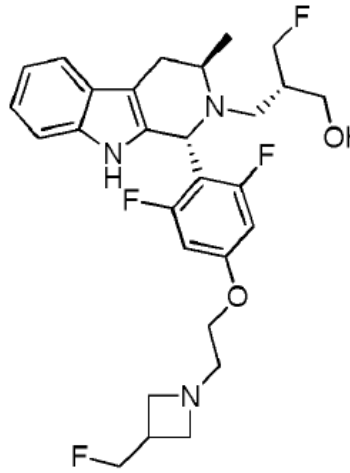
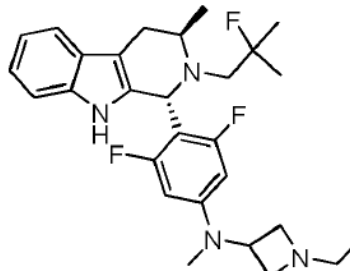
385		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol	0,000074	512,2
386		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol	0,023	512,2
387		<i>N</i> -(3,5-difluoro-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-6-fluoro-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,000149	525,2

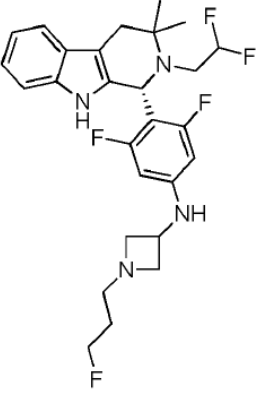
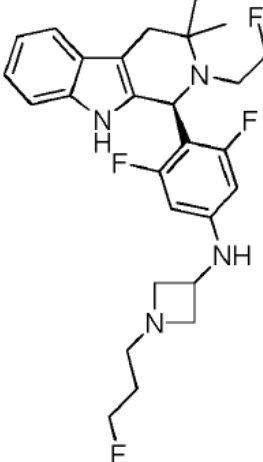
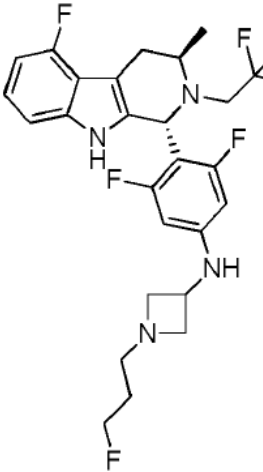
388		<i>N</i> -(3,5-difluoro-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-6-fluoro-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,019	525,2
389		<i>N</i> -(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,000056	511,2
390		<i>N</i> -(4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,0097	511,2

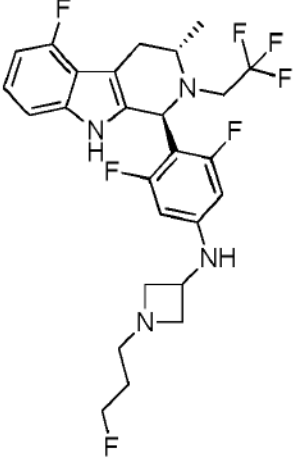
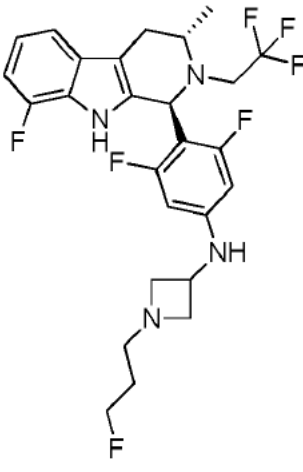
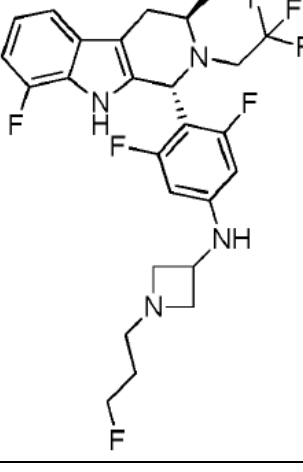
391		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1- <i>cis</i> -(3-(fluorometil)ciclobutil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol	0,00015	530,3
392		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1- <i>trans</i> -(3-(fluorometil)ciclobutil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol	0,00044	530,3
393		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-((1-fluorociclobutil)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol	0,000142	516,3
394		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-il)-2-fluoropropan-1-ol	0,00023	506,2

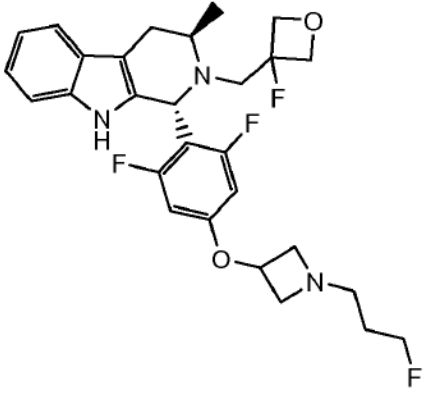
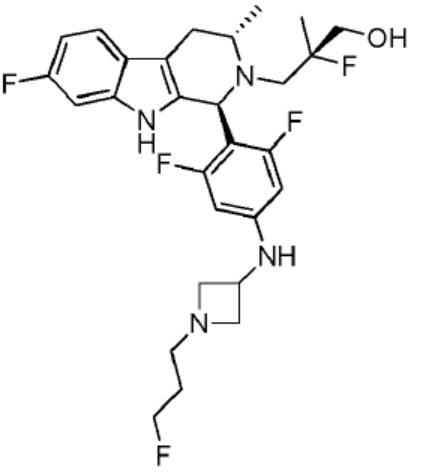
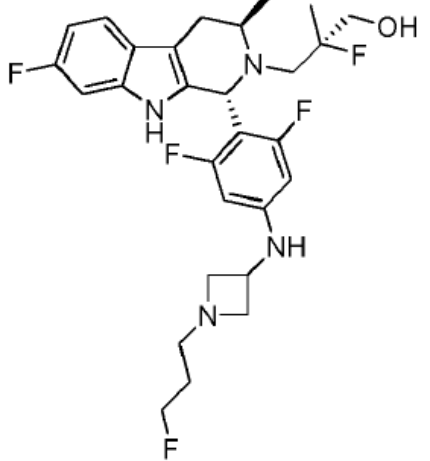
395		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)acetidin-1-yl)ethoxy)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-il)-2-fluoropropan-1-ol	0,000053	506,2
396		<i>N</i> -(3,5-difluoro-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,00011	529,2
397		<i>N</i> -(3,5-difluoro-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-7-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,033	529,2

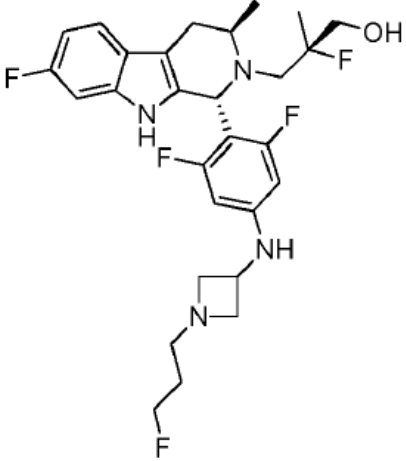
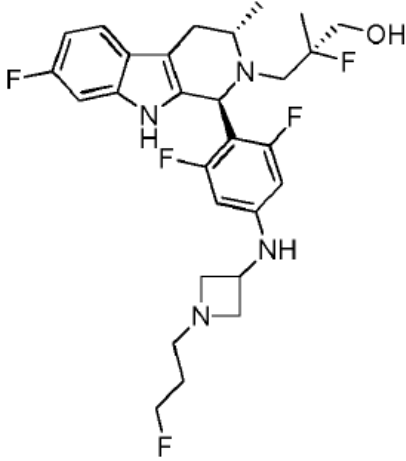
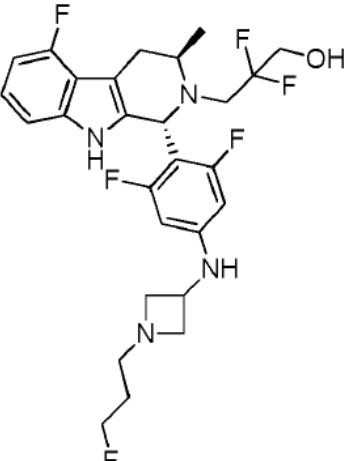
398		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,00011	537,3
399		(R)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,0011	537,3
400		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000023	537,3

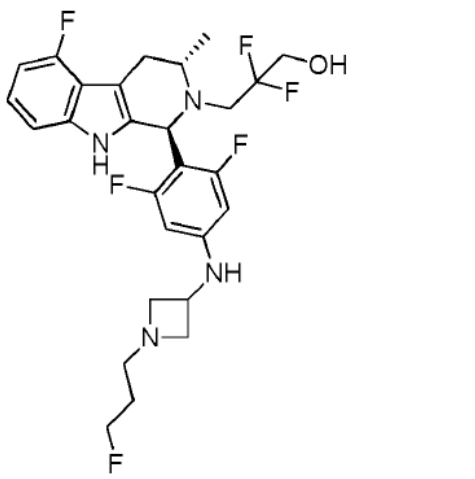
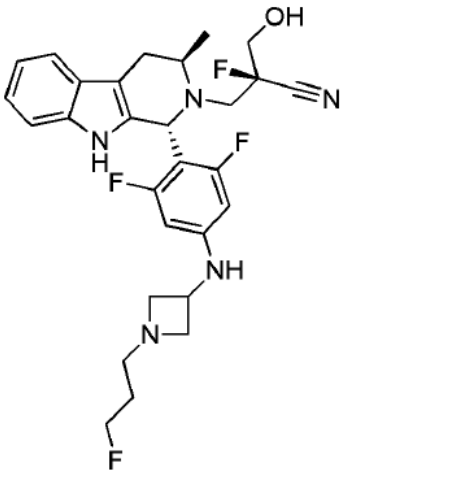
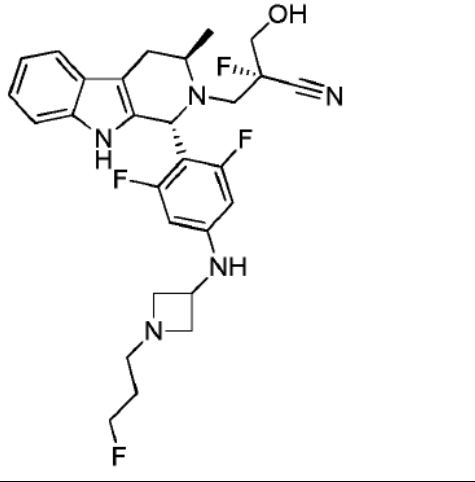
401		(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,0024	537,3
402		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-(fluorometil)propan-1-ol	0,00032	520,3
403		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-(fluorometil)propan-1-ol	0,00013	520,3
404		N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)-N-metilacetidin-3-amina	0,000745	517,3

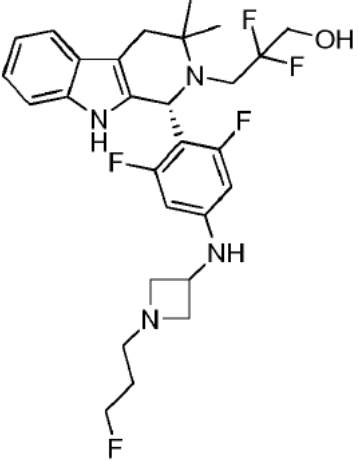
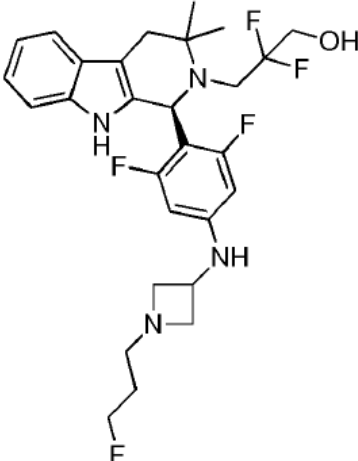
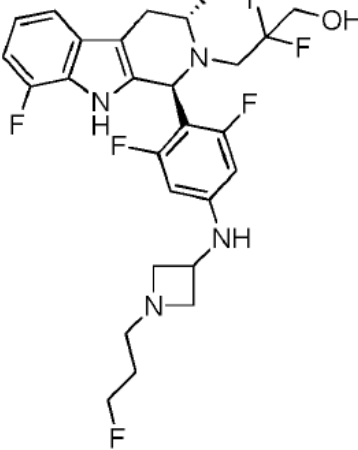
405		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(2-(2,2-difluoroetil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,00023	517,3
406		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(2-(2,2-difluoroetil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,0018	507,3
407		<i>N</i> -(3,5-difluoro-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,00012	529,2

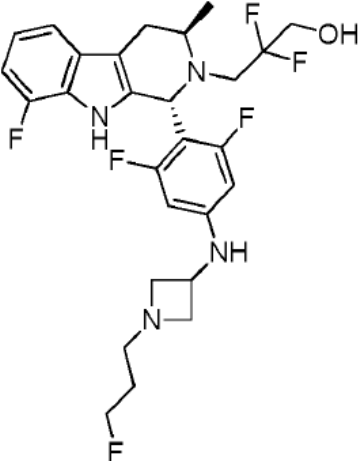
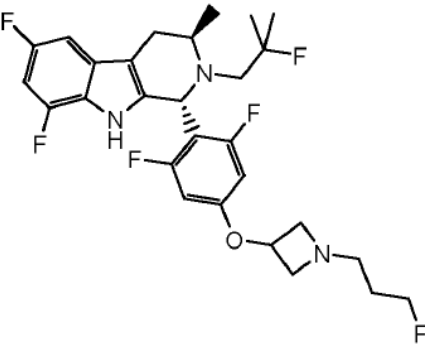
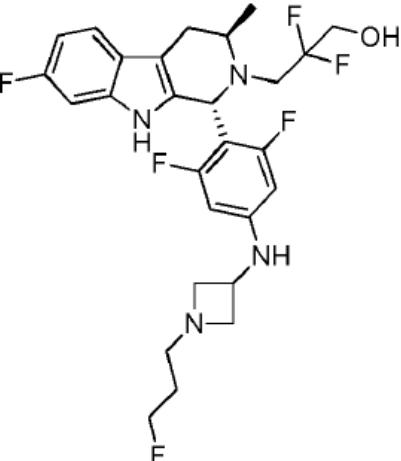
408		<i>N</i> -(3,5-difluoro-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-5-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,0063	529,2
409		<i>N</i> -(3,5-difluoro-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-8-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,026	529,2
410		<i>N</i> -(3,5-difluoro-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-8-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,00012	529,2

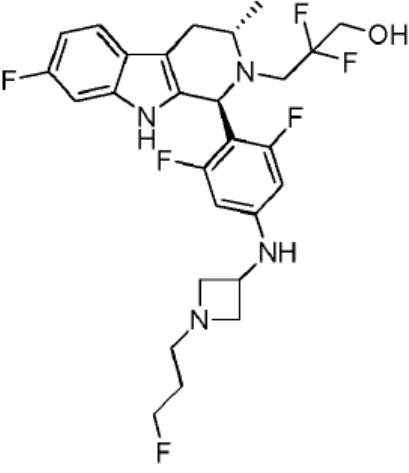
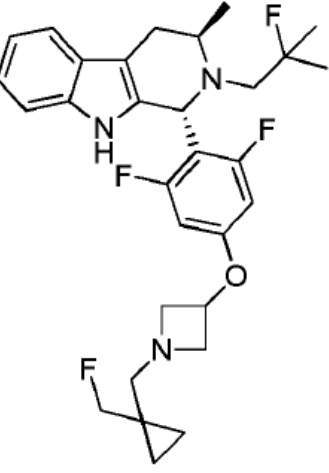
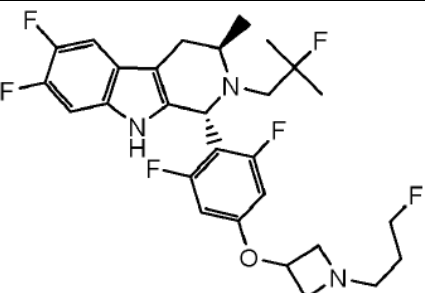
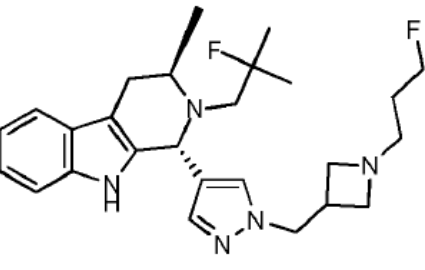
411		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(1-(3-fluoropropil)acetidin-3-iloxy)fenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00007	518,3
412		(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,0013	537,3
413		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000018	537,3

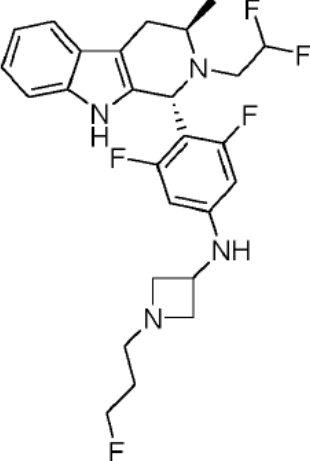
414		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,00012	537,3
415		(R)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,0095	537,3
416		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000024	541,2

417		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,0033	541,2
418		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)amino)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-(hidroximetil)propanonitrilo	0,000033	530,3
419		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)amino)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-(hidroximetil)propanonitrilo	0,000026	530,3

420		(R)-3-(1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000117	537,3
421		(S)-3-(1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000146	537,3
422		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-8-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,0371	541,2

423		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)amino)fenil)-8-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000089	541,2
424		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(1-(3-fluoropropil)acetidin-3-iloxi)fenil)-6,8-difluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol	0,0005	540,3
425		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000021	541,3

426		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)acetidin-3-yl)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4-b]indol-2(9 <i>H</i>)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,00638	541,2
427		(1 <i>R</i> ,1 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(1-(fluorometil)ciclopropil)metil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4-b]indol	0,000278	530,3
428		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6,7-difluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4-b]indol	0,0007	540,3
429		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(1-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4-b]indol	0,00099	456,3

430		N-[4-[(1R,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]-3,5-difluoro-fenil]-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina	0,000065	493,2
-----	---	--	----------	-------

ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

- Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar.
- 5 Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intrarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunodepresor local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, incluyendo perfusión, o de otro modo poniendo en contacto el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferente puede variar, por ejemplo, con la afección del
- 10 receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una pastilla, cápsula o comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Si el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla a continuación.
- 15 Una dosis para tratar a pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez al día (QID), dos veces por día (BID) o con mayor frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en la dosificación
- 20 y pauta de administración. Cuando se administra por vía oral, la pastilla, cápsula o comprimido se puede ingerir diariamente o con menor frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. La pauta se puede repetir durante una serie de ciclos de tratamiento.

PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO CON LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

- 25 Los compuestos de fórmula I de la presente invención son útiles para tratar a un paciente humano o animal que padece una enfermedad o trastorno que surge del crecimiento celular, función o comportamiento anómalo asociado con USP7, tal como un trastorno inmunitario, cardiovascular, infección vírica, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o un trastorno neurológico, que se puede tratar, por tanto, por un procedimiento que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se define anteriormente. Un
- 30 paciente humano o animal que padece cáncer también se puede tratar por un procedimiento que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se define anteriormente. De este modo, la afección del paciente se puede mejorar.
- 35 Los procedimientos de la invención también incluyen tratar un cáncer seleccionado de mama, ovario, cuello del útero, próstata, testículos, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma,
- 40 sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mielocíticos, linfoma, tricoleucocitos, cavidad bucal, naso-faríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, leucemia hodgkiniana, bronquios, tiroides, hígado y conductillo biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cuello uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mielocítica, cavidad oral y faringe,
- 45 linfoma no hodgkiniano, melanoma y adenoma de colon vellosos.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Para usar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico de mamíferos, incluyendo seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes y agua. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito con el que se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan, en general, en base a disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros disolventes no tóxicos que sean solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol y polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300) y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, el principio activo (es decir, un compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para posibilitar el cumplimiento por parte del paciente de la pauta prescrita.

La composición (o formulación) farmacéutica para su aplicación se puede envasar en una variedad de modos dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para su distribución incluye un recipiente en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico y cilindros de metal. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para prevenir el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, en el recipiente se ha depositado una ficha técnica que describe el contenido del recipiente. La ficha técnica también puede incluir advertencias apropiadas.

Se pueden preparar formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I que tenga el grado de pureza deseado se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16.^a edición, ed. Osol, A.), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una solución acuosa. La formulación se puede realizar mezclándose a temperatura ambiente, al pH apropiado y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es un modo de realización adecuado.

El compuesto se puede almacenar habitualmente como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, programas, ciclos, vehículos y vía de administración, consecuente con la buena práctica médica. Los factores que se deben tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, el mamífero particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por los médicos de cabecera. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para mejorar o tratar el trastorno hiperproliferativo.

Como una proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrado por dosis por vía parenteral estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, a saber, de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos, tales como metil- o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; glúcidos, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos Zn-proteína) y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16.^a edición, ed. Osol, A. (1980).

Se pueden preparar preparaciones de liberación mantenida de los compuestos de fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación mantenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I, estando las matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación mantenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico), polilactidas (documento US 3773919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, de ácido láctico-ácido glicólico degradables, tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprorrelina) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración detalladas en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran, en general, en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme y estrechamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y, a continuación, si fuera necesario, conformando el producto.

Se pueden preparar formulaciones de un compuesto de fórmula I adecuadas para su administración oral como unidades discretas, tales como pastillas, cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula I. Se pueden preparar comprimidos prensados comprimiendo el ingrediente activo en una máquina adecuada en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclada opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y están formulados opcionalmente para proporcionar una liberación retardada o controlada del ingrediente activo a partir de los mismos. Se pueden preparar comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o en aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires para su uso oral. Se pueden preparar formulaciones de los compuestos de fórmula I pretendidas para su uso oral de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación de sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o se pueden recubrir por técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación, para retrasar su disgregación y adsorción en el tubo gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción mantenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el/los ingrediente(s) activo(s) en una cantidad, por ejemplo, de un 0,075 a un 20 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o bien miscible en agua. De forma alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un polialcohol, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol,

butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados. La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de forma conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo conjuntamente con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También es preferente incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la llamada cera emulsionante, y la cera conjuntamente con el aceite y la grasa constituye la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de cremas. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsiones adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárilico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de fórmula I contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de sodio, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfoglicérido natural, (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, igualmente se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad del ingrediente activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada pretendida para su administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para su infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para su administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en el ojo también incluyen colirio, en el que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferentemente en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente un 0,5 a un 20 % p/p, por ejemplo, de aproximadamente un 0,5 a un 10 % p/p, por ejemplo, de aproximadamente un 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para su administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprenda, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para su administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo los tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros, tales como 0,5, 1, 30 micrómetros o 35 micrómetros), que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca para alcanzar los

Los formulaciones adecuadas para su administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contengan, además del ingrediente activo, dichos vehículos, ya que son conocidos en la técnica por ser apropiados.

Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiera la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para su inyección de inmediato antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables preparadas en el momento de su uso se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se enumera anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Por lo tanto, la invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente conjuntamente con un vehículo veterinario. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

POLITERAPIA

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear solos o en combinación con agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, tal como inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En determinados modos de realización, un compuesto de fórmula I se combina en una formulación de combinación farmacéutica, o pauta posológica como politerapia, con un segundo compuesto terapéutico adicional que tiene propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas o que es útil para tratar una inflamación, trastorno de la respuesta inmunitaria o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de JAK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de mTOR, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, agente quimioterápico, un potenciador de la apoptosis, un factor neurotrópico, un agente para tratar una cardiopatía, un agente para tratar una hepatopatía, un agente antivírico, un agente para tratar trastornos de la sangre, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos por inmunodeficiencia. El segundo agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio AINE. El segundo agente terapéutico puede ser un agente quimioterápico. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta posológica tiene preferentemente actividades complementarias al compuesto de fórmula I, de modo que no se ven afectados de forma adversa entre sí. Dichos compuestos están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito pretendido. En un modo de realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente terapéutico, tal como un AINE.

La politerapia se puede administrar como una pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, usando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente existe un periodo de tiempo durante el que ambos (o todos los) agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son las usadas actualmente y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos terapéuticos.

La politerapia puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos se: (1) coformulan y administran o suministran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) suministran por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por alguna otra pauta. Cuando se administran en un tratamiento de alternancia, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, por diferentes inyecciones en jeringuillas separadas, pastillas o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante el tratamiento de alternancia, se administra secuencialmente una

dosificación eficaz de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que, en la politerapia, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran conjuntamente.

En un modo de realización particular del tratamiento, un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede combinar con otros agentes terapéuticos, hormonales o de anticuerpos, tales como los descritos en el presente documento, así como combinar con tratamiento quirúrgico y radioterapia. Las politerapias de acuerdo con la presente invención comprenden, por tanto, la administración de al menos un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento del cáncer. Las cantidades del/de los compuesto(s) de fórmula I y del/de los demás agente(s) terapéutico(s) farmacéuticamente activo(s) y los momentos de administración relativos se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

En algunos modos de realización, se usa un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un inhibidor de aromataza, un inhibidor de la vía fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K)/mTOR, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER-2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC), un inhibidor de HSP90, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de AKT, quimioterapia o cualquier combinación de los mismos.

En algunos modos de realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con un agente terapéutico seleccionado de paclitaxel, anastrozol, exemestano, ciclofosfamida, epirubicina, fulvestrant, letrozol, gemcitabina, trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), trastuzumab emtansina (KADCYLA®, Genentech), pegfilgrastim, filgrastim, tamoxifeno, docetaxel, toremifeno, vinorelbina, capecitabina e ixabepilona.

En algunos modos de realización, se usa un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un tratamiento de bloqueo hormonal, quimioterapia, radioterapia, anticuerpos monoclonales o combinaciones de los mismos.

El tratamiento de bloqueo hormonal incluye el uso de agentes que bloquean la producción de estrógenos o bloquean los receptores de estrógenos. En algunos modos de realización, el tratamiento de bloqueo hormonal incluye el uso de moduladores del receptor de estrógenos y/o inhibidores de aromataza. Los moduladores del receptor de estrógenos incluyen derivados de trifeniletileno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, 3-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, TAT-59 (un derivado fosforilado de 4-hidroxitamoxifeno) y GW5638 (un derivado de ácido carboxílico de tamoxifeno)); moduladores del receptor de estrógenos no esteroideos (por ejemplo, raloxifeno, LY353381 (MSRE3) y LY357489); moduladores del receptor de estrógenos esteroideos (por ejemplo, ICI-182.780). Los inhibidores de aromataza incluyen inhibidores de aromataza esteroideos e inhibidores de aromataza no esteroideos. Los inhibidores de aromataza esteroideos incluyen, pero no se limitan a, dicho exemestano. Los inhibidores de aromataza no esteroideos incluyen, pero no se limitan a, anastrozol y letrozol.

En algunos modos de realización, un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con un inhibidor de CDK4/6. En algunos modos de realización, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib (PD-0332991), ribociclib (LEE011) o LY283519. En algunos modos de realización, el inhibidor de CDK4/6 es LEE011. En algunos modos de realización, se administra ribociclib (LEE011) a una dosis de aproximadamente 10 mg por día a aproximadamente 1000 mg por día. En algunos modos de realización, se administra LEE011 a una dosis de aproximadamente 400 mg por día, de aproximadamente 500 mg por día o de aproximadamente 600 mg por día. En algunos modos de realización, la dosis diaria de LEE011 se administra por vía oral. En algunos modos de realización, la dosis diaria de ribociclib (LEE011) se administra por vía oral una vez al día durante tres semanas, seguido de un descanso farmacológico de una semana donde no se administra ribociclib (LEE011).

En algunos modos de realización, se administra un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un inhibidor de la vía fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K)/mTOR. En algunos modos de realización, el inhibidor de la vía fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K)/mTOR es everólimus, temsirlólimus, BEZ235 (dactolisib), BYL719 (alpelisib), GDC0032 (taselisib), BKM120 (buparlisib), BGT226, GDC0068 (ipatasertib), GDC-0980 (apitolisib), GDC0941 (pictilisib), INK128 (MLN0128), INK1117, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101 (idelalisib), PWT33597, CU-906, AZD-2014 o CUDC-907. En algunos modos de realización, el inhibidor de la vía fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K)/mTOR es everólimus. En algunos modos de realización, se administra everólimus a una dosis de aproximadamente 1 mg por día a aproximadamente 20 mg por día. En algunos modos de realización, se administra everólimus a una dosis de aproximadamente 2,5 mg por día, de aproximadamente 5 mg por día o de aproximadamente 10 mg por día. En algunos modos de realización, se administra la dosis diaria de everólimus una vez al día. En algunos modos de realización, el inhibidor de la vía fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K)/mTOR es BKM120 (buparlisib). En algunos modos de realización, se administra BKM120 (buparlisib) a una dosis de aproximadamente 5 mg por día a aproximadamente 500 mg por día. En algunos modos de realización, se administra BKM120 a una dosis de aproximadamente 50 mg por día a aproximadamente 100 mg por día. En algunos modos de realización, se administra BKM120 a una dosis de aproximadamente 100 mg por día. En algunos modos de realización,

se administra la dosis diaria de BKM120 una vez al día. En algunos modos de realización, el inhibidor de la vía fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K)/mTOR es BYL719. En algunos modos de realización, se administra BYL719 a una dosis de aproximadamente 25 mg por día a aproximadamente 1000 mg por día. En algunos modos de realización, se administra BYL719 a una dosis de aproximadamente 250 mg por día o aproximadamente 350 mg por día. En algunos modos de realización, se administra la dosis diaria de BYL719 una vez al día.

METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

También se encuentran dentro del alcance de la presente invención los productos metabólicos *in vivo* de fórmula I descritos en el presente documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación o escisión enzimática del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos producidos por un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo.

Se identifican típicamente productos metabólicos preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como rata, ratón, cobaya, mono, o al hombre, esperando el tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente, puesto que están marcados (otros se aíslan por el uso de anticuerpos que se pueden unir a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, por análisis por EM, CL/EM o RMN. En general, se realiza el análisis de los metabolitos del mismo modo que los estudios del metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos metabólicos, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

En otro modo de realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. En un modo de realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además una ficha técnica o prospecto del envase en o asociado con el recipiente. El término "prospecto del envase" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en relación con el uso de dichos productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringuillas, envases alveolados. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de fórmula I o una formulación del mismo que sea eficaz para tratar la afección y pueda tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo de la composición es un compuesto de fórmula I. La ficha técnica o prospecto del envase indica que la composición se usa para tratar la afección de elección, tal como cáncer. Además, la ficha técnica o prospecto del envase pueden indicar que el paciente que se va a tratar es uno que tiene un trastorno, tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o acontecimiento neurotraumático. En un modo de realización, la ficha técnica o prospectos del envase indica que la composición que comprende un compuesto de fórmula I se puede usar para tratar un trastorno que resulta de un crecimiento celular anómalo. La ficha técnica o prospecto del envase también pueden indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos. De forma alternativa, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprenda un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de fórmula I y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesite.

En otro modo de realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferentemente una serie de dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosificaciones orientadas en el orden de su uso pretendido. Un ejemplo de dicho kit es un "envase alveolado". Los envases alveolados son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitaria farmacéuticas. Si se desea,

se puede proporcionar una ayuda de recuerdo, por ejemplo, en forma de números, letras u otras marcas o con un encarte de calendario que designe los días en el programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

- 5 De acuerdo con un modo de realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. De forma alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprenda un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWF), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

- 10 En determinados otros modos de realización en los que el kit comprende una composición de fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como un frasco dividido o un envase de lámina metálica dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es, en particular, ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico prescriptor.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

- 25 Los compuestos de fórmula I se pueden sintetizar por vías de síntesis que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, en particular, en vista de la descripción contenida en el presente documento, y aquellas para otros heterociclos descritas en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, editores Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo, volumen 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9): 1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41:1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12): 1328-31, (1990). Los materiales de partida están disponibles, en general, de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por procedimientos descritos, en general, en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (ed. de 1967-2006) o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4.º ed., ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles por medio de la base de datos en línea de Beilstein).

- 35 Las transformaciones por química de síntesis y las metodologías con grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos de fórmula I y los reactivos e intermedios necesarios son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P. G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.ª ed., John Wiley and Sons (1999); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de las mismas.

- 45 Se pueden preparar los compuestos de fórmula I de forma única o como colecciones de compuestos que comprendan al menos 2, por ejemplo, de 5 a 1000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Se pueden preparar colecciones de los compuestos de fórmula I por un enfoque combinatorio de 'división y mezcla' o por múltiples síntesis paralelas usando una química en fase de solución o bien en fase sólida, por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una colección de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 50 Los ejemplos proporcionan procedimientos ejemplares para preparar los compuestos de fórmula I. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos de fórmula I. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan y analizan en las figuras y ejemplos, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, se pueden modificar además muchos de los compuestos ejemplares preparados por los procedimientos descritos en vista de la presente divulgación usando una química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

- 60 En la preparación de los compuestos de fórmulas I, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno xicarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

- 65 En los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula I puede ser ventajoso separar los productos de

reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican al grado de homogeneidad deseado por técnicas comunes en la técnica. Típicamente, dichas separaciones implican extracción en múltiples fases, cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos, incluyendo, por ejemplo: procedimientos y aparatos de cromatografía de fase inversa y de fase normal; de exclusión por tamaño; de intercambio iónico; de líquidos de alta, media y baja presión; cromatografía analítica a pequeña escala; de lecho móvil simulado (SMB) y en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y ultrarrápida.

Otra clase de procedimientos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a o de otro modo hacer separable un producto deseado, material de partida sin reaccionar o reacción por producto. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbón activado, tamices moleculares o medios de intercambio iónico. De forma alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos, tales como éteres de corona o reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX). La selección de los procedimientos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados, tal como el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía y estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción en múltiples fases.

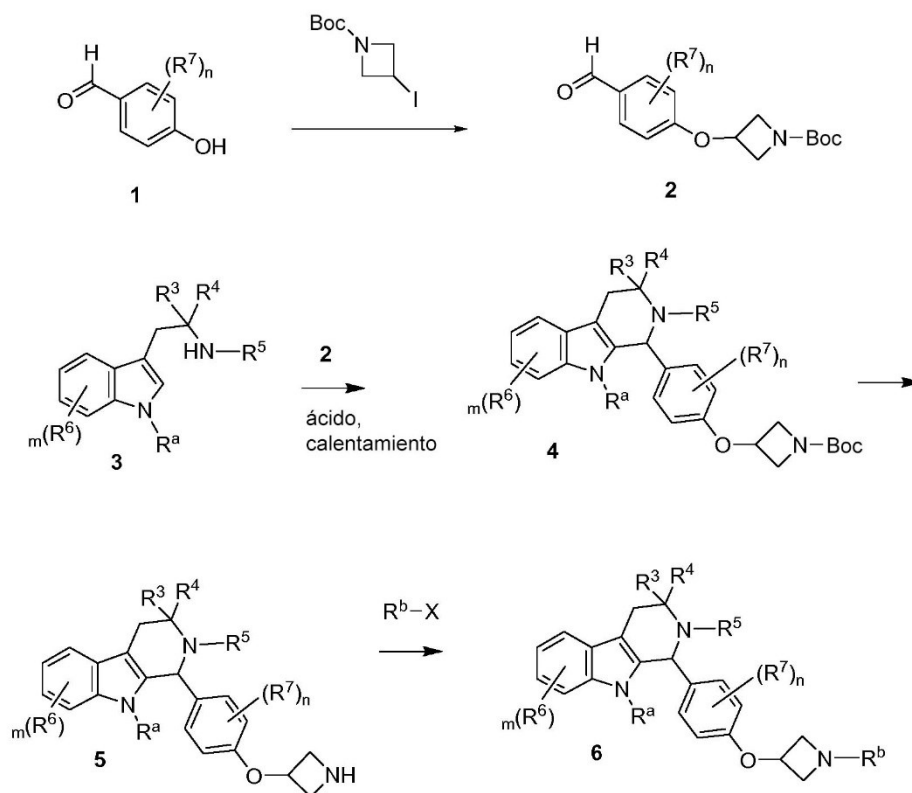
Las mezclas diaestereómeras se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiómera en una mezcla diaestereómera por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. También se pueden separar los enantiómeros por el uso de una columna de HPLC quiral.

Se puede obtener un único estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por separación de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como formación de diastereómeros usando agentes de separación ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds" John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier procedimiento adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereómeras iónicas con compuestos quirales y la separación por cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) la formación de compuestos diastereómeros con reactivos de derivatización quirales, la separación de los diastereoisómeros y la conversión en los estereoisómeros puros y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

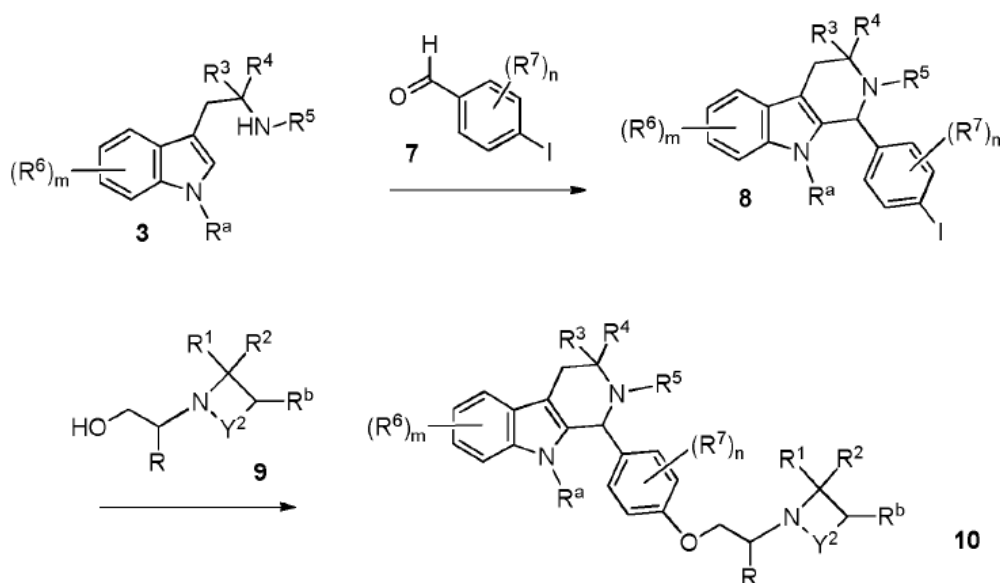
En el procedimiento (1), se pueden formar sales diastereómeras por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se pueden inducir las sales diastereómeras para la separación por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereómeras.

De forma alternativa, por el procedimiento (2), se hace reaccionar el sustrato que se va a separar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereómero (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Se pueden formar compuestos diastereómeros haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-)-mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN de ^1H para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisómeros. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisómeros se pueden separar y aislar por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo los procedimientos para la separación de naftilisoquinolinas atropisómeras (documento WO 96/15111). Por el procedimiento (3) se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Se pueden distinguir los enantiómeros enriquecidos o purificados por procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétrico, tales como giro óptico y dicroísmo circular.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por los procedimientos generales de los esquemas 1-7.

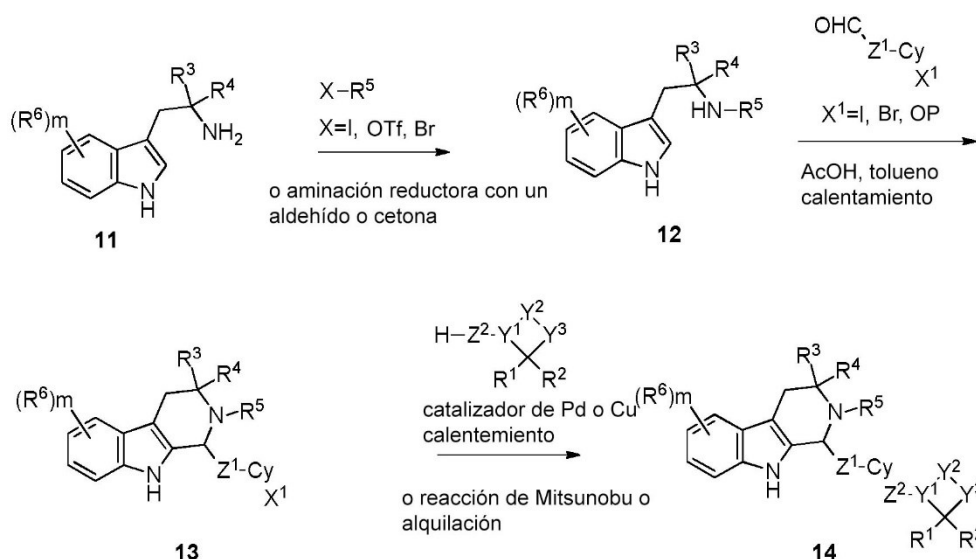
Esquema 1:

5 El esquema 1 muestra el intermedio 1 para-hidroxibenzaldehído que se hace reaccionar con 3-yodoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo para dar el intermedio 2 3-(4-formilfenoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo ejemplar. Un intermedio 1 ejemplar es 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído. La ciclación de 2 con las aminas bicyclicas 3 da el intermedio 4 tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-acetidina tricíclico. La desprotección ácida de 4 y la alquilación de 5 dan el intermedio 6 tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-acetidina tricíclico.

Esquema 2:

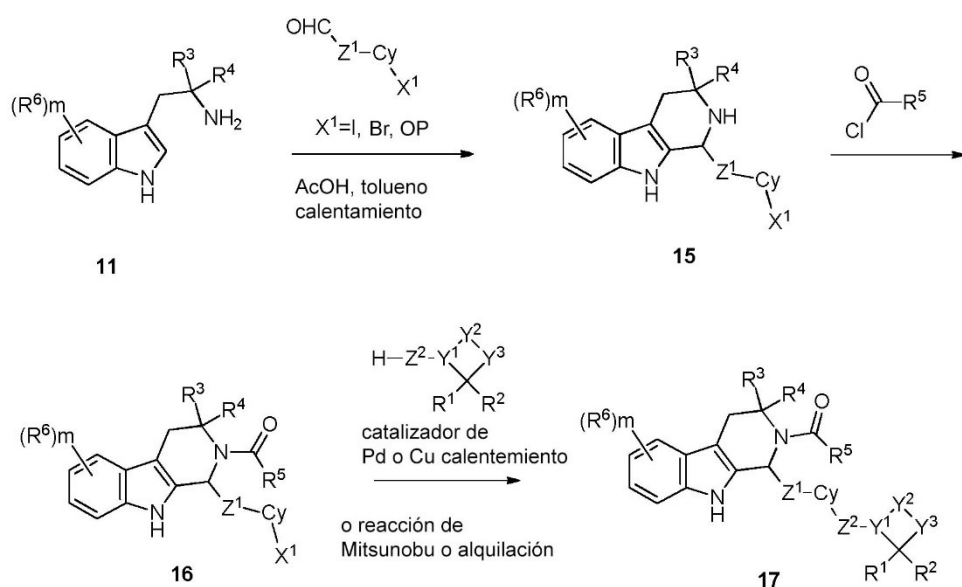
15 El esquema 2 muestra que los intermedios 7 para-yodobenzaldehído, tales como 2,6-difluoro-4-yodobenzaldehído, se ciclan con las aminas bicyclicas 3, lo que da el intermedio 8 tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-yodofenilo tricíclico. La reacción de 8 con el alcohol 9 da el intermedio 10 tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-o tricíclico.

Esquema 3:



El esquema 3 muestra que la reacción de la amina **11** con un reactivo alquilante, en el que el grupo saliente podría ser un yoduro, o un bromuro, o un triflato, dio lugar al intermedio **12**. De forma alternativa, la amina **11** también podría reaccionar con un aldehído o cetona para dar el intermedio **12** a través de una reacción de aminación reductora. La condensación del intermedio **12** con un aldehído produjo, a continuación, el intermedio **13**. A continuación, el yoduro o bromuro en el grupo X^1 de Cy se podría acoplar con un alcohol, o una amina, o un sulfuro o una olefina a través de una reacción de Ullman, o Buchwald o Heck catalizada por Pd o Cu para dar el objetivo **14**. De forma alternativa, el fenol protegido (OP) en el grupo Cy se podría desproteger, y el fenol resultante se podría acoplar además con un alcohol a través de una reacción de Mitsunobu. De forma alternativa, el fenol también se podría alquilar, con un yoduro, o un bromuro, o un cloruro, o un triflato o un mesilato, para dar el intermedio **14** tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-ilo tricíclico.

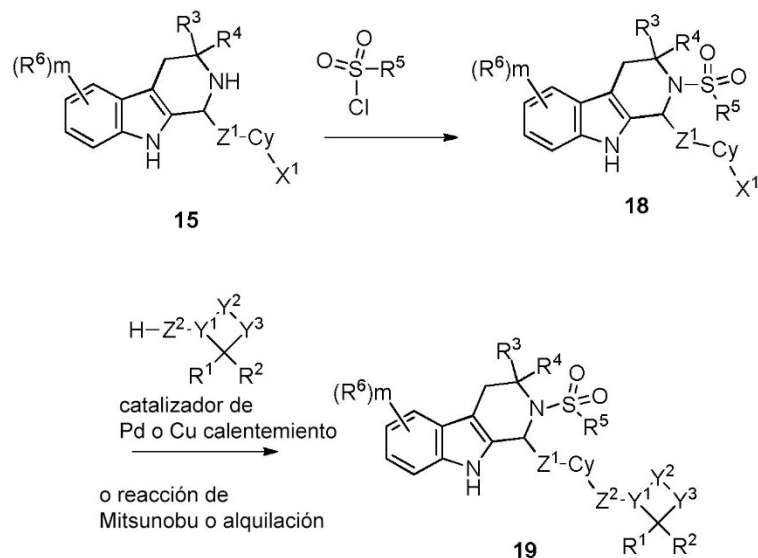
Esquema 4:



El esquema 4 muestra que la ciclación de Pictet-Spengler de la amina **11** con un aldehído da lugar al intermedio **15**, donde X^1 es yoduro o bromuro. La reacción de la amina **15** con un cloruro de ácido produce la amida **16**. A continuación, el grupo X^1 yoduro o bromuro en Cy se podría acoplar con un alcohol, o una amina, o un sulfuro o una olefina a través de una reacción de Ullman, o Buchwald o Heck catalizada por Pd o Cu para dar el intermedio **17**. De forma alternativa, el fenol protegido (OP) en el grupo Cy de **16** se podría desproteger, y el fenol resultante se podría acoplar además con un alcohol a través de una reacción de Mitsunobu para dar **17**. De forma alternativa, el fenol (OH) se puede alquilar, con un yoduro, un bromuro, un cloruro, un triflato o un mesilato, para dar el intermedio **17** tetrahidro-

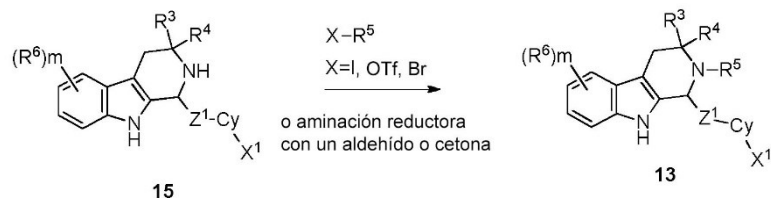
pirido[3,4-b]indol-1-il-amida tricíclico.

Esquema 5:



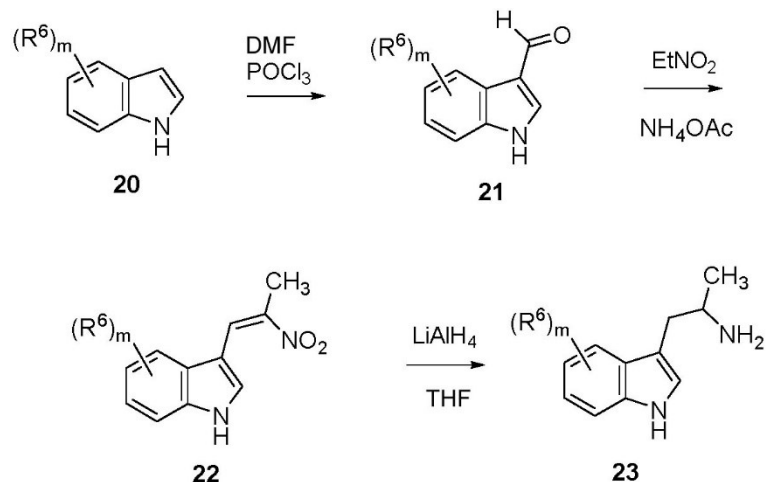
El esquema 5 muestra que la amina **15** puede reaccionar con un cloruro de sulfonilo para dar la sulfonamida **18**, que se puede convertir por una reacción de Ullman, Buchwald o Heck catalizada por Pd o Cu o por reacciones de Mitsunobu o de alquilación para dar el intermedio **19** tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-sulfonamida tricíclico.

Esquema 6:



El esquema 6 muestra que la amina **15** puede reaccionar con un agente alquilante (R^5-X) para dar el intermedio **13**. De forma alternativa, la amina **15** puede reaccionar con un aldehído o cetona y un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio, para dar el intermedio **13**.

Esquema 7



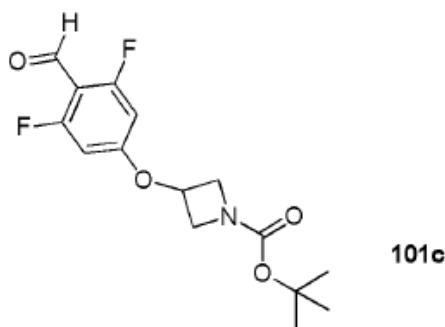
El esquema 7 muestra la vía de síntesis general para la triptamina **23**. Un indol sustituido **20** se transforma en el

aldehído **21** en condiciones de reacción de Vilsmeier. La reacción aldólica del aldehído **21** con nitroetano da el compuesto **22**. A continuación, la reducción de **22** con hidruro de litio y aluminio proporciona la triptamina **23**.

EJEMPLOS

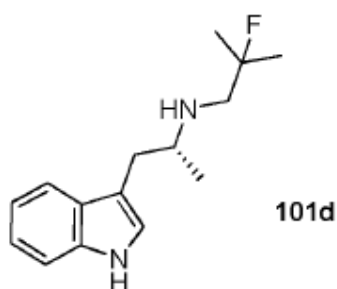
Ejemplo 101 (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol **101**

Etapas 1: éster *tert*-butilico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-formil-fenoxi)-acetidin-1-carboxílico **101c**



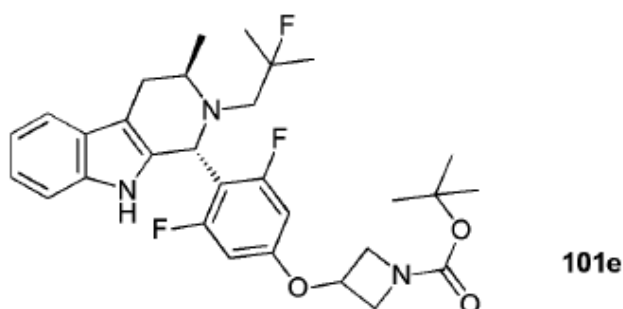
A una solución de 2,6-difluoro-4-hidroxi-benzaldehído **101a** (n.º CAS: 532967-21-8, 600 mg, 3,79 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) bajo argón se le añadieron carbonato de cesio (3,09 g, 9,48 mmol) y 1-Boc-3-yodoacetidina **101b** (n.º CAS: 254454-54-1, 2,68 g, 9,48 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 150 °C bajo calentamiento por microondas durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se retiró el sólido por filtración, se lavó la torta de filtro con tolueno y se concentró el filtrado a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a vacío. Se absorbió el producto bruto sobre tierra de diatomeas HMN (Isolute®, Biotage) y se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente de un 0 % a un 30 %) para dar **101c** como un aceite amarillo (1,10 g, 93 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10,20 (s, 1H), 6,35 (m, 2H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,34 (ddd, *J* = 1,1, 6,4, 9,8 Hz, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapas 2: (2-fluoro-2-metil-propil)-[(*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina **101d**



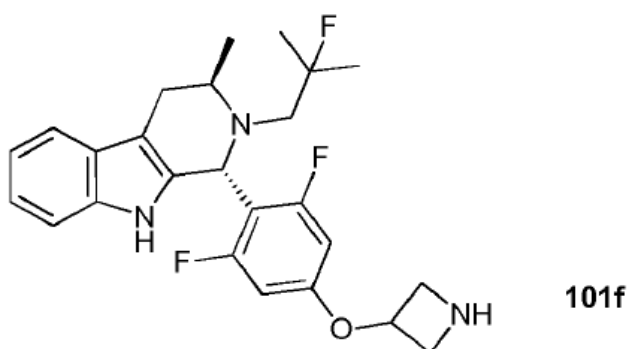
El compuesto **101d** se preparó de acuerdo con el documento WO 2014/191726, página 78

Etapas 3: éster *tert*-butilico del ácido 3-{3,5-difluoro-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-1-il]-fenoxi}-acetidin-1-carboxílico **101e**



A una solución de (2-fluoro-2-metil-propil)-[(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina **101d**, preparada de acuerdo con el documento WO 2014/191726, página 78, (540 mg, 2,17 mmol) en tolueno (8 ml) bajo argón se le añadieron éster *terc*-butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-formil-fenoxi)-acetidin-1-carboxílico **101c** (818 mg, 2,61 mmol) y ácido acético (249 µl, 4,34 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C en un tubo sellado durante 4 h protegida de la luz. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente (t. a.) y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (EtOAc) y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se absorbió el producto bruto sobre tierra de diatomeas HMN y se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente de un 0 % a un 20 %) para dar **101e** como un sólido blanquecino (1,10 g, 90 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,28 - 6,21 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,84 (dd, *J* = 15,1, 20,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 14,9, 24,7 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,28 - 1,08 (m, 9H); CLEM: 544,5 [M+H]⁺.

Etapas 4: (1*R*,3*R*)-1-[4-(acetidin-3-iloxi)-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina **101f**

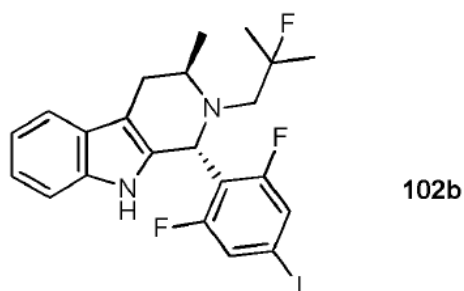


A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-{3,5-difluoro-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il]-fenoxi}-acetidin-1-carboxílico **101e** (840 mg, 1,54 mmol) en diclorometano (10 ml) bajo argón se le añadió gota a gota TFA (1,75 ml, 23,1 mmol) y se agitó la mezcla, protegida de la luz, a t. a. durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó usando un cartucho de SCX-2 (fase móvil: diclorometano/metanol 1:1, a continuación, amoníaco 2 N en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar **101f** como un sólido blanquecino (54 mg, 8 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 6,30 - 6,22 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,85 (dd, *J* = 15,1, 19,6 Hz, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 15,1, 25,2 Hz, 1H), 1,82 (s. a., 1H), 1,27 - 1,07 (m, 9H); CLEM: 442,5 [M-H]⁻.

Etapas 5: A una mezcla de (1*R*,3*R*)-1-[4-(acetidin-3-iloxi)-2,6-difluoro-fenil]-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina **101f** (54 mg, 0,12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) bajo argón se le añadieron 1-bromo-3-fluoropropano (16 µl, 0,16 mmol; n.º CAS 352-91-0) y etildisopropilamina (12 µl, 0,24 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 48 h protegida de la luz. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente de un 0 % a un 5 %) y, a continuación, usando un cartucho C18 (acetonitrilo, agua, ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar **101** como un sólido amarillo (27 mg, 8 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,12 (s. a., 1H), 8,27 (s, 1,3H, ácido fórmico), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 6,31 - 6,25 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 4,56 (dd, *J* = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 3,64 (dd, *J* = 4,8, 11,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,47 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 3H), 2,84 (dd, *J* = 15,0, 20,3 Hz, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 15,0, 24,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,27 - 1,08 (m, 9H); CLEM: 504,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 102 (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol **102**

Etapas 1: (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina **102b**

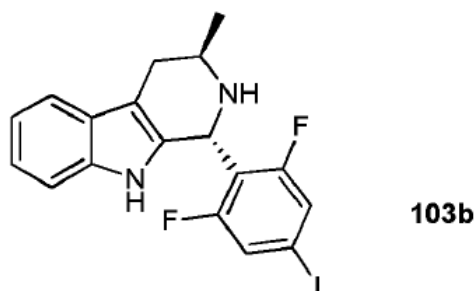


A una solución de (2-fluoro-2-metil-propil)-[(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina **101d**, preparada de acuerdo con el documento WO 2014/191726, página 78, (50 mg, 0,20 mmol) en tolueno (170 µl) bajo argón se le añadió 2,6-difluoro-4-yodo-benzaldehído **102a** (n.º CAS: 1160573-10-3, 65 mg, 0,24 mmol) seguido de ácido acético (23 µl, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 80 °C en un tubo sellado durante 5 h, a continuación, se dejó que se enfriara a t. a. Se purificó la mezcla en un cartucho de SCX-2 (fase móvil: diclorometano/metanol 9:1, a continuación, amoníaco 2 N en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente de un 0 % a un 30 %) para dar **102b** como un sólido amarillo (89 mg, 89 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 3H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,06 (ddd, *J* = 1,5, 4,9, 15,2 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 15,2, 21,5 Hz, 1H), 2,61 (ddd, *J* = 1,5, 4,4, 15,2 Hz, 1H), 2,39 (dd, *J* = 15,2, 24,0 Hz, 1H), 1,29 - 1,15 (m, 6H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM: 497,0 [M-H]⁻

Etapla 2: Se desgasificó una mezcla de (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-2-(2-fluoro-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina **102b** (82 mg, 0,16 mmol), 2-(3-fluorometil-acetidin-1-il)-etanol **102c**, preparado de acuerdo con el documento WO 2013/090836, página 124, (44 mg, 0,33 mmol; n.º CAS: 1443984-69-7, documento WO 2013/090836), yoduro de cobre (6,2 mg, 0,03 mmol) y carbonato de potasio (68 mg, 0,49 mmol) en butironitrilo (600 µl) con tres ciclos de vacío/argón. Se calentó la mezcla de reacción a 135 °C durante 24 h, se dejó que se enfriara a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se retiró el sólido de la mezcla de reacción por filtración a través de Celite y se lavó el sólido con acetato de etilo. Se lavó el filtrado combinado con agua (tres veces) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: metanol al 0-7 %/diclorometano). Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron para dar **102** como un sólido amarillo (17,2 mg, 21 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,51 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,06 - 2,66 (m, 6H), 2,59 - 2,53 (m, 2H, parcialmente bajo DMSO-*d*₆), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 1,25 - 1,09 (m, 6H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM: 502,3 [M-H]⁻

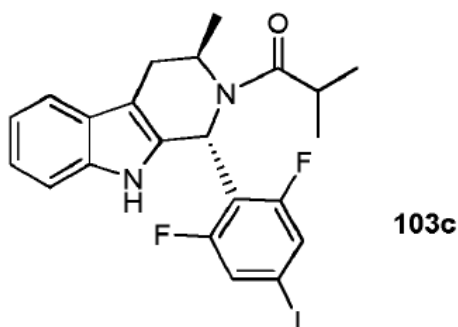
Ejemplo 103 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-il)-2-metilpropan-1-ona **103**

Etapla 1: (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol **103b**



A un vial de microondas se le añadió (2*R*)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina **103a** (710 mg, 3,67 mmol), seguido de 2,6-difluoro-4-yodo-benzaldehído (1,1 g, 4,03 mmol) y acetonitrilo (2,6 ml). Se dispuso la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió TFA (0,5 ml, 7,0 mmol). A continuación, se calentó la reacción a 130 °C en un microondas durante 1 h y, a continuación, se desactivó con una solución ac. saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 100 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar **103b** (450 mg, 29 %). RMN de ¹H (400 MHz, deuterocloroformo-*d*): δ 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,45 (dc, *J* = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 2,99 (ddd, *J* = 15,5, 4,6, 1,3 Hz, 1H), 2,52 (ddd, *J* = 15,5, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Etapla 2: 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-il)-2-metilpropan-1-ona

103c

5 A un matraz de fondo redondo (MFR) se le añadió (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol **103b** (50 mg, 0,12 mmol), seguido de bicarbonato de sodio (50 mg, 0,59 mmol) y cloroformo (0,8 ml). Se añadió cloruro de 2-metilpropanoilo (31 mg, 0,2947 mmol) y se calentó la reacción a 45 °C durante 1 h (hora). Se añadió diisopropiletilamina (base de Hünig, 0,1 ml, 0,59 mmol) y se agitó la reacción hasta que CL-EM indicara que los materiales de partida se habían consumido. Se añadió solución acuosa saturada (10 ml) de bicarbonato de sodio.

10 A continuación, se extrae la mezcla de reacción con DCM (3 x 50 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para dar **103c** (51 mg, 88 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,74 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,24 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (dddd, *J* = 26,4, 8,0, 7,0, 1,2 Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,88 - 4,71 (m, 1H), 3,17 (dd, *J* = 14,9, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,84 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,06-0,92 (m, 6H).

15

Etapa 3: A un vial de microondas de 5 ml se le añadió 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metil-propan-1-ona **103c** (51 mg, 0,10 mmol), seguido de 2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etanol **102c**, preparado de acuerdo con el documento WO 2013/090836, página 124, (27 mg, 0,21 mmol), yoduro de cobre (8 mg, 0,04 mmol), carbonato de potasio (43 mg, 0,31 mmol). Se selló el vial y se añadió butironitrilo (0,7 ml). A continuación, se calentó la reacción durante la noche a 135 °C y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, eluyendo con EtOAc. A continuación, se concentró el filtrado combinado y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar **103** (16 mg, 31 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,48 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 7,09 - 6,90 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,89 - 4,71 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,94 (c, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,59 - 3,38 (m, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 4H), 1,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (dd, *J* = 10,3, 6,7 Hz, 6H); CLEM: 500,3 [M+H]⁺

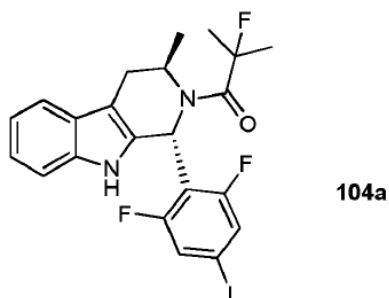
20

25

Ejemplo 104 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ona **104**

30

Etapa 1: 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ona **104a**



35 A un matraz de fondo redondo se le añadió (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol **103b** (100 mg, 0,24 mmol), seguido de cloruro de 2-fluoro-2-metil-propanoilo (0,59 ml de una solución 1 M en CHCl₃, preparada a partir de la reacción del ácido correspondiente con cloruro de oxalilo), bicarbonato de sodio (99 mg, 1,2 mmol) y cloroformo (1,6 ml). A continuación, se calentó la reacción a 45 °C durante 1 h y, a continuación, se añadió la base de Hünig (0,2 ml, 1,2 mmol). Se agitó la reacción hasta que la supervisión de la reacción por CL-EM indicó que todos los materiales de partida se habían consumido. Se desactivó la reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. A continuación, se extrajo la mezcla con DCM (3 x 50 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para dar **104a** (95 mg, 79 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,54 - 7,31

40

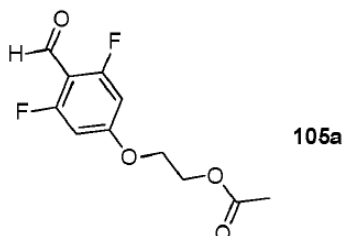
45

(m, 3H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,04 (ddd, $J = 8,1, 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 6,98 (td, $J = 7,5, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,14 (dd, $J = 15,4,4,6$ Hz, 1H), 2,81 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 1,51 (dd, $J = 35,4, 21,8$ Hz, 6H), 1,17 (dt, $J = 3,1$ Hz, 3H); CLEM: 513,0 $[M+H]^+$.

- 5 Etapa 2: A un vial de microondas de 5 ml se le añadió 1-[(1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-2-il]-2-fluoro-2-metil-propan-1-ona **104a** (29 mg, 0,056 mmol), seguido de 2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etanol (15 mg, 0,11 mmol), yoduro de cobre (4 mg, 0,023 mmol), carbonato de potasio (24 mg, 0,17 mmol) y butironitrilo (0,37 ml). Se desgasificó la solución durante 5 min y, a continuación, se calentó a 135 °C durante la noche. Cuando se supervisó la reacción por CL-EM, indicó que todos los materiales de partida se habían consumido, se enfrió la mezcla bruta a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®. Se lavó adicionalmente el tapón de Celite con EtOAc, y se concentró el filtrado combinado y se purificó por HPLC de fase inversa para dar **104** (9 mg, 31 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 350K): δ 10,69 (s, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 1H), 7,00 (dtd, $J = 24,8, 7,1, 1,2$ Hz, 2H), 6,55 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,21 - 5,05 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 15,3, 4,7$ Hz, 1H), 2,96 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,79 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 3H), 1,55 (d, $J = 21,8$ Hz, 2H), 1,45 (d, $J = 21,8$ Hz, 2H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); CLEM: 518,2 $[M+H]^+$.

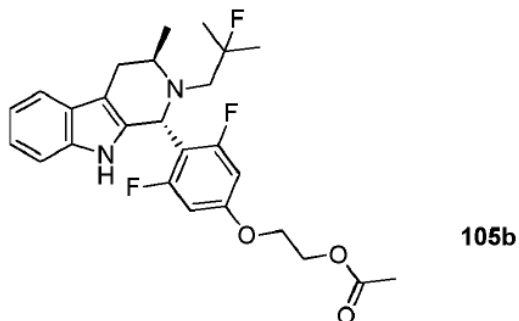
Ejemplo 105 (1*R*,3*R*)-1-(4-(2-(3-(difluorometil)acetidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol **105**

- 20 Etapa 1: acetato de 2-(3,5-difluoro-4-formilfenoxi)etilo **105a**



- 25 Se calentó una solución de 2,6-difluoro-4-hidroxi-benzaldehído (n.º CAS: 532967-21-8, 300 mg, 1,89 mmol) y acetato de 2-bromo-etilo (n.º CAS: 927-68-4, 0,22 ml, 2 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a 80 °C durante 24 h. Se añadió otra porción de acetato de 2-bromo-etilo (0,11 ml, 1 mmol) y el calentamiento continuó a 80 °C durante 30 h adicionales. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se repartió el residuo entre EtOAc y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la capa acuosa con porciones adicionales de EtOAc. Se separó la capa orgánica combinada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente de un 0 % a un 33 %) para dar **105a** como un polvo blanco (213 mg, 45 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,20 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 4,44 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H).

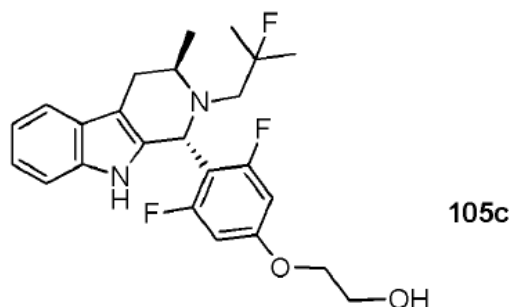
- 35 Etapa 2: acetato de 2-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etilo **105b**



- 40 A una solución de (2-fluoro-2-metil-propil)-[(*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina **101d** (213 mg, 0,86 mmol) y acetato de 2-(3,5-difluoro-4-formilfenoxi)etilo **105a** (210 mg, 0,86 mmol) en tolueno (1 ml) bajo argón se le añadió ácido acético glacial (0,1 ml, 1,72 mmol). Se selló el recipiente y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se repartió el residuo entre diclorometano y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la capa acuosa con porciones adicionales de diclorometano. Se separó la capa orgánica combinada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente de un 0 % a un 20 %) para dar **105b** como una espuma blanca (323 mg, 80 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 -

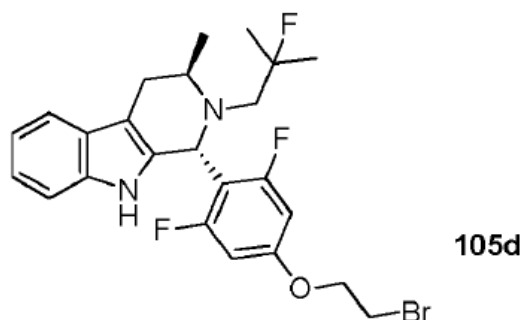
7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2 H), 6,42 (dd, $J = 13, 3$ Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,40 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (dd, $J = 19, 15$ Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (dd, $J = 25,0, 15,0$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 11,3$ Hz, 3H), 1,1 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

- 5 Etapa 3: 2-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etanol **105c**



- 10 A una solución de acetato de 2-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etilo **105b** (320 mg, 0,675 mmol) en THF/MeOH (2/1, 6 ml) se le añadió hidróxido de sodio (1 N, 4 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 45 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se retiró el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre diclorometano y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar **105c** como una espuma blanca (264 mg, 91 %). CLEM: 431,2 [M-H]⁻
- 15

Etapa 4: (1R,3R)-1-(4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorofenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol **105d**



- 20 A una solución de 2-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etanol **105c** (130 mg, 0,3 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadieron trifetilfosfina (94 mg, 0,36 mmol) y tetrabromuro de carbono (120 mg, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente de un 0 % a un 20 %) para dar **105d** como una espuma blanca (142 mg, 95 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2 H), 6,42 (dd, $J = 13,0, 3,0$ Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,24 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 3H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (dd, $J = 19,4, 15,0$ Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (dd, $J = 25,0, 15,0$ Hz, 1H), 1,24 (d, $J = 12,1$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).
- 25
- 30

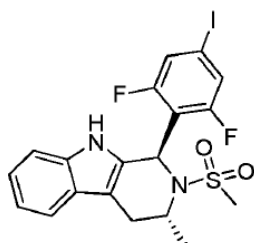
- Etapa 5: A una solución de (1R,3R)-1-(4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorofenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol **105d** (62 mg, 0,125 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron *N,N*-amina (0,064 ml, 0,375 mmol) y clorhidrato de 3-(difluorometil)acetidina (CAS 1354792-76-9, 27 mg, 0,187 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación, a 45 °C durante 4 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se extrajo la capa acuosa con porciones adicionales de EtOAc. Se separaron las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente de un 0 % a un 2,5 %) para dar **105** como un sólido blanquecino (40 mg, 62 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2 H), 6,38 (dd, $J = 13,3, 3$ Hz, 2H), 6,17-5,76 (dt, $J = 56,0,5,1$ Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,90 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 3,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (dd, $J = 25,6,14,9$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 10,3$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); CLEM: 520,4 [M-H]⁻
- 35
- 40

Los compuestos **106-125** se prepararon por los procedimientos descritos en el presente documento y se caracterizaron por CLEM $[M+H]^+$:

106	520,1
107	486,4
108	532,4
109	518,2
110	
111	469,2
112	487,3
113	498,3
114	514,3
115	500,3
116	486,3
117	486,1
118	500,2
119	500,2
120	484,2
121	472,2
122	516,2
123	502,3
124	528,3
125	514,3

5 Ejemplo 126 (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol **126**

10 Etapa 1: (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol



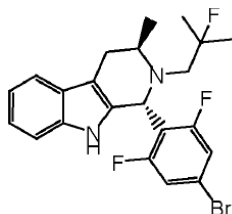
15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (50 mg, 0,12 mmol) y cloroformo (0,15 M 0,8 ml). A continuación, se añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,35 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,014 ml, 0,18 mmol). A continuación, se calentó la reacción a 45 °C y se supervisó hasta que CLEM indicara el consumo completo de los materiales de partida. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se desactivó con la adición de NH₄Cl ac. saturado, se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con *i*PrOAc al 0-50 %/heptanos para proporcionar el compuesto del título

(40 mg, rendimiento de un 68 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,78 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,05 (ddd, $J = 8,2, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,43 (c, $J = 5,6, 5,0$ Hz, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM: 503,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: A un vial de 5 ml se le añadió (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-2-metilsulfonyl-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol (40 mg, 0,08 mmol), 2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etanol (21 mg, 0,16 mmol), yoduro cuproso (6 mg, 0,032 mmol), carbonato de potasio (33 mg, 0,24 mmol) y butironitrilo (0,5 ml). Se desgasificó la solución durante 5 min y, a continuación, se calentó a 135 °C durante la noche. Una vez que la supervisión de la reacción por CLEM indicara que la reacción se había completado, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, eluyendo con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar **126** (6 mg, rendimiento de un 15 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,74 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,04 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 3,93 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,74 - 2,65 (m, 4H), 1,33 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 3H). CLEM: 508,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

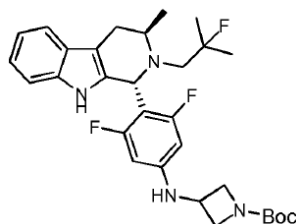
Ejemplo 145 N-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina **145**

Etapa 1: (1*R*,3*R*)-1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol



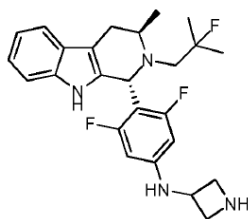
A una solución de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-amina (500 mg, 2,01 mmol) en tolueno (6 ml) se le añadió 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (490 mg, 2,21 mmol) y ácido acético (0,58 ml, 10,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se concentró la solución y se diluyó el residuo con EtOAc (40 ml), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y agua (20 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en sílice (gradiente de disolvente: EtOAc al 0-6 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (800 mg, 88 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,73 - 3,54 (m, 1H), 3,09 - 3,05 (m, 1H), 2,95 - 2,76 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 1,30 - 1,17 (m, 6H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Etapa 2: 3-((3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)amino)acetidin-1-carboxilato de *t*-butilo



Se agitó una mezcla de (1*R*,3*R*)-1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (de la etapa 1, 800,0 mg, 1,77 mmol), BINAP (110,4 mg, 0,18 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (162,3 mg, 0,18 mmol), *t*-BuONa (511,0 mg, 5,32 mmol) y 3-aminoacetidin-1-carboxilato de *t*-butilo (457,9 mg, 2,66 mmol) en tolueno (10 ml) a 110 °C bajo atmósfera de N_2 durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó con columna en gel de sílice (metanol al 0-5 % en DCM) para dar el compuesto del título (900 mg, 94 %) como un sólido marrón. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 5,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 3H), 4,20 - 4,01 (m, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 3H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25 - 1,17 (m, 6H), 1,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

Etapa 3: N-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acetidin-3-amina

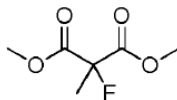


A una mezcla de 3-((3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*])indol-1-il)fenil)amino)acetidin-1-carboxilato de *t*-butilo (de la etapa 2, 0,9 g, 1,66 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,8 ml, 24,88 mmol) a -20 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 16 horas. Se añadió lentamente solución acuosa de NaHCO₃ (80 ml) a la mezcla de reacción y, a continuación, se extrajo la mezcla de reacción con DCM (100 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (700 mg, 95 %) como un sólido marrón. Se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 4: A una mezcla de *N*-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*])indol-1-il)fenil)acetidin-3-amina (de la etapa 3, 700,0 mg, 1,58 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (613,3 mg, 4,75 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió 1-bromo-3-fluoropropano (223,0 mg, 1,58 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 10 °C durante 16 horas. Se purificó la mezcla de reacción por columna (MeOH al 0-10 % en DCM) y se purificó adicionalmente cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 66-96 %/NH₄OH al 0,05 % en agua) para dar **145** (280 mg, 35 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 - 6,88 (m, 2H), 6,07 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,54 - 4,36 (m, 2H), 4,03 - 4,01 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 3,04 - 3,00 (m, 1H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,87 - 2,85 (m, 1H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,20 - 1,11 (m, 6H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 154 (S)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*])indol-2(9*H*)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **154**

Etapla 1: 2-fluoro-2-metilmalonato de dimetilo



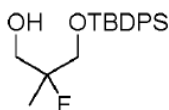
A un matraz de fondo redondo secado en horno de 500 ml se le añadió hidruro de sodio (1,15 eq, 21 mmol). Se dispuso la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió THF (63 ml). A esta mezcla se le añadió gota a gota 2-metilpropanodioato de dimetilo (5,0 g, 34,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. A continuación, se añadió *n*-fluorobencenosulfonimida (1,05 eq, 19,2 mmol) en una porción. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y solidificara la mezcla de reacción, de modo que se añadieron 50 ml adicionales de THF. Después de 1,5 h, se desactivó la reacción con HCl 2 N ac., se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con 3x200 ml de HCl 2 N. Se separaron las capas orgánicas, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. A continuación, el sólido blanco bruto se recogió en 200 ml de heptano, se sometió a sonicación y se filtró a través de Celite. A continuación, se lavaron los sólidos del filtrado con 3x200 ml de heptano. A continuación, se concentró el filtrado combinado para proporcionar el producto bruto deseado (3 g, rendimiento de un 53 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,32 (s, 6H), 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Etapla 2: 2-fluoro-2-metilpropano-1,3-diol



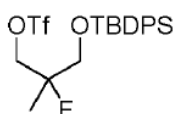
A un matraz de fondo redondo secado en horno de 500 ml se le añadió 2-fluoro-2-metilpropanodioato de dimetilo (3 g, 18,3 mmol) y THF (90 ml). Se dispuso la mezcla de reacción bajo atmósfera de N₂ y, a continuación, se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 2,75 eq, 50,3 mmol) y se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se enfrió, de nuevo, la reacción a 0 °C y se desactivó con adición de agua (2 ml), seguido de sol. ac. de NaOH al 15 % (2 ml) y agua (4 ml). Se agitó la suspensión durante 15 min, se filtró y se concentró para suministrar el producto bruto (1,4 g, rendimiento de un 71 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,85 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,45 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,22 - 1,15 (d, 3H).

Etapla 3: 3-(*terc*-butildifenilsililo)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol



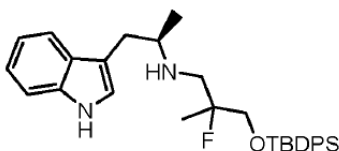
A un matraz de fondo redondo secado en horno de 500 ml se le añadió 2-fluoro-2-metil-propano-1,3-diol (1,47 g, 1,25 eq, 13,6 mmol), seguido de imidazol (1,11 g, 1,5 eq, 16,4 mmol), *tert*-butilclorodifenilsilano (3,0 g, 10,9 mmol) y cloroformo (136 ml). Se agitó la reacción durante la noche y se desactivó con adición de una solución sat. de NH₄Cl (100 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (100 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y concentró. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida (iPrOAc al 0-100 %/heptanos) para proveer el producto deseado (1,26 g, rendimiento de un 33 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 - 7,60 (m, 4H), 7,51 - 7,40 (m, 6H), 4,97 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 19,4, 1,9 Hz, 2H), 3,52 (ddd, *J* = 18,5, 5,8, 1,8 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 21,8 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Etapas 4: trifluorometanosulfonato de 3-(*tert*-butildifenilsililoxy)-2-fluoro-2-metilpropilo



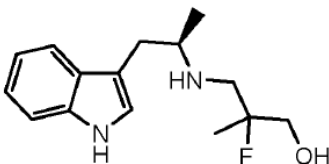
A un matraz de fondo redondo secado en horno de 500 ml se le añadió 3-[*tert*-butil(difenil)silil]oxi-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol (1,3 g, 3,8 mmol), diclorometano (63 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,27 g, 1,2 eq, 4,5 mmol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y, a continuación, se lavó con HCl 2 N y, a continuación, solución sat. de NaHCO₃. Se separaron las capas orgánicas, a continuación, se secó con MgSO₄ y se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con DCM. A continuación, se concentró el filtrado hasta sequedad para proporcionar el producto bruto deseado (1,8 g, rendimiento de un 100 %) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,56 - 7,41 (m, 6H), 5,07 - 4,81 (m, 2H), 3,88 - 3,68 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 21,6 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Etapas 5: *N*-((*R*)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-(*tert*-butildifenilsililoxy)-2-fluoro-2-metilpropan-1-amina



A un matraz de fondo redondo secado en horno de 250 ml se le añadió (2*R*)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina (600 mg, 3,1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,81 ml, 1,5 eq, 4,65 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml) y se dispuso la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió trifluorometanosulfonato de [3-[*tert*-butil(difenil)silil]oxi-2-fluoro-2-metil-propilo] (1,95 g, 1,25 eq, 3,9 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 90 °C. Cuando CL-EM indicó el consumo del material de partida, se desactivó la mezcla de reacción con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/hexanos) suministró el compuesto del título (1,2 g, rendimiento de un 77 %). CLEM: 503,3 [M+H]⁺.

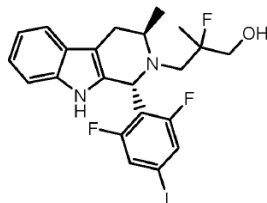
Etapas 6: 3-((*R*)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-ilamino)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol



Se añadió 3-[*tert*-butil(difenil)silil]oxi-2-fluoro-*N*-[(1*R*)-2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-2-metilpropan-1-amina (1,2 g, 2,4 mmol) a un matraz de fondo redondo secado en horno de 250 ml y, a continuación, THF (9,6 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio hidratado (3 ml de una solución 1 M en THF). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente hasta que CL-EM indicara el consumo completo de los materiales de partida. Se desactivó la mezcla de reacción con la adición de agua y se extrajo con IPA al 25 % en DCM 5 x 100 ml. A continuación, se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (NH₃ 2 N al 0-30 % en MeOH/DCM) proporciona el compuesto del título (332 mg,

rendimiento de un 53 %). CLEM: 265,1 [M+H]⁺.

Etapas 7: 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 2-fluoro-3-[[[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]amino]-2-metilpropan-1-ol (332 mg, 1,26 mmol), 2,6-difluoro-4-yodo-benzaldehído (370 mg, 1,1 eq, 1,38 mmol) y tolueno (5,5 ml). Se dispuso la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió ácido acético (2 M). A continuación, se dejó que la reacción se calentara a 90 °C durante 48 h. A continuación, se desactivó la reacción con solución ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo energéticamente con iPrOAc (5 x 100 ml). A continuación, se secaron las capas orgánicas con MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (iPrOAc al 0-100 %/heptanos) suministró el compuesto del título (475 mg, rendimiento de un 74 %). CLEM: 515,1 [M+H]⁺.

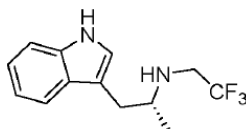
Etapas 8: A un vial de microondas de 20 ml se le añadió 3-[(1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-2-il]-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol (400 mg, 0,78 mmol), 2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etanol (518 mg, 5 eq, 3,9 mmol), yoduro cuproso (74 mg, 0,5 eq, 0,39 mmol) y carbonato de potasio (644 mg, 6 eq, 4,7 mmol). Se tapó el vial y se dispuso la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió butironitrilo (5,2 ml) y se desgasificó la mezcla durante 10 min. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 135 °C durante 16 h, se filtró a través de Celite y se purificó por medio de HPLC de fase inversa quiral para proporcionar dos diaestereómeros. **154** fue el segundo diastereómero de elución (90 mg, rendimiento de un 22 %). **154**: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,96 (dtd, *J* = 20,1, 7,2, 1,3 Hz, 2H), 6,72 - 6,55 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,55 (c, *J* = 6,0, 5,4 Hz, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 4H), 2,72 (dt, *J* = 13,0, 5,6 Hz, 3H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 1,15 - 0,96 (m, 6H). 2 protones enmascarados bajo el pico de agua. SFC quiral: columna OX UPC2, MeOH al 25 % isocrático con NH₄OH al 0,1 % durante 2,5 min. Tiempo de retención: 1,35 min. CLEM: 520,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 155 (2*R*)-3-[(1*R*,3*R*)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-2-il]-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **155**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 154, **155** fue el primer diastereómero de elución (110 mg, rendimiento de un 27 %). **155**: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,96 (dtd, *J* = 20,9, 7,1, 1,2 Hz, 2H), 6,69 - 6,58 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,46 (ddd, *J* = 18,2, 11,9, 5,7 Hz, 2H), 3,14 (ddd, *J* = 20,4, 11,9, 5,9 Hz, 2H), 3,03 - 2,78 (m, 4H), 2,78 - 2,64 (m, 3H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 22,0 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). 2 protones enmascarados bajo el pico de agua. SFC quiral: columna OX UPC2, MeOH al 25 % isocrático con NH₄OH al 0,1 % durante 2,5 min. Tiempo de retención: 0,55 min. CLEM: 520,2 [M+H]⁺.

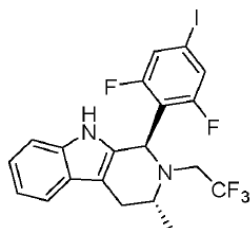
Ejemplo 174 (1*R*,3*R*)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol **174**

Etapas 1: (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina



Se calentó la mezcla de (2*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (100 mg, 0,574 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (151 mg, 0,6313 mmol), y *N*, *N*-diisopropiletilamina (371 mg, 2,87 mmol) en 1,4-dioxano (3,8261 ml) a 50 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2x). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (iPrOAc al 0-50 %/heptano) para dar el compuesto del título (89 mg, rendimiento de un 60,5 %) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (cloroformo-*d*) δ: 8,10 - 7,92 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,33 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 3,21 - 3,09 (m, 3H), 2,83 (dd, *J* = 6,6, 0,8 Hz, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). CLEM (ESI) *m/z* 257 [M+H]⁺.

Etapla 2: (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol

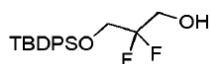


5 Se calentó la mezcla de (2*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina (54 mg, 0,211 mmol), 2,6-difluoro-4-yodo-benzaldehído (62 mg, 0,232 mmol) y ácido acético (110 mg, 1,84 mmol) en tolueno (1 ml) a 90 °C durante 5 h. A continuación, se concentró la mezcla. Se repartió el residuo entre EtOAc y NaHCO₃ sat. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2x). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin purificación. CLEM (ESI) *m/z* 507 [M+H⁺].

10 Etapa 3: Se purgó la mezcla de (1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol (107 mg, 0,211 mmol), 2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etanol (84 mg, 0,632 mmol), CuI (16 mg, 0,0843 mmol) y K₂CO₃ (87 mg, 0,632 mmol) en butironitrilo (1,4 ml) en un vial de microondas con N₂ durante 5 min, y, a continuación, se selló y calentó a 135 °C durante 23 h. Se filtró la mezcla a través de celite, se concentró y purificó por HPLC prep para dar **174** (51 mg, rendimiento de un 47 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,20 (dt, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,90 (m, 2H), 6,71 - 6,59 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,50 (dd, *J* = 47,6, 6,2 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,57 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 2,97 (dt, *J* = 16,8, 7,9 Hz, 3H), 2,84 (ddd, *J* = 15,3, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM (ESI) *m/z* 512 [M+H⁺].

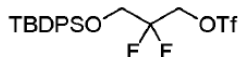
20 Ejemplo 286 3-[(1*R*,3*R*)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol **286**

25 Etapa 1: 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-ol



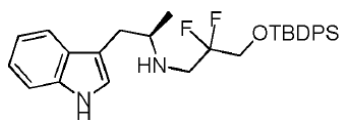
30 A una solución agitada de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (200 mg, 1,78 mmol) en THF (4 ml) se le añadió NaH (60 % en aceite de vaselina, 71 mg, 1,78 mmol) en un baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió gota a gota TBDPSCI (490 mg, 1,78 mmol) a la mezcla de reacción. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 20 °C y la agitación continuó durante 3 horas. Se añadió lentamente agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo al 20 % en EtOAc) para dar el compuesto del título (450 mg, 1,28 mmol, rendimiento de un 72 %) como un aceite amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 3,96 - 3,84 (m, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,06 (s, 9H).

Etapa 2: trifluorometanosulfonato de 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropilo



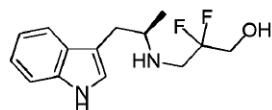
40 A una solución agitada de 3-[*tert*-butil(difenil)silil]oxi-2,2-difluoro-propan-1-ol (de la etapa 1, 400 mg, 1,14 mmol) y 2,6-lutidina (0,39 ml, 3,42 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió Tf₂O (0,38 ml, 2,28 mmol) gota a gota en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 2 horas. A continuación, se vertió lentamente la mezcla de reacción en agua helada (20 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con HCl 1 N (20 ml), NaHCO₃ saturado (20 ml) y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo al 10 % en EtOAc) para dar el producto deseado (500 mg, 1,04 mmol, 91 %) como un aceite amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 - 7,64 (m, 4H), 7,47 - 7,41 (m, 6H), 4,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,08 (s, 9H).

50 Etapa 3: (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-amina



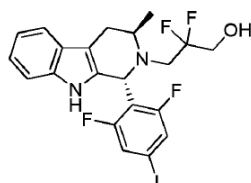
Se agitó una mezcla de trifluorometanosulfonato de [3-[(*tert*-butil(difenil)silil]oxi)-2,2-difluoro-propilo] (de la etapa 2, 8,31 g, 17,22 mmol), DIPEA (6,1 ml, 34,44 mmol) y (2*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (3 g, 17,22 mmol) en dioxano (60 ml) a 90 °C durante 12 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se lavó con EtOAc (100 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (7,6 g, 87 %) como un aceite amarillo. CLEM: 507,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2,2-difluoropropan-1-ol



A una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-amina (de la etapa 3, 7,6 g, 15 mmol) en THF (100 ml) se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 30 ml, 30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 4 horas y, a continuación, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 70 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,5 g, 87 %) como un aceite amarillo claro. CLEM: 268,9 [M+H]⁺.

Etapa 5: 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol



Se agitó una mezcla de (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2,2-difluoropropan-1-ol (de la etapa 4, 2 g, 7,45 mmol), HOAc (1,29 ml, 22,36 mmol) y 2,6-difluoro-4-yodo-benzaldehído (2 g, 7,45 mmol) en tolueno (30 ml) a 90 °C durante 12 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml), se lavó con EtOAc (50 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo al 20 % en EtOAc) para dar el compuesto del título (2,8 g, 73 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 3H), 3,24 - 3,06 (m, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

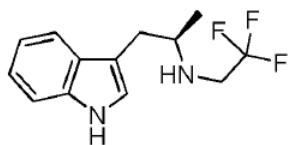
Etapa 6: Se agitó una mezcla de 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol (de la etapa 5, 1,5 g, 2,89 mmol), 2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etanol (1,93 g, 14,47 mmol), CuI (1,65 g, 8,68 mmol) y K₂CO₃ (1,2 g, 8,68 mmol) en *n*-PrCN (20 ml) bajo atmósfera de N₂ a 135 °C durante 3 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml), se lavó con DCM (50 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 50-80 %/NH₄OH al 0,05 % en agua) para dar **286** (170 mg, 11 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,49 (dd, *J* = 47,6, 6,0 Hz, 2H), 4,00 - 3,98 (m, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 3,63 - 3,45 (m, 4H), 3,22 - 3,13 (m, 3H), 3,02 - 2,60 (m, 6H), 1,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). CLEM: 524,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 303 (1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol **303**

Siguiendo los procedimientos del ejemplo 305, se preparó **303**. CLEM: 494,2 [M+H]⁺.

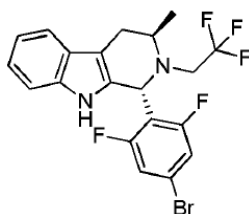
Ejemplo 304 *N*-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina **304**

Etapla 1: (R)-1-(1H-indol-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina



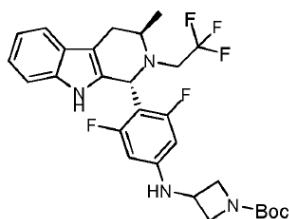
- 5 A una solución de (2R)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina (10,0 g, 57,39 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (13,3 g, 57,39 mmol) y DIPEA (22,2 g, 172,18 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía en columna eluida con EtOAc al 0-30 % en hexanos para dar el compuesto del título (14 g, 95,2 %) como un aceite amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, a., 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 3H), 2,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapla 2: (1R,3R)-1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol



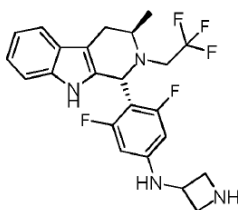
- 15 Se agitó una mezcla de (R)-1-(1H-indol-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina (de la etapa 1, 14,0 g, 54,63 mmol), 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (11,5 g, 51,9 mmol) y ácido acético (6,25 ml, 109,26 mmol) en tolueno (150 ml) a 90 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 25 °C, se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 0-5 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título y su isómero *cis* (24 g, rendimiento de un 95,7 %) (*trans:cis* = 4:1) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 4H), 5,69 (s, 0,2H), 5,31 (s, 0,8H), 3,64 - 3,50 (m, 1H), 3,45 - 3,17 (m, 1H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 0,6 H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 2,4 H).

- 25 Etapa 3: 3-((3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)amino)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 30 Se agitó una mezcla de (1R,3R)-1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (*trans:cis* = 4:1) (de la etapa 2, 23,0 g, 50,08 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,59 g, 5,01 mmol), 3-aminoacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,9 g, 75,12 mmol), Xantphos (5,8 g, 10,02 mmol) y CS₂CO₃ (48,9 g, 150,25 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) a 115 °C bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado y purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-30 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (25 g, rendimiento de un 90,7 %) (*trans:cis* = 4:1) como un sólido marrón claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 - 7,37 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,04 - 5,94 (m, 2H), 5,57 (s, 0,2H), 5,21 (s, 0,8H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 3,35-3,17 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 3,02 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 0,6H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 2,4H).

- 40 Etapa 4: N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)acetidin-3-amina

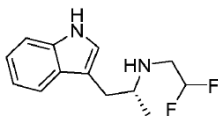


A una solución de 3-((3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)amino)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (de la etapa 3, 10,0 g, 18,16 mmol) (*trans:cis* = 4:1) en 1,4-dioxano (120 ml) se le añadió ácido sulfúrico (4,87 ml, 90,82 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 0,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (200 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (8 g, rendimiento de un 97,8 %) (*trans:cis* = 4:1) como un sólido amarillo. Se usó directamente el compuesto bruto para la siguiente etapa.

Etapas 5: A una mezcla de N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)acetidin-3-amina (de la etapa 4, *trans:cis* = 4:1, 8,0 g, 17,76 mmol) y DIPEA (8,83 ml, 53,28 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió gota a gota 1-fluoro-3-yodopropano (3,34 g, 17,76 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (400 ml), se lavó con salmuera (200 ml x 5). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10-40 % en DCM) para dar el producto deseado (7 g, rendimiento de un 77,2 %) como un sólido marrón. Se combinó este producto con otro lote (12,3 g totales) y se purificó por HPLC prep (Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 mm*10 µm, acetonitrilo al 50-80/NH₄HCO₃ 10 mM en agua) para dar 10 g de producto (*trans:cis* = 4:1, inseparable en HPLC) como un sólido blanco. A continuación, se purificó adicionalmente este producto (*trans:cis* = 4:1) por SFC (AD (250 mm*30 mm, 10 µm) base-EtOH al 40 %) para dar 304 puro (5,9 g, rendimiento de un 59 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,09 (d, J = 12 Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,58 - 4,35 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 4H), 2,66 - 2,55 (m, 3H), 1,87 - 1,66 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

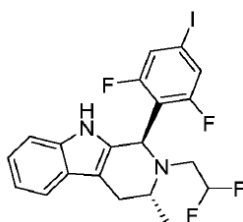
Ejemplo 305 (1R,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol **305**

Etapas 1: (R)-N-(2,2-difluoroetil)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina



Se calentó una mezcla de (2R)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina (4,2 g, 24,1 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (5,16 g, 24,1 mmol) y diisopropilamina (8,41 ml, 48,2 mmol) a 80 °C durante 3 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con iPrOAc (150 ml) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-5 %/DCM para proporcionar el compuesto del título (5,6 g, rendimiento de un 97 %). RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,36 (dt, J = 8,1,0,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 5,78 (tdd, J = 56,6, 4,7, 4,1 Hz, 1H), 3,11 - 2,76 (m, 5H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 3H); CLEM: 239,15 [M+H]⁺.

Etapas 2: (1R,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol



A una solución de (R)-N-(2,2-difluoroetil)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina (5,0 g, 21 mmol) y 2,6-difluoro-4-yodobenzaldehído (5,2 g, 19 mmol) en tolueno (70 ml) se le añadió ácido acético (2,4 ml) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 20 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió y se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en iPrOAc y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, iPrOAc al 0-15 %/heptanos) proporcionó el

compuesto del título (7,8 g, 76 %) como una mezcla 3:1 de isómeros trans:cis. CLEM: 489,0 [M+H]⁺. Se llevó la mezcla tal cual a la siguiente etapa.

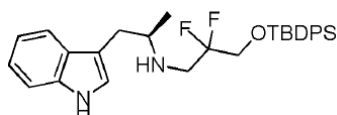
Etapa 3: Se desgasificó una mezcla de (1R,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (8,0 g, 16,4 mmol), 2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etanol (2,62 g, 19,7 mmol), yoduro cuproso (0,94 g, 4,9 mmol), carbonato de potasio (4,5 g, 32,8 mmol) y butironitrilo (33 ml) durante 5 min y, a continuación, se calentó a 140 °C durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite eluyendo con iPrOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por HPLC de fase inversa y se separaron los isómeros cis:trans por SFC quiral para proporcionar **305** (3,77 g, rendimiento de un 44 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,04 - 6,88 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 6,05 - 5,61 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,50 (dd, *J* = 47,6, 6,2 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 3H), 2,90 - 2,52 (m, 7H), 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM: 494,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 306 (1S,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol **306**

Siguendo los procedimientos del ejemplo 305, se preparó **306**. CLEM: 494,2 [M+H]⁺.

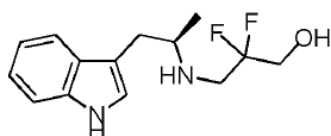
Ejemplo 340 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol **340**

Etapa 1: (R)-N-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-amina



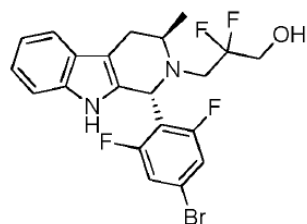
Se agitó una mezcla de (2R)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (29 g, 166,44 mmol), trifluorometanosulfonato de [3-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)-2,2-difluoro-propilo] (80,31 g, 166,44 mmol) y DIPEA (55,01 ml, 332,87 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) a 90 °C durante 12 horas. Se diluyó la mezcla de reacción en agua (600 ml) y se extrajo con EtOAc (600 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (69 g, 82 %) como un aceite amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 7H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,23 - 3,09 (m, 3H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H). EM: [M+H]⁺ 507,1.

Etapa 2: (R)-3-((1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2,2-difluoropropan-1-ol



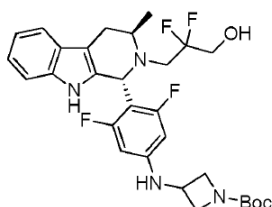
A una solución agitada de (R)-N-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-amina (de la etapa 1, 69 g, 136,18 mmol) en THF (690 ml) se le añadió TBAF 1 M (272,35 ml, 272,35 mmol) en THF. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (800 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). Se concentraron las capas orgánicas combinadas y se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 50 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (29 g, 79 %) como un aceite amarillo claro.

Etapa 3: 3-((1R,3R)-1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-2(9*H*)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol



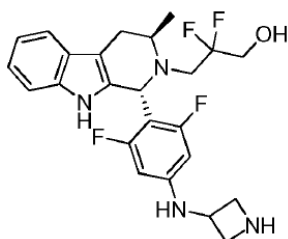
Se agitó una mezcla de (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2,2-difluoropropan-1-ol (de la etapa 2, 20 g, 74,54 mmol), ácido acético (12,91 ml, 223,63 mmol) y 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (16,47 g, 74,54 mmol) en tolueno (400 ml) a 90 °C durante 12 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (24,8 g, 71 %, *trans/cis* = 20/1) como un sólido amarillo claro. EM: [M+H]⁺ 470,9.

Etapa 4: 3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)amino)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agitó una mezcla de 3-((1*R*,3*R*)-1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol (de la etapa 3, 24,8 g, 52,62 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,82 g, 5,26 mmol), Xantphos (6,09 g, 10,52 mmol), Cs₂CO₃ (51,44 g, 157,86 mmol) y 3-aminoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,59 g, 78,93 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) a 110 °C durante 3 horas bajo atmósfera de N₂. Se enfrió la mezcla de reacción a 25 °C y se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo al 20 % en EtOAc) para dar el compuesto del título (20,5 g, 69 %, *trans/cis* = 20/1) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 563,0.

Etapa 5: 3-((1*R*,3*R*)-1-(4-(acetidin-3-ilamino)-2,6-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol

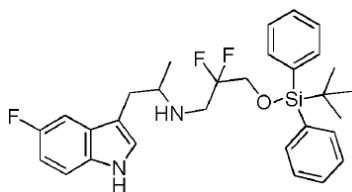


A una solución de 3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)amino)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (de la etapa 4, 20,5 g, 36,44 mmol) en 1,4-dioxano (194 ml) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (19,42 ml, 364,38 mmol) en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 0,5 horas. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (800 ml) y se extrajo con EtOAc (600 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (18 g, bruto, *trans/cis* = 20/1) como un sólido amarillo. Se llevó directamente el residuo bruto a la siguiente etapa. EM: [M+H]⁺ 463,0.

Etapa 6: Se agitó una mezcla de 3-((1*R*,3*R*)-1-(4-(acetidin-3-ilamino)-2,6-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol (de la etapa 5, 18 g, 38,92 mmol), DIPEA (19,3 ml, 116,76 mmol) y 1-fluoro-3-yodopropano (7,32 g, 38,92 mmol) en DMF (180 ml) a 25 °C durante 12 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (500 ml) y se lavó con salmuera (500 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) para dar el producto deseado (7,1 g, pureza de un 85 %) como un aceite amarillo. Se purificó adicionalmente el residuo resultante por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 40-75 %/NH₄OH al 0,05 % en agua) y SFC quiral (AD 250 mm*50 mm, 10 µm; CO₂ supercrítico/EtOH (NH₃H₂O al 0,1 %) = 40/40 a 200 ml/min) para dar **340** (2,85 g, 14 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 6,11 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 2H), 4,05 - 4,03 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 3H), 3,63 - 3,42 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,96 - 2,92 (m, 3H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); EM: [M+H]⁺ 523,2.

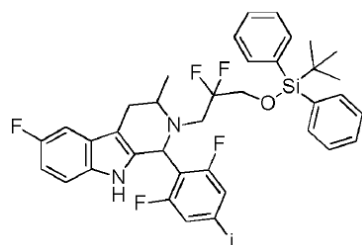
Ejemplo 365 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol **365**

Etapa 1: ([3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-2,2-difluoro-propil]-[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina



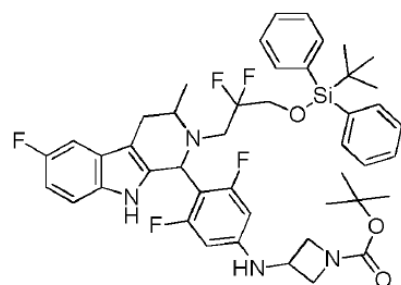
Se agitó una mezcla de trifluorometanosulfonato de [3-(*tert*-butil(difenil)silil)oxi-2,2-difluoro-propilo] (del ejemplo 286, etapa 2, 43,22 g, 89,6 mmol), DIPEA (19,5 ml, 112,0 mmol) y 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-etilamina (n.º CAS: 712-08-3, 14,7 g, 74,7 mmol) en dioxano (140 ml) a 90 °C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: DCM) para dar el compuesto del título (32,8 g, 96 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 4H), 7,48 - 7,34 (m, 6H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,03 - 7,02 (m, 1H), 6,93 (dt, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,22 - 3,03 (m, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H). CLEM: 525,3 [M+H]⁺.

Etapla 2: 2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-2,2-difluoro-propil]-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolina



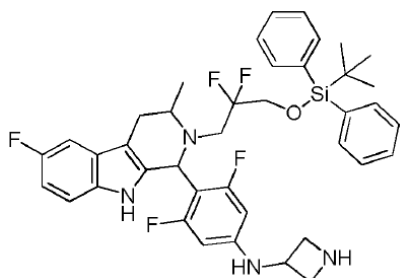
A una solución de [3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-2,2-difluoro-propil]-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina (32,8 g, 62,5 mmol) en tolueno (65 ml) se le añadió 4-yodo-2,6-difluorobenzaldehído (20,1 g, 75,0 mmol) y ácido acético (7,2 ml, 125,0 mmol). Tras la adición completa, se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 14 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (x 3) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en sílice (fase móvil: tolueno en ciclohexano, gradiente de un 10-50 %) para dar el compuesto del título (34,9 g, 72 %) como una espuma blanquecina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 - 7,60 (m, 4H), 7,46 - 7,33 (m, 7H), 7,21 - 7,08 (m, 4H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 2,93 (ddd, J = 1,4, 4,9, 15,2 Hz, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H). CLEM: 775,2 [M+H]⁺.

Etapla 3: éster *tert*-butílico del ácido 3-(4-{2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-2,2-difluoro-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-il}-3,5-difluoro-fenilamino)-acetidin-1-carboxílico



Se agitó una mezcla de 2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-2,2-difluoro-propil]-1-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolina (30,8 g, 39,8 mmol), XantPhos (4,60 g, 7,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,64 g, 4,0 mmol), CS₂CO₃ (25,9 g, 79,4 mmol) y 3-aminoacetidin-1-carboxilato de *t*-butilo (10,3 g, 59,6 mmol) en 1,4-dioxano (192 ml) a 115 °C en un recipiente sellado bajo argón durante 1,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se retiró el sólido residual por filtración a través de una almohadilla de Celite® y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: EtOAc en DCM, gradiente de un 0 - 5 %) para dar el compuesto del título (27,9 g, 76 %) como una espuma beis. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 - 7,58 (m, 4H), 7,48 - 7,32 (m, 6H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 5,88 - 5,80 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,26 - 4,09 (m, 2H), 4,03 - 3,91 (m, 2H), 3,69 - 3,50 (m, 3H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,50 (dd, J = 3,3, 15,1 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H). CLEM: 819,4 [M+H]⁺.

Etapa 4: acetidin-3-il-(4-{2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-2,2-difluoro-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il}-3,5-difluoro-fenil)-amina



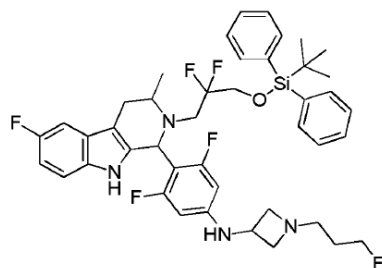
5

10

15

Se añadió lentamente una solución enfriada en hielo premezclada de ácido sulfúrico cc. (9,1 ml, 170,2 mmol) en dioxano (100 ml) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-(4-{2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-2,2-difluoro-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il}-3,5-difluoro-fenilamino)-acetidin-1-carboxílico (27,9 g, 34,0 mmol) en dioxano (275 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Tras la adición completa, la mezcla de reacción estuvo durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y agua y se ajustó el pH de la fase acuosa a pH 9 por la adición de Na₂CO₃. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (mezcla de diastereoisómeros (R,R) y (S,S)) como una espuma naranja pálido (26,6 g, ~cuant.). CLEM: 719,4 [M+H]⁺.

Etapa 5: (4-{2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-2,2-difluoro-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il}-3,5-difluoro-fenil)-[1-(3-fluoro-propil)-acetidin-3-il]-amina



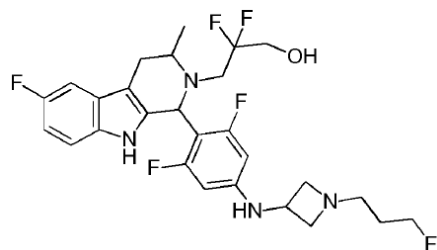
20

25

30

Se preparó el compuesto del título a partir de acetidin-3-il-(4-{2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-2,2-difluoro-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il}-3,5-difluoro-fenil)-amina (26,6 g, 34,0 mmol) y 1-yodo-3-fluoropropano (9,60 g, 51,1 mmol; n.º CAS: 462-40-8) siguiendo el procedimiento expuesto para la preparación del ejemplo 101. Se purificó el producto bruto y se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente de un 0 % a un 5 %) para dar el compuesto del título como una espuma marrón pálido (14,9 g, 56 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 - 7,56 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 6H), 7,16 - 7,01 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 5,92 - 5,78 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,74 - 3,47 (m, 4H), 3,30 - 3,10 (m, 1H), 3,00 - 2,70 (m, 3H), 2,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 1,85 - 1,50 (m, 3H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H). CLEM: 779,4 [M+H]⁺.

Etapa 6: 3-(1-{2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoro-propil)-acetidin-3-ilamino]-fenil}-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-2-il)-2,2-difluoro-propan-1-ol



35

40

A una mezcla de (4-{2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-2,2-difluoro-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il}-3,5-difluoro-fenil)-[1-(3-fluoro-propil)-acetidin-3-il]-amina (12,1 g, 15,5 mmol) en THF (150 ml) bajo argón se le añadió una solución de TBAF 1 M en THF (23,3 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua (x 4). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil:

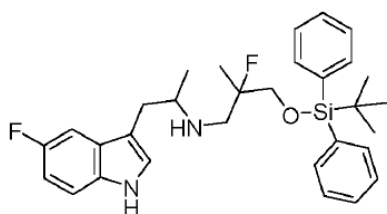
amoníaco 2 M en metanol/TBME, gradiente de un 0,5 % a un 5 %) para dar una mezcla de (R,R) y (S,S) 3-(1-{2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoro-propil)-acetidin-3-ilamino]-fenil}-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-2-il)-2,2-difluoro-propan-1-ol. Se separó el par de diastereoisómeros por HPLC quiral (ChiralPak IB, EtOH al 15 % en heptano + dietilamina al 0,1 %). **365** fue el segundo pico aislado por HPLC quiral: (1,90 g, 23 %). Tr del pico 2 = 15 min. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,08 - 6,00 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 - 3,56 (m, 6H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: 541,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 366 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol **366**

Siguendo los procedimientos del ejemplo 365, el primer pico aislado por HPLC quiral fue **366**: (1,95 g, 24 %). Tr del pico 1 = 12 min. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,08 - 6,00 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 - 3,56 (m, 6H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: 541,4 [M+H]⁺.

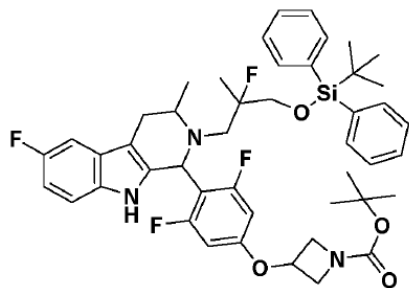
Ejemplo 368 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **368**

Etapas 1: [3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluoro-2-metil-propil]-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina



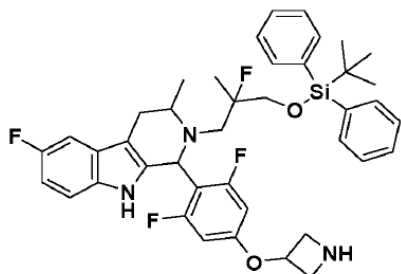
A una solución de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-etilamina (n.º CAS: 712-08-3, 3,61 g, 18,7 mmol) y DIPEA (4,9 ml, 28,1 mmol) en dioxano (43 ml) bajo argón se le añadió éster 3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluoro-2-metil-propílico del ácido trifluoro-metanosulfónico, intermedio XX (3,09 g, 9,48 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 6 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente de un 0 % a un 5 %) para dar una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título como un aceite amarillo (8,0 g, 82 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (s. a., 1H), 7,68 - 7,63 (m, 4H), 7,52 - 7,38 (m, 6H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 6,92 (dt, J = 2,4, 9,1 Hz, 1H), 3,82 - 3,57 (m, 5H), 3,02 - 2,65 (m, 6H), 1,33 (d, J = 22,0 Hz, 3H), 1,1 - 1,0 (m, 9H); CLEM: 521,3 [M+H]⁺.

Etapas 2: éster *tert*-butílico del ácido 3-(4-[2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluoro-2-metil-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il]-3,5-difluoro-fenoxi)-acetidin-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título a partir de [3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluoro-2-metil-propil]-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina, intermedio 1a, (8 g, 15,3 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-formil-fenoxi)-acetidin-1-carboxílico 101c (5,6 g, 18,1 mmol) siguiendo el procedimiento expuesto para la preparación del intermedio 101e. Se purificó el producto bruto y se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente de un 0 % a un 20 %) para dar una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título como una espuma blanca (8,0 g, 64 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,84 (dt, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,23 - 6,07 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 11,5, 16,8 Hz, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,50 - 3,29 (m, 1H), 3,10 - 2,83 (m, 2H), 2,69 - 2,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,46 - 1,40 (m, 9H), 1,29 - 0,98 (m, 12H); CLEM: 816,5 [M+H]⁺.

Etapa 3: 1-[4-(acetidin-3-iloxi)-2,6-difluoro-fenil]-2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluoro-2-metil-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina



5

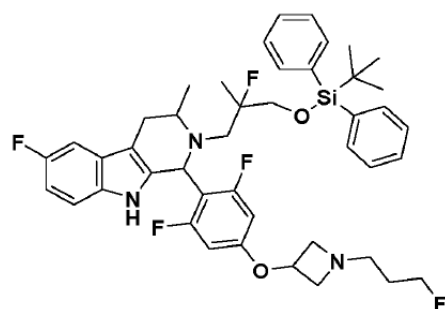
A una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 3-(4-{2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluoro-2-metil-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il}-3,5-difluoro-fenoxi)-acetidin-1-carboxílico, intermedio 2a, (8,0 g, 9,80 mmol) en dioxano (80 ml) bajo argón a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de ácido sulfúrico cc. (2,62 ml, 49,0 mmol) en dioxano (27 ml) y se dejó que la mezcla, protegida de la luz, se calentara a t. a. y se agitó durante 3,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y NaHCO₃ sat., se agitó durante 10 min y se separaron las capas. Se lavó adicionalmente la capa orgánica con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título como una espuma amarillo pálido (7,05 g, ~cuant.). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,66 - 7,54 (m, 4H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,84 (dt, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,25 - 6,09 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 3,94 - 3,65 (m, 3H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,24 (m, 1H), 3,11 - 2,83 (m, 2H), 2,69 - 2,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,27 - 1,12 (m, 3H), 1,11 - 0,98 (m, 12H); CLEM: 716,4 [M+H]⁺.

10

15

Etapa 4: 2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluoro-2-metil-propil]-1-{2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoro-propil)-acetidin-3-iloxi]-fenil}-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina

20

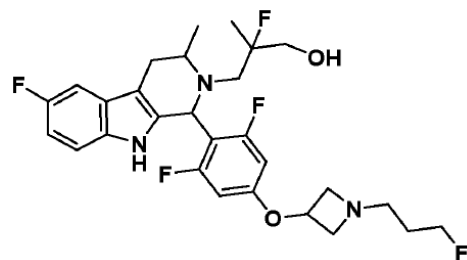


Se preparó el compuesto del título a partir de 1-[4-(acetidin-3-iloxi)-2,6-difluoro-fenil]-2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluoro-2-metil-propil]-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina, intermedio 3a, (7,05 g, 9,84 mmol) y 1-yodo-3-fluoropropano (2,77 g, 14,7 mmol; n.º CAS: 462-40-8) siguiendo el procedimiento expuesto para la preparación del ejemplo 101. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente de un 0 % a un 3 %) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (5,7 g, 75 %). CLEM: 776,4 [M+H]⁺.

25

30

Etapa 5: 3-(1-{2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoro-propil)-acetidin-3-iloxi]-fenil}-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-2-il)-2-fluoro-2-metil-propan-1-ol racémico



35

A una mezcla de 2-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluoro-2-metil-propil]-1-{2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoro-propil)-acetidin-3-iloxi]-fenil}-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina, intermedio 4a, (5,17 g, 6,66 mmol) en THF (80 ml)

bajo argón se le añadió a una solución de TBAF 1 M en THF (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 24 h. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de agua y salmuera y se extrajo con EtOAc. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EtOAc y se lavaron adicionalmente las capas combinadas con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente de un 0 % a un 6 %) para dar dos pares de diastereoisómeros (diastereoisómeros 1 y diastereoisómeros 2). Se purificó adicionalmente el par de diastereoisómeros 1 por HPLC quiral (ChiralPak IC, IPA al 25 % en heptano, dietilamina al 0,1 %). El primer pico aislado (tr = 8,2 min) = **368** se aisló como un sólido blanco (467 mg, 13 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,32 (s. a., 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,38 - 6,33 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,55 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,47 - 4,41 (m, 2H), 4,00 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,60 (c, 1H, J = 10,3 Hz), 3,46 - 3,34 (m, 1H), 3,23 - 3,09 (m, 4H), 2,67 - 2,57 (m, 4H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,14 - 1,08 (m, 6H); CLEM: 538,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 369 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **369**

Siguiendo los procedimientos del ejemplo 368, el segundo pico aislado por HPLC quiral (tr = 15,5 min) = **369**, aislado como un sólido blanco (480 mg, 13,5 %).

Ejemplo 370 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **370**

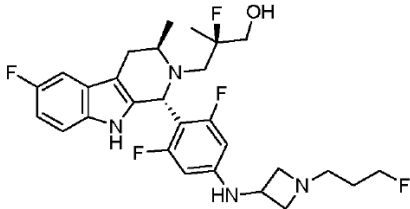
Siguiendo los procedimientos del ejemplo 368, se purificó el par de diastereoisómeros 2 por HPLC quiral (ChiralPak IC, IPA al 35 % en heptano, dietilamina al 0,1 %). Se purificó adicionalmente el primer pico aislado por HPLC quiral (ChiralPak IA, IPA al 25 % en heptano, 0,1 % dietilamina): primer pico aislado (tr = 8,5 min) = **370** aislado como un sólido blanco (165 mg, 5 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,53 (s. a., 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,33 - 6,28 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,55 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 3,85 - 3,54 (m, 6H), 3,16 - 2,92 (m, 4H), 2,79 (t, 1H, J = 15,7 Hz), 2,68 - 2,56 (m, 3H), 1,77 (tdd, J = 6,7, 19,3, 19,3 Hz, 2H), 1,23 - 1,15 (m, 6H); CLEM: 538,3 [M+H]⁺.

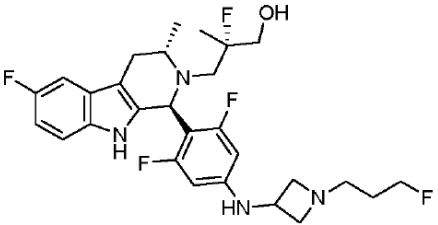
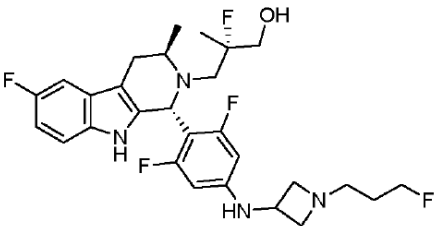
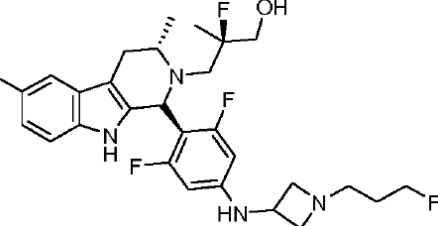
Ejemplo 371 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **371**

Siguiendo los procedimientos del ejemplo 368, se purificó el par de diastereoisómeros 2 por HPLC quiral (ChiralPak IC, IPA al 35 % en heptano, dietilamina al 0,1 %). El segundo pico aislado (tr = 14 min) = **371** se aisló como un sólido blanco (180 mg, 5 %).

Otros compuestos de fórmula I ejemplares en la tabla 2a tienen las siguientes estructuras, denominaciones correspondientes (ChemBioDraw, versión 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) y actividad biológica. Si más de una denominación se asocia con un compuesto o intermedio de fórmula I, la estructura química definirá el compuesto.

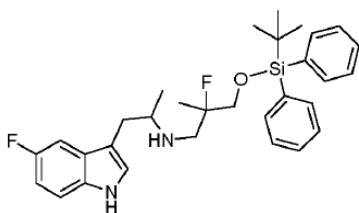
Tabla 2a

N.º	Estructura	Denominación	CE ₅₀ por HCS en MCF7 para RE-alfa (µM)	CLEM [M+H] ⁺
431		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,0000943	537,3

N.º	Estructura	Denominación	CE ₅₀ por HCS en MCF7 para RE-alfa (µM)	CLEM [M+H] ⁺
432		(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-yl)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,00327	537,3
433		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-yl)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,0000209	537,3
434		(R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-yl)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol	0,000706	537,3

Ejemplo 431 (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-yl)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **431**

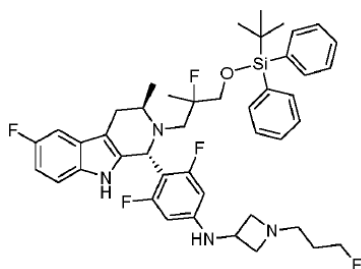
5 Etapa 1: 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluoro-N-(1-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-2-metilpropan-1-amina



10 A una solución de 1-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propan-2-amina (5,30 g, 26,2 mmol, 95 %, preparada siguiendo Yeung, *et al*, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 5155-5164) en 1,4-dioxano (105 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió N,N-diisopropiletilamina (6,85 ml), seguido de trifluorometanosulfonato de [3-[(*tert*-butil(difenil)silil)oxi]-2-fluoro-2-metilpropilo] (13,80 g, 28,8 mmol) en dioxano (10 ml), siguiendo el ejemplo 154, etapa 5. Se calentó la mezcla a 90 °C (baño) durante 18 h. Se concentró la mezcla. Se añadió Na₂CO₃ diluido. Se extrajo el contenido con DCM (2x). Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el compuesto bruto con cromatografía

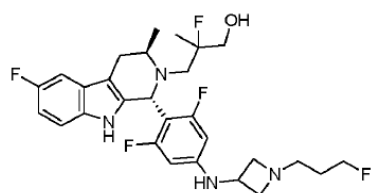
15 ultrarrápida (iPrOAc al 0-50 %/heptano con TEA al 1 %) para dar el producto (10,38 g, 76 %).

Etapas 2-5: N-(4-(2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluoro-2-metilpropil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-difluorofenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina



Se preparó el compuesto de una forma similar al ejemplo 145.

- 5 Etapa 6: 3-(1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol racémico



- 10 A una solución de N-[4-[(1R,3R)-2-[3-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-2-fluoro-2-metil-propil]-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]-3,5-difluoro-fenil]-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina (2,231 g, 2,879 mmol) en THF (14,4 ml) se le añadió TBAF en THF (1,0 M, 4,6 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 24 h. Se concentró la mezcla. Diluido con iPrOAc, se lavó el contenido con Na₂CO₃ diluido (2x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y concentró. Se purificó el compuesto bruto con cromatografía ultrarrápida (0-60 % B/A, A: DCM, B: NH₃ 2 M al 20 % en MeOH/DCM). Se sometió el producto recogido a separación quiral. La esteoquímica asignada a los compuestos
- 15 **431-434** en la tabla 2 es desconocida y arbitraria.

- Fase 1: aislamiento de los enantiómeros 1 y 4. Los enantiómeros 2 y 3 permanecieron como una mezcla. Chiralpak AD (250 x 30,0, 5 µm), NH₄OH al 0,1 % isocrático al 32,5 % en isopropanol a 150 g/min, UV-254 nm, CP de 10 MPa (100 bar), temp. de 40 °C, tiempo de ciclo de 5 min, tiempo total de 200 min. Fase 2: resolución de los enantiómeros 2 y 3. Chiralpak OX (150 x 30,0, 5 µm), NH₄OH al 0,1 % isocrático al 30 % en metanol a 150 g/min, UV-250 nm, CP de 10 MPa (100 bar), temp. de 40 °C, tiempo de ciclo de 3 min, tiempo total de 48 min. Los compuestos **431-434** se caracterizaron como sigue. Enantiómero 1: 324,8 mg. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,17 - 6,06 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 4,2 Hz, 0H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 0H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 2,95 - 2,68 (m, 4H), 1,74 - 1,56 (m, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 6H). CLEM: 537,3 [M+H]⁺. Enantiómero 2: 251,7 mg. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 6,86 - 6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,95 - 2,69 (m, 4H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 1,17 - 0,96 (m, 6H). CLEM: 537,3 [M+H]⁺. Enantiómero 3: 105,5 mg. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,14 - 6,05 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 1,13 - 0,96 (m, 6H). CLEM: 537,3 [M+H]⁺. Enantiómero 4: 151,1 mg. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 2,93 - 2,79 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 2H), 1,74 - 1,57 (m, 2H), 1,12 - 0,96 (m, 6H). CLEM: 537,3 [M+H]⁺.

- Ejemplo 432 (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **432**

Siguiendo los procedimientos del ejemplo 431, se aisló el enantiómero **432**.

- Ejemplo 433 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **433**

Siguiendo los procedimientos del ejemplo 431, se aisló el enantiómero **433**.

- Ejemplo 434 (R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol **434**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 431, se aisló el enantiómero **434**.

Ejemplo 901: Ensayo de degradación con formación de imágenes de fluorescencia de alto contenido de REa en células de cáncer de mama

Se sembraron células de cáncer de mama MCF7 el día 1 a una densidad de 10.000 células por pocillo en una placa de cultivo tisular recubierta de poli-lisina de 384 pocillos (Greiner, n.º T-3101-4) en RPMI 50 µl/pocillo (libre de rojo fenol), FBS al 10 % (sin carbón), que contenía L-glutamina. El día 2, se prepararon los compuestos a 2 concentraciones fuente de compuesto: 100 µM y 1 µM (en definitiva, para dar 2 curvas de valoración solapantes), en una placa de bajo volumen muerto Labcyte, 10 µl/pocillo, y 10 µl de DMSO en pocillos designados para su relleno, y fulvestrant 5 µM (compuesto de control) en pocillos designados. Se distribuyeron los compuestos y controles usando un distribuidor acústico Labcyte Echo para distribuir compuestos con una dilución en serie predefinida (1,8x, 10 puntos, por duplicado) y compuestos de relleno y de control apropiados (el volumen total final transferido fue de 417,5 nl y el volumen de distribución de compuesto varía de 2,5 nl a 417,5 nl; DMSO al 0,84 % (v/v) final), produciendo, en definitiva, un intervalo de concentraciones de 0,05 nM a 835 nM. Se incubaron placas de células a 37 °C durante 4 horas. Se llevaron a cabo la fijación y permeabilización usando un lavador y distribuidor de placas Biotek EL406 como sigue. Se fijaron las células por adición de 15 µl de paraformaldehído al 16 % (Electron Microscopy Sciences, n.º 15710-S) directamente a 50 µl de medio de cultivo celular en cada pocillo usando el casete de 5 µl de bomba peristáltica en un Biotek EL406 (la concentración final de formaldehído fue de un 3,7 % p/v). Se incubaron las muestras 30 minutos. Se aspiró el contenido de los pocillos y se añadieron 50 µl/pocillo de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía seroalbúmina bovina al 0,5 % p/v, Triton X-100 al 0,5 % v/v (tampón de dilución de anticuerpos) a cada pocillo. Se incubaron las muestras durante 30 minutos. Se aspiró el contenido de los pocillos y se lavó 3 veces con 100 µl/pocillo de PBS. Se llevó a cabo la tinción por inmunofluorescencia del receptor de estrógenos alfa (ESR1) usando un lavador y distribuidor de placas Biotek EL406 como sigue. Se aspiró el sobrenadante de pocillo de los pocillos y se distribuyeron 25 µl/pocillo de mAb anti-ESR1 (F10) (Santa Cruz sc-8002) diluido 1:1000 en tampón de dilución de anticuerpos. Se incubaron las muestras durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavaron las muestras 4 veces con 100 µl/pocillo de PBS. Se distribuyeron 25 µl/pocillo de solución de anticuerpo secundario (anti-IgG de ratón conjugado a Alexafluor 488 (LifeTechnologies, n.º A21202) diluido 1:1000 y 1 µg/ml de Hoechst 33342 diluido en tampón de dilución de anticuerpos) en cada pocillo. Se incubaron las muestras durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavaron las muestras 3 veces con 100 µl/pocillo de PBS usando un Biotek EL406. Se llevó a cabo la formación de imágenes de fluorescencia cuantitativas de ESR1 usando un Celloomics Arrayscan V (Thermo). Se adquirieron imágenes de fluorescencia de las muestras (canal 1: XF53 Hoechst (tinción de ADN); canal 2: XF53 FITC (tinción de ESR1)) usando un Celloomics VTI ArrayScan que usa el "análisis compartimental" de BioApplication, que usa la configuración de "autoexposición" (basada en pocillos de control con DMSO) "percentil objetivo de pico" establecida en un 25 % de saturación objetivo para ambos canales. Se usó el canal 1 (tinción de ADN) para definir la región nuclear (Circ). Las mediciones de "Mean_CircAvgIntCh2", que son la intensidad de fluorescencia de Alexafluor 488 (ESR1) dentro de la región nuclear, se midieron por célula y se promediaron sobre todas las células medidas. Se llevó a cabo el análisis de los datos usando el programa informático Genedata Screener, usándose DMSO y muestras tratadas con fulvestrant 5 nM para definir los cambios de un 0 % y un 100 % en ESR1. Se usó el procedimiento de "ajuste robusto" para definir el punto de inflexión de la curva (CE₅₀) y la meseta del efecto máximo (S_{inf}). Se informa de los datos de degradación para los compuestos de fórmula I ejemplares como valores de S_{inf} por HCS en MCF7 para RE-alfa (%) en la tabla 1.

Ejemplo 902 Ensayo de proliferación celular *in vitro*

La eficacia de los compuestos moduladores del receptor de estrógenos y los compuestos quimioterápicos se mide por un ensayo de proliferación celular que emplea el siguiente protocolo (Mendoza *et al* (2002) Cancer Res. 62:5485-5488).

El ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo® es un procedimiento homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, lo que señala la presencia de células metabólicamente activas. El ensayo CellTiter-Glo® se diseñó para su uso con placas multipocillo, lo que hace que sea ideal para ensayos de proliferación celular y citotoxicidad con cribado de alto rendimiento (HTS) automatizado. El procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir un único reactivo (reactivo de CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en medio complementado con suero. No se requieren etapas de lavado celular, retirada del medio o pipeteo múltiple. El ensayo de viabilidad de células luminiscentes Cell Titer-Glo®, incluyendo los reactivos y el protocolo, están disponibles comercialmente (Promega Corp., Madison, WI, Technical Bulletin TB288).

El ensayo evalúa la capacidad de los compuestos de introducirse en las células e inhibir la proliferación celular. El principio del ensayo se basa en la determinación del número de células viables presentes determinando cuantitativamente el ATP presente en un ensayo homogéneo donde la adición del reactivo de Cell Titer-Glo® da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente a través de la reacción de la luciferasa. La señal luminiscente es proporcional a la cantidad de ATP presente.

Procedimiento: día 1: sembrar placas de células (placas TC negras, de fondo transparente, microtransparentes de 384 pocillos con tapa de Falcon, n.º 353962), obtener células, sembrar células a 1000 células por 54 µl por pocillo en

placas de células de 384 pocillos durante un ensayo de 3 días. Medio de cultivo celular: RPMI o DMEM con alto contenido de glucosa, suero fetal bovino al 10 %, L-glutamina 2 mM, P/S. Incubar D/N (durante la noche) a 37 °C, CO₂ al 5 %.

- 5 DÍA 2: añadir fármaco a las células, dilución de los compuestos, placas con DMSO (en serie, 1:2 para 9 puntos). Añadir 20 µl de compuesto a 10 mM en la 2.^a columna de la placa de 96 pocillos. Realizar 1:2 en serie a través de la placa (10 µl + 20 µl de DMSO al 100 %) para un total de 9 puntos usando placas de polipropileno de fondo cónico de 96 pocillos de placas con medios de precisión de Nunc (n.º de cat. 249946) (dilución 1:50). Añadir 147 µl de medios en todos los pocillos. Transferir 3 µl de DMSO + compuesto de cada pocillo en la placa con DMSO a cada pocillo correspondiente en la placa con medios usando Rapidplate® (Caliper, a Perkin-Elmer Co.). Para 2 estudios de combinación de fármacos, transferir 1,5 µl de un fármaco de DMSO + compuesto de cada pocillo en la placa con DMSO a cada pocillo correspondiente en la placa con medios usando Rapidplate. A continuación, transferir 1,5 µl de otro fármaco a la placa con medio.
- 10
- 15 Adición de fármacos a las células, placa de células (dilución 1:10): Añadir 6 µl de medios + compuesto directamente a las células (ya hay 54 µl de medios en las células). Incubar 3 días a 37 °C y CO₂ al 5 % en una estufa de incubación que no se abrirá a menudo.
- 20 DÍA 5: desarrollar las placas, descongelar el tampón de Cell Titer Glo a temperatura ambiente. Retirar las placas de células de 37 °C y equilibrar a temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 minutos. Añadir el tampón de Cell Titer-Glo® al sustrato de Cell Titer-Glo® (de frasco a frasco). Añadir 30 µl de reactivo de Cell Titer-Glo® (Promega n.º de cat. G7572) a cada pocillo de células. Disponer en el agitador de placas durante 30 minutos. Leer la luminiscencia en el lector de placas Analyst HT (medio segundo por pocillo).
- 25 Ensayos de viabilidad celular y ensayos de combinación: Se sembraron las células a 1000-2000 células/pocillo en placas de 384 pocillos durante 16 h. El día dos, se prepararon nueve diluciones 1:2 de los compuestos en serie en DMSO en una placa de 96 pocillos. Se diluyeron además los compuestos en medios de crecimiento usando un robot Rapidplate® (Zymark Corp., Hopkinton, MA). A continuación, se añadieron los compuestos diluidos a pocillos por cuadruplicado en placas de células de 384 pocillos y se incubó a 37 °C y de CO₂ al 5 %. Después de 4 días, se midieron los números relativos de células viables por luminiscencia usando Cell Titer-Glo® (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se leen en un Wallac Multilabel Reader® (PerkinElmer, Foster City). Se calcularon los valores de CE₅₀ usando el programa informático Prism® 4.0 (GraphPad, San Diego). Se dosificaron los fármacos en los ensayos de combinación comenzando a partir de 4X concentraciones CE₅₀. En los casos donde la CE₅₀ del fármaco fue > 2,5 µM, la concentración más alta usada fue de 10 µM. Los compuestos moduladores del receptor de estrógenos y los agentes quimioterápicos se añadieron simultáneamente o se separaron en 4 horas (uno antes del otro) en todos los ensayos.
- 30
- 35

Un ensayo de proliferación celular *in vitro* ejemplar adicional incluye las siguientes etapas:

- 40 1. Se depositó una alícuota de 100 µl de cultivo celular que contenía aproximadamente 10⁴ células (véase la tabla 3 para líneas celulares y tipo tumoral) en medio en cada pocillo de una placa de paredes opacas de 384 pocillos.
2. Se prepararon pocillos de control que contenían medio y sin células.
- 45 3. Se añadió el compuesto a los pocillos experimentales y se incubó durante 3-5 días.
4. Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añadió un volumen de reactivo de CellTiter-Glo® igual al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
- 50 6. Se mezcló el contenido durante 2 minutos en un agitador orbital para la inducir la lisis celular.
7. Se incubó la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.
- 55 8. Se registró y se informó de la luminiscencia en gráficos como URL = unidades relativas de luminiscencia.
9. Analizar usando el procedimiento de combinación de Chou y Talalay y el análisis de dosis-efecto con el programa informático CalcuSyn® (Biosoft, Cambridge, Reino Unido) para obtener un índice de combinación.
- 60 De forma alternativa, se sembraron las células a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia del compuesto de prueba. Posteriormente se añadió Alamar Blue™ al medio de ensayo y se incubaron las células durante 6 h antes de la lectura a excitación a 544 nm, emisión a 590 nm. Se calcularon los valores de CE₅₀ usando un ajuste de curva de respuesta a la dosis sigmoidal.
- 65 De forma alternativa, se analizó la proliferación/viabilidad después de 48 h de tratamiento farmacológico usando el

reactivo de Cell Titer-Glo® (Promega Inc., Madison, WI). Se usó el tratamiento con DMSO como control en todos los ensayos de viabilidad. Se calcularon los valores de CI_{50} usando el programa informático de ajuste XL (IDBS, Alameda, CA)

- 5 Se obtuvieron líneas celulares de ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA) o DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, DE). Se cultivaron las células en medio RPMI 1640 complementado con suero fetal bovino al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina, L-glutamina 2 mM y 100 mg/ml de estreptomycin (Life Technology, Grand Island, NY) a 37 °C bajo CO_2 al 5 %.

10 Ejemplo 903 Ensayo de proliferación celular *in vitro* para MCF7

Se lavaron células MCF7 con PBS y sembraron en placas en RPMI 1640 (Gibco 11835-030 [-fenol +glutamina]) y FBS al 10 % sin carbón (Gibco 12676-029), en placas de cultivo tisular de 384 pocillos recubiertas de poli-lisina (Greiner), a 25.000 células/ml, 40 μ l/pocillo, y se incubó durante la noche. Se prepararon compuestos en dilución en serie en DMSO a 500 veces la concentración deseada final usando un Biomek-FX y se diluyeron 50 veces en RPMI 1640. También se prepararon el compuesto de control fulvestrant y el control negativo dimetilsulfóxido de forma similar. Se transfirieron 5 μ l de cada concentración de compuesto individual y cada compuesto de control a la placa de células. Se añadió fulvestrant a los pocillos de control a una concentración final de 100 nM). Se añadió DMSO a los pocillos de control negativo (un 0,2 % v/v). Se añadieron cinco microlitros (5 μ l) de estradiol 1 nM (en RPMI 1640 libre de rojo fenol (Gibco 11835-030)) a cada pocillo de la placa de células (excepto los pocillos de control sin estradiol). Se incubaron las células durante 72 horas, a continuación, se lisaron usando el reactivo de Cell TiterGlo (Promega, n.º G7572) 40 μ l/pocillo y se midió la luminiscencia en un lector de placas EnVision (Perkin Elmer). Se analizaron los datos usando el programa informático Genedata Screener, usando muestras tratadas con DMSO y fulvestrant para definir un 0 % y un 100 % de inhibición, y se calcularon los valores de CE_{50} usando el ajuste de curva que usa el procedimiento robusto.

Ejemplo 904 Ensayo de antagonista con péptido coactivador para el REa

Se prepararon compuestos de prueba a 1 mM en DMSO y se diluyeron en serie en una valoración de 1 a 3 veces de 12 puntos usando un Biomek FX en placas de polipropileno con fondo en V transparentes de 384 pocillos (n.º de cat. de Greiner 781280). Se preparó una 3x dilución intermedia de los compuestos mezclando 1 ml de cada concentración de la dilución en serie de los compuestos con 32,3 ml de tampón E corregulador para TR-FRET (Life Technologies PV4540). Se transfirieron 2 ml de la 3x dilución intermedia de los compuestos a una placa de 1536 pocillos (Aurora Biotechnologies MaKO 1536 Black Plate, n.º 00028905) usando un Biomek FX. Se usó un Bioraptr Dispenser® (Beckman Coulter) para distribuir: 2 ml por pocillo de "3x solución de REa": REa 22 nM (receptor de estrógenos alfa humano, dominio de unión a ligando de ESR1 con marca GST, que abarca los residuos S282-V595, de secuencia natural o bien que contiene las mutaciones: Y537S o D538G) en tampón E corregulador para TR-FRET que contenía ditiotretiol (DTT) 7,5 mM; y 2 ml de 3x mezcla de ensayo (secuencia peptídica de fluoresceína-PGC1a 750 nM; Life Technologies, PV4421), estradiol 12 nM, anticuerpo marcado con Tb anti-GST 15 nM en tampón E corregulador para TR-FRET (con DTT 7,5 mM). Los pocillos de control "sin receptor" recibieron tampón sin proteína GST-REa. Se centrifugaron las placas a 1800 rpm durante 20 segundos en una centrifugadora VSpin y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente con las placas cubiertas. Se realizaron las mediciones usando un lector de fluorescencia EnVision de Perkin Elmer usando la configuración de TR-FRET (espejo superior: doble emisión para LANCE/DELTA de Perkin Elmer (PE, n.º 2100-4160); filtro de excitación: Perkin Elmer UV (TFR), 340 nm (PE, n.º 2100-5010); filtros de emisión: Chroma 495 nm/10 nm y 520 nm/25 nm (filtros Chroma, n.º PV003 para LanthaScreen, diámetro de 25 mm para EnVision) luz de excitación: 100 %; retraso: 100 μ s; franja de tiempo: 200; número de franjas secuenciales: 1; tiempo entre destellos: 2000 μ s; número de destellos: 100; número de destellos (2.º detector): 100. Se calcularon los valores del porcentaje de inhibición en relación con los controles sin compuesto (solo DMSO) y "controles sin REa". Se llevaron a cabo el ajuste de curva y los cálculos de CI_{50} usando el programa informático Genedata Screener.

Ejemplo 905 Eficacia del xenoinjerto de tumor de ratón *in vivo*

Ratones: los ratones hembra de inmunodeficiencia combinada grave (Fox Chase SCID®, CB-17/lcrHsd, Harlan) o ratones atímicos (Taconic Farms, Harlan) tienen de 8 a 9 semanas de edad y tenían un intervalo de PC de 15,1 a 21,4 gramos el día 0 del estudio. Se alimentan los animales con agua a voluntad (ósmosis inversa, 1 ppm de Cl) y NIH-31 modificada e Irradiated Lab Diet® que consiste en un 18,0 % de proteína bruta, un 5,0 % de grasa bruta y un 5,0 % de fibra bruta. Se alojan los ratones en lechos para animales de laboratorio ALPHA-Dri® Bed-o-cobs® irradiados en microaisladores estáticos en un ciclo de luz de 12 horas a 21-22 °C (70-72 °F) y un 40-60 % de humedad. La RPC cumple específicamente con las recomendaciones de la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio con respecto a la restricción, cría, procedimientos quirúrgicos, regulación de alimentos y líquidos y atención veterinaria. El programa de cuidado y uso de animales en RPC está acreditado por la Asociación internacional para la evaluación y acreditación del cuidado de animales de laboratorio (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International, AAALAC), que garantiza el cumplimiento de las normas aceptadas para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

Implantación tumoral: se inician xenoinjertos con células cancerosas. Se cultivan las células en medio RPMI 1640

complementado con suero fetal bovino al 10 %, glutamina 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de sulfato de estreptomicina y 25 µg/ml de gentamicina. Se obtienen las células durante el crecimiento exponencial y se resuspenden en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de 5×10^6 o 10×10^6 células/ml dependiendo del tiempo de duplicación de la línea celular. Se implantan por vía subcutánea células tumorales en el costado derecho y se supervisa el crecimiento tumoral a medida que el tamaño promedio se acerca al intervalo objetivo de 100 a 150 mm³. Veintiún días después de la implantación tumoral, designada como día 0 del estudio, se disponen los ratones en cuatro grupos, consistiendo cada uno a menudo en ratones con volúmenes tumorales individuales que varían de 75-172 mm³ y volúmenes tumorales medios de grupo de 120-121 mm³ (véase el apéndice A). Se calcula el volumen usando la fórmula:

volumen tumoral (mm³) = (w² x l)/2, donde w = ancho y l = largo en mm de un tumor. Se puede estimar el peso tumoral con la suposición de que 1 mg sea equivalente a 1 mm³ de volumen tumoral.

Agentes terapéuticos: los compuestos moduladores del receptor de estrógenos y los agentes quimioterápicos se preparan típicamente a partir de polvos secos, se almacenan a temperatura ambiente y se protegen de la luz. Las dosis de fármaco se preparan semanalmente en metilcelulosa al 0,5 %: Tween 80 al 0,2 % en agua desionizada ("vehículo") y almacenado a 4 °C. El vehículo (+) es disolvente/tampón con etinilestradiol (etinilestradiol, EE2) a 0,1 mg/kg. El vehículo (-) es disolvente/tampón sin etinilestradiol. Se preparan dosis de compuestos cada día de dosificación diluyendo una alícuota de la solución con solución salina estéril (NaCl al 0,9 %). Todas las dosis se formulan para administrar la dosificación en mg/kg establecida en un volumen de 0,2 ml por 20 gramos de peso corporal (10 ml/kg).

Tratamiento: todas las dosis se ajustan a escala a los pesos corporales de los animales individuales y se proporcionan por la vía indicada.

Criterio de valoración: se midió el volumen tumoral en 2 dimensiones (largo y ancho), usando los compás calibradores Ultra Cal IV (modelo 54 10 111; Fred V. Fowler Company) como sigue: volumen tumoral (mm³) = (largo x ancho²) x 0,5 y se analizó con la versión 11.2 de Excel (Microsoft Corporation). Se usa un enfoque de modelado de efecto mixto lineal (LME) para analizar la medición repetida de volúmenes tumorales de los mismos animales a lo largo del tiempo (Pinheiro J, *et al.* nlme: linear and nonlinear mixed effects models, paquete R, versión 3.1 92. 2009; Tan N, *et al.* Clin. Cancer Res. 2011;17(6):1394-1404). Este enfoque aborda tanto las mediciones repetidas como los abandonos modestos debidos a cualquier muerte de animales no relacionada con el tratamiento antes del final del estudio. Se usan esplines de regresión cúbica para ajustar un perfil no lineal a las evoluciones temporales del volumen tumoral log2 en cada nivel de dosis. A continuación, estos perfiles no lineales se relacionan con la dosis dentro del modelo mixto. Se calcula la inhibición del crecimiento tumoral como porcentaje de control con vehículo (% de ICT) como el porcentaje del área bajo la curva (ABC) ajustada para el grupo de dosis respectivo por día en relación con el vehículo, usando la siguiente fórmula: % de ICT = $100 \times (1 - ABC_{\text{dosis}}/ABC_{\text{veh}})$. Usando esta fórmula, un valor de ICT de un 100 % indica estasia tumoral, un valor de ICT > 1 %, pero < 100 %, indica retraso del crecimiento tumoral y un valor de ICT > 100 % indica regresión tumoral. La respuesta parcial (RP) para un animal se define como una regresión tumoral de > 50 %, pero < 100 %, del volumen tumoral de partida. La respuesta completa (RC) se definió como un 100 % de regresión tumoral (es decir, sin tumor mensurable) en cualquier día durante el estudio.

Toxicidad: los animales se pesan diariamente durante los primeros cinco días del estudio y dos veces semanalmente después de esto. Se miden los pesos corporales de los animales usando una balanza Adventurer Pro® AV812 (Ohaus Corporation). Se calcula el porcentaje de cambio de peso como sigue: cambio de peso corporal (%) = $[(\text{peso}_{\text{nuevo día}} - \text{peso}_{\text{día 0}})/\text{peso}_{\text{día 0}}] \times 100$. Se observan los ratones con frecuencia para detectar signos evidentes de cualquier efecto secundario adverso relacionado con el tratamiento, y se registran signos clínicos de toxicidad cuando se observan. La toxicidad aceptable se define como una pérdida de peso corporal (BW) media de grupo de menos de un 20 % durante el estudio y no más de una muerte relacionada con el tratamiento (RT) entre diez animales tratados. Cualquier pauta posológica que dé como resultado una mayor toxicidad se considera por encima de la dosis máxima tolerada (DMT). Una muerte se clasifica como RT si es atribuible a los efectos secundarios del tratamiento como se evidencia por los signos clínicos y/o la autopsia, o también se puede clasificar como RT si se debe a causas desconocidas durante el periodo de dosificación o dentro de los 10 días posteriores a la última dosis. Una muerte se clasifica como NRT si no existen pruebas de que la muerte estuviera relacionada con los efectos secundarios del tratamiento.

Modelo de cáncer de mama de xenoinjerto in vivo; (MCF-7; sensible a tamoxifeno): Se implantan por vía subcutánea microesferas de liberación prolongada que contienen 0,72 mg de 17-β-estradiol en ratones nu/nu. Se cultivaron células MCF-7 en RPMI que contenía FBS al 10 % a CO₂ al 5 % a 37 °C. Las células tripsinizadas se sedimentan y se resuspenden en RPMI al 50 % (libre de suero) y Matrigel al 50 % a 1×10^7 células/ml. Se inyectan las células MCF-7 por vía subcutánea (100 µl/animal) en el costado derecho 2-3 días después de la implantación de las microesferas. Se supervisa el volumen tumoral (largo x ancho²/2) bisemanalmente. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de ~200 mm³, se aletorizan los animales y comienza el tratamiento. Los animales se tratan con vehículo o compuesto diariamente durante 4 semanas. Se supervisan el volumen tumoral y el peso corporal bisemanalmente durante todo el estudio.

Modelo de cáncer de mama de xenoinjerto in vivo; (modelo resistente a tamoxifeno): los ratones hembra nu/nu (con

microesferas de 17- β -estradiol de complementación; 0,72 mg; liberación retardada de 60 días) que portan tumores MCF-7 (volumen tumoral medio de 200 mm³) se tratan con tamoxifeno (citrate) por alimentación por sonda gástrica oral. Se supervisan el volumen tumoral (largo x ancho²/2) y el peso corporal dos veces semanalmente. Después de una respuesta antitumoral significativa en la que el volumen tumoral permaneció estático, en primer lugar se observa un crecimiento tumoral evidente a aproximadamente los 100 días de tratamiento. A los 120 días de tratamiento, se incrementa la dosis de tamoxifeno. Los tumores de crecimiento rápido se consideran resistentes a tamoxifeno y se seleccionan para su paso *in vivo* en nuevos animales huéspedes. Los fragmentos tumorales (~100 mm³/animal) de los tumores resistentes a tamoxifeno se implantan por vía subcutánea en el costado derecho de ratones hembra nu/nu (con microesferas de 17- β -estradiol (0,72 mg; liberación retardada de 60 días)). Se mantienen los tumores pasados bajo selección con tamoxifeno constante, y se supervisa el volumen tumoral (largo x ancho²/2) semanalmente. Cuando el volumen tumoral alcanzó ~150-250 mm³, los animales se aleatorizaron en grupos de tratamiento (volumen tumoral medio de 200 mm³) y se interrumpió el tratamiento con tamoxifeno. Los animales se tratan con vehículo o compuesto diariamente durante 4 semanas. Se supervisan el volumen tumoral y el peso corporal dos veces semanalmente durante la duración del estudio.

Ejemplo 906 Ensayo de peso húmedo de útero inmaduro

Se tratan ratas hembra CD-IGS inmaduras (21 días de edad tras su llegada) durante tres días. Los animales se dosifican diariamente durante tres días. Para el modo antagonista, se administra el vehículo o compuesto de prueba por vía oral por alimentación por sonda gástrica, seguido 15 minutos después por una dosis oral de 0,1 mg/kg de etinilestradiol. Para el modo agonista, se administra el vehículo o compuesto de prueba por vía oral por alimentación por sonda gástrica. El cuarto día, 24 horas después de la dosis, se recoge plasma para el análisis farmacocinético. Inmediatamente después de la recogida de plasma, se sacrifican los animales y se extrae el útero y se pesa.

Los úteros y ovarios de 2 animales por grupo se fijan en formol tamponado neutro al 10 % y se incluyen en parafina, se seccionan y tiñen en cuanto a H y E (SDPath). Se analizan los tejidos teñidos y se leen por un anatomopatólogo con certificado de especialidad. Los úteros y ovarios de 4 animales por grupo se ultracongelaron en N₂ líquido para el análisis transcripcional, examinando un conjunto selecto de genes modulados por el receptor de estrógenos.

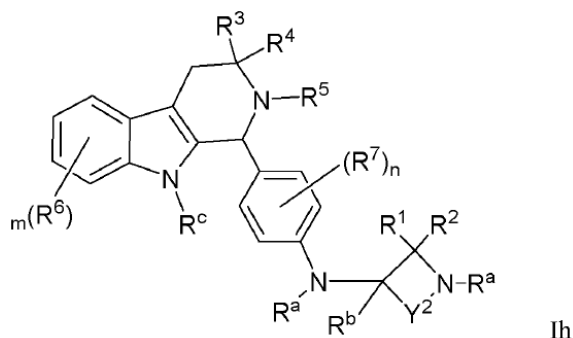
Los ratones se trataron con los compuestos de fórmula I (1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol **101** y (1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol **102**, tamoxifeno, fulvestrant, AZD9496 (documento WO 2014/191726, ejemplo 1, página 74; documento US 9155727), y dos controles: vehículo y vehículo más etinilestradiol (EE). Todos los compuestos se dosificaron p.o., QDx3. Peso mojado uterino (PMU): se calcularon las proporciones de pesos corporales. Se midió la altura endometrial media de las secciones transversales uterinas por histología. Se midió la altura de una célula endometrial desde la membrana basal a la superficie apical (luminal) usando un visor de preparaciones con un aumento de 20X. Se evitaron las áreas cortadas de forma oblicua. En el ensayo de PMU en modo agonista, los compuestos de fórmula I **101** y **102** son antagonistas, mientras que AZD9496 es un agonista parcial.

Ejemplo 907 Ensayo a los 10 días de peso húmedo de útero adulto

Se adquieren ratas hembra CD-IGS (69 días de edad, Charles River Laboratories) y se dividen en grupos. Se somete a ovariectomía el grupo 1 en el proveedor (Charles River Laboratories) a los 60 días de edad y el estudio comienza 2 semanas después de la cirugía, mientras que los grupos 2-8 se mantuvieron intactos. Se administra por vía oral el vehículo o compuesto de prueba durante 10 días. Dos horas después de la dosis 10.^a y final, se realizan punciones cardíacas y se recoge suero para los análisis farmacocinéticos y de estradiol. Inmediatamente después de la recogida de suero, se sacrifican los animales y se extraen el útero y los ovarios y se pesan.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la fórmula Ih:



o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Y² es -(CH₂)_n;

R^a se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, propargilo, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo C₃-C₆, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

R^b se selecciona independientemente de H, -O(alquilo C₁-C₃), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, propargilo, -(alquildil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo C₃-C₆, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

R^c se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alilo, propargilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ y SO₂CH₃;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacina-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino;

R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-C₉, heteroarilo C₆-C₉, -(alquildil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₉), -(alquildil C₁-C₆)-(heterociclo C₃-C₉), C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a y SO₂NR^a, opcionalmente sustituidos con uno o más de halógeno, CN, OR^a, N(R^a)₂, alquilo C₁-C₉, cicloalquilo C₃-C₉, heterociclo C₃-C₉, arilo C₆-C₉, heteroarilo C₆-C₉, C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a y SO₂NR^a;

R⁶ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacina-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino;

R⁷ es F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃,

–OCH₂CH₂OCH₃, –OCH₂CH₂OH, –OCH₂CH₂N(CH₃)₂, –OP(O)(OH)₂, –S(O)₂N(CH₃)₂, –SCH₃, –S(O)₂CH₃, –S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacina-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino;

- 5 m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4; y
n se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;
- 10 donde los alquildilo, arildilo, carbocicildilo, heterocicildilo y heteroarildilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, –CN, –CH₃, –CH₂CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂OH, –CH₂OCH₃, –CH₂CH₂OH, –C(CH₃)₂OH, –CH(OH)CH(CH₃)₂, –C(CH₃)₂CH₂OH, –CH₂CH₂SO₂CH₃, –CH₂OP(O)(OH)₂, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃, –CH₂CF₃, –CH₂CHF₂, –CH₂CH₂F, –CH(CH₃)CN, –C(CH₃)₂CN, –CH₂CN, –CH₂NH₂, –CH₂NHSO₂CH₃, –CH₂NHCH₃, –CH₂N(CH₃)₂, –CO₂H, –COCH₃, –CO₂CH₃, –CO₂C(CH₃)₃,
15 –COCH(OH)CH₃, –CONH₂, –CONHCH₃, –CON(CH₃)₂, –C(CH₃)₂CONH₂, –NH₂, –NHCH₃, –N(CH₃)₂, –NHCOCH₃, –N(CH₃)COCH₃, –NHS(O)₂CH₃, –N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, –N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –NO₂, =O, –OH, –OCH₃, –OCH₂CH₃, –OCH₂CH₂OCH₃, –OCH₂CH₂OH, –OCH₂CH₂N(CH₃)₂, –OP(O)(OH)₂, –S(O)₂N(CH₃)₂, –SCH₃, –S(O)₂CH₃, –S(O)₃H, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, acetidinilo, 1-metilacetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, acetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperacina-1-ilo, morfolinometilo,
20 morfolino-metanona y morfolino.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^c es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son H.

25 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es H y R⁴ es –CH₃.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es fluoroalquilo C₁-C₆.

30 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0.

7. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

35 N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;

(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;

40 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;

(R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol;

45 (S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol;

50 (R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol;

(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol;

55 N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;

1-(3-fluoropropil)-N-[4-((1R,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il)fenil]acetidin-3-amina;

60 N-[3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il)fenil]-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;

1-(3-fluoropropil)-N-[4-((1S,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il)fenil]acetidin-3-amina;

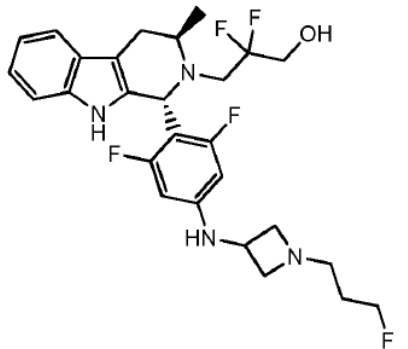
65 N-[3,5-difluoro-4-((1S,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il)fenil]-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;

- 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol;
- 5 ácido (2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propanoico;
- 10 3-[(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 15 3-[(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 20 N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-6-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- 25 ácido 3-[(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetilpropanoico;
- 30 N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-6-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- 35 N-(4-((1R,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- 40 N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-7-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- 45 (S)-3-[(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il]-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- 50 (R)-3-[(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il]-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- 55 (S)-3-[(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il]-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- 60 N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)-N-metilacetidin-3-amina;
- (R)-N-(4-(2-(2,2-difluoroetil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- (S)-N-(4-(2-(2,2-difluoroetil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- 65 N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-5-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;

- N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-5-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- 5 N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-8-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-8-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- 10 (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- 15 (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- 20 (R)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 25 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 30 (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-(hidroximetil)propanonitrilo;
- (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluoro-2-(hidroximetil)propanonitrilo;
- 35 (R)-3-(1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- (S)-3-(1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 40 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-8-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 45 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-8-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 50 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- N-[4-[(1R,3R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]-3,5-difluoro-fenil]-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina;
- 55 (R)-3-((2R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- 60 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;
- 65 (R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ol;

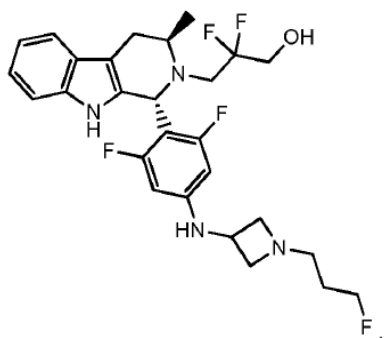
8. El compuesto de fórmula lh de acuerdo con la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto de fórmula lh es 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5



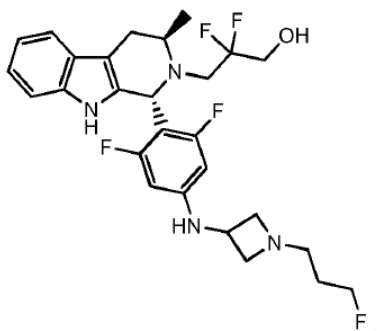
9. El compuesto de fórmula lh de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula lh es 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol

10



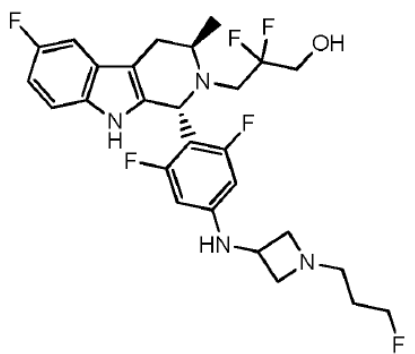
10. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula lh de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula lh es 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol

15

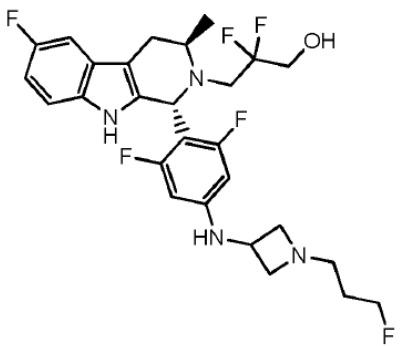


11. El compuesto de fórmula lh de acuerdo con la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto de fórmula lh es 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il]amino]fenil]-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluoro-propan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

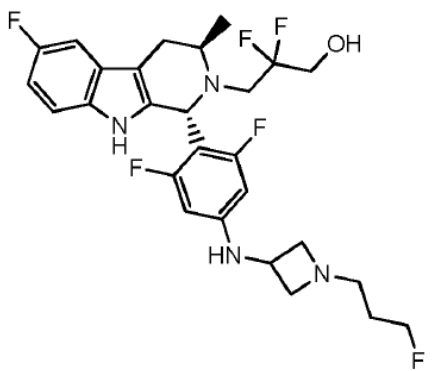
20



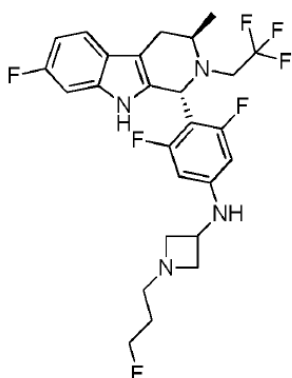
12. El compuesto de fórmula Ih de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula Ih es 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol



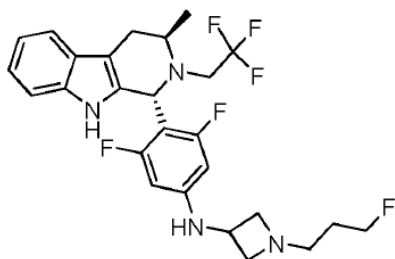
13. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula Ih de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula Ih es 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropil)acetidin-3-il)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol



14. El compuesto de fórmula Ih de acuerdo con la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto de fórmula Ih es N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-7-fluoro-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



15. El compuesto de fórmula 1h de acuerdo con la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto de fórmula 1h es N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)-1-(3-fluoropropil)acetidin-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



16. Una composición farmacéutica compuesta de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con RE, en el que dicha enfermedad o trastorno relacionado con RE es cáncer seleccionado de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer endometrial, cáncer de próstata y cáncer uterino.

19. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el cáncer es cáncer de mama.

20. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico positivo para receptores de hormonas.

21. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el cáncer de mama es cáncer de mama dependiente de hormonas.

22. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el cáncer de mama es un cáncer de mama dependiente del receptor de estrógenos.

23. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el cáncer de mama es un cáncer de mama resistente a hormonas.

24. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que el cáncer es resistente al tratamiento antihormonal.

25. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el tratamiento antihormonal comprende tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de aromatasa esteroideos o inhibidores de aromatasa no esteroideos.

26. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el cáncer de mama nunca se ha tratado con quimioterapia.

27. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26, en el que el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de CDK4/6.

28. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib, ribociclib o LY283519.