TETRAHIDRO-PIRIDO[3,4-B]INDOLES COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS

Referencia cruzada con solicitudes afines

Esta solicitud no provisional depositada con arreglo a 37 CFR §1,53(b), reivindica el beneficio según 35 USC §119(e) de la solicitud provisional US que lleva el número de serie 62/093,929 depositada en fecha 18 de diciembre de 2014, de la solicitud provisional US que lleva el número de serie 62/110,998 depositada en fecha 2 de febrero de 2015 y de la solicitud provisional US que lleva el número de serie 62/142,077 depositada en fecha 2 de abril de 2015, que se incorporan a la presente en su totalidad como referencias.

Ámbito de la invención

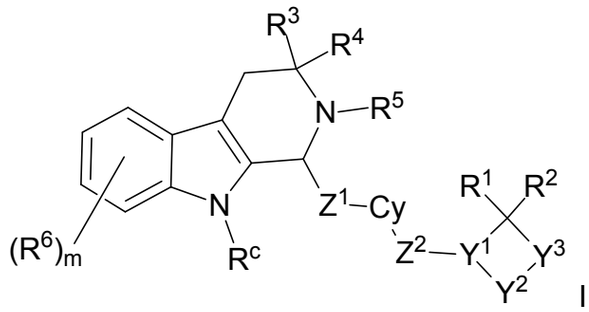
Aquí se describen compuestos, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos, los metabolitos, los profármacos de los mismos y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes de la invención

El receptor de estrógenos (“ER”) es una proteína reguladora de transcripción activada por ligando que media en la inducción de una gran variedad de efectos biológicos por su interacción con los estrógenos endógenos. Los estrógenos endógenos incluyen al estradiol-17β (beta) y las estronas. Se ha encontrado que el ER tiene dos isoformas, el ER-α (alfa) y el ER-β (beta). Los estrógenos y los receptores de estrógenos están implicados en un gran número de enfermedades o estados patológicos, por ejemplo el cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer de útero, así como en otras enfermedades o estados patológicos. Hay necesidad de nuevos agentes dirigidos contra el ER-α que tengan actividad para acotar una enfermedad metastásica y una resistencia adquirida.

Resumen de la invención

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



I

y a los estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y que tienen los sustituyentes y características estructurales aquí descritos.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica de un compuesto de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable, lubricante, diluyente o excipiente.

Un aspecto de la invención es un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I o de una composición farmacéutica que contenga un compuesto de la fórmula I.

Descripción detallada de las formas de ejecución ilustrativas

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas formas de ejecución de la invención, a los ejemplos de las mismas que se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. La invención se describe en combinación con las formas de ejecución enumeradas, pero se da por supuesto que no se pretende limitar la invención a estas formas de ejecución. Al contrario, la invención abarca todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de la presente invención que se define en las reivindicaciones. Los expertos podrán reconocer muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos, que podrían emplearse para la puesta en práctica de la presente invención. La presente invención no se limita en absoluto a los métodos y materiales aquí descritos. En caso de que uno o más de los artículos de bibliografía técnica, patentes y materiales similares difieran o contradigan a esta solicitud, incluidos pero sin limitarse a ellos: los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, entonces esta solicitud prevalecerá. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos aquí empleados tienen el mismo significado que los expertos le atribuyen habitualmente dentro del ámbito al que pertenece esta invención. Aunque pueden emplearse métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos para la puesta en práctica o para el ensayo de la invención, a continuación se describen los métodos y materiales apropiados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias aquí mencionadas se incorporan a la presente en su totalidad como referencias. La nomenclatura

empleada en esta solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique otra cosa.

Definiciones

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” indica el intervalo comprendido entre un sustituyente y el número máximo posible de sustituyentes, es decir, entre la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución de todos los átomos de hidrógeno por sustituyentes. El término “sustituyente” indica un átomo o un grupo de átomos que reemplaza a un átomo de hidrógeno de la molécula original. El término “sustituido” indica que el grupo especificado lleva uno o más sustituyentes. Cuando un grupo cualquiera puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona una gran variedad de sustituyentes posibles, entonces los sustituyentes se eligen con independencia y no necesariamente tienen que ser idénticos. El término “sin sustituir” indica que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término “opcionalmente sustituido” indica que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos con independencia entre el grupo de sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” indica de un sustituyente al número máximo posible de sustituyentes, es decir, del reemplazo de un átomo de hidrógeno hasta el reemplazo de todos los átomos de hidrógeno por sustituyentes.

El término “alquilo” se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono (C_1–C_{12}), dicho resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra forma de ejecución, un resto alquilo es aquel que tiene 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, 1-octilo y similares.

El término “alquildiilo” se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo saturado divalente, de cadena lineal o ramificada aprox. de uno a doce átomos de carbono (C_1–C_{12}), dicho resto alquildiilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra forma de ejecución, un resto alquildiilo tiene 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 ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y similares. Un grupo alquildiilo puede denominarse también grupo “alquileno”.

El término “alquenilo” indica un resto hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a ocho átomos de carbono (C_2–C_8) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono de tipo sp^2, dicho resto alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos e incluye restos que tienen orientaciones “cis” y “trans” o, como alternativa, orientaciones “E” y “Z”. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo ($-CH{=}CH_2$), alilo ($-CH_2CH{=}CH_2$) y similares.

Los términos “alquenileno” o “alquenildiilo” indican un resto hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a ocho átomos de carbono (C_2–C_8) y por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono de tipo sp^2, dicho resto alquenileno puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos e incluye a los restos que tienen orientaciones “cis” y “trans” o, como alternativa, orientaciones “E” y “Z”. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenileno o vinileno ($-CH{=}CH-$), alilo ($-CH_2CH{=}CH-$) y similares.

El término “alquinilo” indica un resto hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C_2–C_8) y por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono de tipo sp, dicho resto alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($-C{\equiv}CH$), propinilo (propargilo, $-CH_2C{\equiv}CH$) y similares.

El término “alquinileno” o “alquinildiilo” indica un resto hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C_2–C_8) y por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono de tipo sp, dicho resto alquinileno puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más

sustituyentes aquí descritos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno (-C≡C-), propinileno (propargileno, $-CH_2C{\equiv}C-$) y similares.

Los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, “anillo carbocíclico” y “cicloalquilo” indican un anillo monovalente saturado o parcialmente insaturado, no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C_3–C_{12}) en forma de anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono en forma de anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos pueden presentarse, por ejemplo, en forma de sistema biciclo [4.5], [5.5], [5.6] o [6.6] y de carbociclos bicíclicos que tienen de 9 a 10 átomos de anillo pueden presentarse en forma de un sistema biciclo [5.6] o [6.6] o en forma de sistemas puenteados, por ejemplo biciclo[2.2.1]-heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los restos carbociclilo espiro se incluyen también dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de restos carbociclilo espiro incluyen al [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-ciclo-hex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, ciclo-heptilo, cicloóctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclo-undecilo, ciclododecilo y similares. Los grupos carbociclilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

El término “carbociclildiilo” indica un anillo divalente, saturado o parcialmente insaturado, no aromático, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C_3–C_{12}) en forma de anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono en forma de anillo bicíclico.

“Arilo” indica un resto hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono (C_6–C_{20}) derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual del sistema de anillo aromático original. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ilustrativas de tipo “Ar”. Arilo incluye a los restos bicíclicos que tienen un anillo aromático fusionado con un anillo saturado o parcialmente insaturado o con un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, restos derivados del benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

Los términos “arileno” o “arildiilo” indican un resto hidrocarburo aromático divalente de 6 a 20 átomos de carbono (C_6–C_{20}) derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono del sistema de anillo aromático original. Algunos grupos arildiilo se representan en las estructuras ilustrativas en forma de “Ar”. El arildiilo incluye a los restos bicíclicos que contienen un anillo

aromático fusionado con un anillo saturado o parcialmente insaturado o con un anillo aromático. Los grupos arildiilo incluyen, pero no se limitan a, restos derivados del benceno (fenildiilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arildiilo se denominan también “arileno” y están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes aquí descritos.

Los términos “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” se emplean aquí de modo indistinto e indican un resto carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a aprox. 20 átomos de anillo, de ellos por lo menos un átomo de anillo es un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, los demás átomos de anillo son C, en el que uno o más átomos de anillo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tenga de 3 a 7 eslabones (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O, P y S) o un biciclo que tenga de 7 a 10 eslabones (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos elegidos entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4.5], [5.5], [5.6] o [6.6]. Los heterociclos se han descrito en Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, Nueva 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, Nueva York, de 1950 hasta el presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y en J. Am. Chem. Soc. 82, 5566, 1960. “Heterociclilo” incluye también los restos, en el caso que dichos restos heterociclo estén fusionados con un anillo saturado o parcialmente insaturado, con un carbociclo aromático o con un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidin-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]-pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetra-hidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homo-piperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo-[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo quinolizinilo y N-piridil-ureas. Los restos heterociclilo espiro se incluyen también dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de restos heterociclilo

espiro incluyen al azaespiro[2.5]octanilo y azaespiro[2.4]heptanilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de anillo estén sustituidos por restos oxo (=O) son el pirimidinonilo y el 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo presentes están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

El término “heterociclildiilo” indica un resto carbocíclico divalente, saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a aprox. 20 átomos de anillo, en el que por lo menos un átomo de anillo es un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, los demás átomos del anillo son C, en el que uno o más átomos de anillo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

El término “heteroarilo” indica un resto aromático monovalente de 5, 6 ó 7 eslabones en el anillo e incluye a los sistemas de anillos fusionados (por lo menos uno de ellos deberá ser aromático) de 5 a 20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos elegidos con independencia entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son el piridinilo (incluido, por ejemplo, el 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluido, por ejemplo, el 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

El término “heteroarildiilo” indica un resto aromático divalente de 5, 6 ó 7 eslabones e incluye a los sistemas de anillo fusionados (por lo menos uno de ellos deberá ser aromático) de 5-20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos elegidos con independencia entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heterociclo o heteroarilo estarán unidos a través de un carbono (engarce carbono) o nitrógeno (engarce nitrógeno) siempre que sea posible. A título ilustrativo pero sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a través de carbono están unidos por la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de la piridina, por la posición 3, 4, 5 ó 6 de la piridazina, por la posición 2, 4, 5 ó 6 de la pirimidina, por la posición 2, 3, 5 ó 6 de la pirazina, por la posición 2, 3, 4 ó 5 del furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, por la posición 2, 4 ó 5 del oxazol, imidazol o tiazol,

por la posición 3, 4 ó 5 del isoxazol, pirazol o isotiazol, por la posición 2 ó 3 de la aziridina, por la posición 2, 3 ó 4 de la azetidina, por la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 de la quinolina o por la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 de la isoquinolina.

A título ilustrativo pero sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a través del nitrógeno están unidos por la 1 de la aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, por la posición 2 del isoindol o isoindolina, por la posición 4 de la morfolina y por la posición 9 del carbazol o β-carbolina.

Los términos “tratar” y “tratamiento” indican un tratamiento terapéutico destinado a frenar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, por ejemplo el desarrollo o la propagación de la artritis o del cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan al alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, no empeorado) de la enfermedad, el retraso o el freno del progreso de la enfermedad, la mejora o la acción paliativa del estado patológico y la remisión (ya sea parcial, ya sea total), tanto si es detectable como no. “Tratamiento” indica también prolongar la supervivencia por comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir el tratamiento. Los que necesitan el tratamiento son todos aquellos que padecen un estado patológico o trastorno.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, aquí descritos. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento puede reducir el número de las células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y con preferencia detener) la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y con preferencia detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Según la medida, en la que el medicamento puede prevenir el crecimiento y/o puede matar las células cancerosas existentes, dicho medicamento podrá ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer puede medirse la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando el grado de respuesta (RR).

El término “cáncer” indica o describe el estado patológico de un mamífero, caracterizado típicamente por un crecimiento celular anómalo (desregulado). Un “tumor” está formado por una o varias células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen al carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, la leucemia o los cánceres linfoides. Los ejemplos más particulares de estos tipos de cáncer incluyen el cáncer de células escamosas (p. ej. el cáncer de células escamosas epiteliales), el cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (“NSCLC”), el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón, el cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, que incluye el cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovarios, cáncer hepático, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como el cáncer de cabeza y cuello.

Los “enfermedades malignas hematológicas” (término inglés “haematological” malignancies) son tipos de cáncer que afectan la sangre, la médula ósea y los nódulos linfáticos. Dado que los tres están íntimamente conectados por el sistema inmune, una enfermedad, que afecta a uno de los tres, a menudo afectará también a los demás: aunque un linfoma es una enfermedad de los nódulos linfáticos, a menudo se propaga a la médula ósea, afectando a la sangre. Las enfermedades malignas hematológicas son neoplasmas malignos (“cáncer”) y en general son los especialistas en hematología y/u oncología los que se ocupan de tratarlas. En algunos hospitales “hematología - oncología” es una subespecialidad de la medicina interna, mientras que en otros se consideran divisiones separadas (hay también oncólogos quirúrgicos y de radiación). No todos los trastornos hematológicos son malignos (“cancerosos”); tales estados patológicos de la sangre pueden tratarse también a cargo de un hematólogo. Las enfermedades malignas hematológicas pueden derivarse de dos linajes principales de células sanguíneas: las líneas celulares mieloides y linfoides. La línea celular mieloide produce por lo general granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos; la línea celular linfoide produce células B, T, NK y plasmáticas. Los linfomas, las leucemias linfocíticas y el mieloma son de la línea linfoide, mientras que la leucemia mielógena aguda y crónica, los síndromes mielodisplásicos y las enfermedades mieloproliferativas son de origen mieloide. Las leucemias incluyen la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la leucemia mielógena aguda (AML), la leucemia linfocítica crónica (CLL), la leucemia mielógena crónica (CML), la leucemia monocítica aguda

(AMOLES) y el linfoma linfocítico pequeño (SLL). Los linfomas incluyen los linfomas de Hodgkin (los cuatro subtipos) y los linfomas no de Hodgkin (NHL, todos los subtipos).

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil para el tratamiento del cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenosas fusiformes, antibióticos citotóxicos - antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de quinasas. Los agentes quimioterapéuticos incluyen a los compuestos empleados en la “terapia dirigida” (targeted therapy) y la quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: al ibrutinib (IMBRUVICA™, APCI-32765, Pharmacyclics Inc./Janssen Biotech Inc.; CAS Reg. nº 936563-96-1, US 7514444), idelalisib (ZYDELIG®, CAL-101, GS 1101, GS-1101, Gilead Sciences Inc.; CAS Reg. nº 1146702-54-6), erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluor-uracilo, 5-fluoruracilo, CAS Reg. nº 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS nº 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (Platinol®, (SP-4-2)-diaminadicloroplatino (II), cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS nº 15663-27-1), carboplatino (CAS nº 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-pentazabiciclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS nº 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) y doxorrubicina (ADRIAMYCIN®, CAS nº 23214-92-8), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Los agentes quimioterapéuticos incluyen a los inhibidores de dianas de receptores de células B, por ejemplo los inhibidores BTK, Bcl-2 y JAK.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: al oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido fólico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith

Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANO™ (Cremophor-free), formulaciones de paclitaxel en nanopartículas de ingeniería de albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il.), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (Glaxo Smith Kline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo, por ejemplo busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas por ejemplo benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluidas la altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotio-fosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (en especial la bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos la adozelesina, carzelesina y bizelesina); las criptoficinas (en particular la criptoficina 1 y la criptoficina 8); la dolastatina; duocarmicina (incluidos sus análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictiína; espongistatina; mostazas nitrogenadas, por ejemplo clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato del óxido de mecloretamina, melphalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitroso-ureas, por ejemplo carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimnustina; antibióticos, por ejemplo los antibióticos de enediína (p. ej., caliqueamicina, caliqueamicina gamma1I, caliqueamicina omegal1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 33, 183-186, 1994); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, por ejemplo clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y los cromóforos afines de antibióticos de enediína cromoproteína), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas, por ejemplo mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, por ejemplo metotrexato y 5-fluoruracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, por ejemplo denopterina, metotrexato, pteropterina,

trimetrexato; análogos de purina, por ejemplo fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, por ejemplo ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, por ejemplo calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenérgicos, por ejemplo aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenadores de ácido fólico, por ejemplo ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides, por ejemplo maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmoles; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; complejo de polisacáricos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (en especial la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, por ejemplo cisplatino y carboplatino; vinblastina; etoposido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; teniposido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluormetilornitina (DMFO); retinoides, por ejemplo e ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Están también incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas sobre los tumores, por ejemplo los moduladores antiestrógenos y selectivos de receptores de estrógenos (SERMs), incluidos, por ejemplo, el tamoxifeno (incluido el NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina) y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERDs), por ejemplo el fulvestrant (FASLODEX®, Astra Zeneca); (ii) inhibidores de aromatasa, que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, por ejemplo, los 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDAX® (anastrozol;

AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, por ejemplo la flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como la troxacitabina (un análogo de citosina de 1,3-dioxolano-nucleósido); (iv) inhibidores de proteína-quinasas, por ejemplo los inhibidores de MEK, por ejemplo el cobimetinib (WO 2007/044515); (v) inhibidores de quinasas lípidas, por ejemplo el taselisib (GDC-0032, Genentech Inc.); (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular los que inhiben la expresión de genes en los mecanismos de señalización implicados en la proliferación aberrante de las células, por ejemplo, el PKC-alfa, Raf y H-Ras, por ejemplo el oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) las ribozimas, por ejemplo los inhibidores de la expresión de VEGF (p. ej., ANGIOZYME®) y los inhibidores de la expresión de HER2; (viii) las vacunas, por ejemplo las vacunas para terapia genérica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; los inhibidores de la topoisomerasa 1, por ejemplo LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) los agentes antiangiogénicos, por ejemplo el bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y las sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Se incluyen también en la definición de “agente quimioterapéutico” los anticuerpos terapéuticos, por ejemplo el 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, Corixia).

Un “metabolito” es un producto generado por el metabolismo en el organismo humano de un compuesto especificado o de una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse aplicando técnicas habituales en biología y pueden determinarse sus actividades realizando ensayos, por ejemplo los aquí descritos. Tales productos pueden generarse, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, descomposición enzimática y similares, de los compuestos administrados. Por consiguiente, la invención incluye a los metabolitos de los compuestos de la presente invención, incluidos los compuestos generados por un proceso que consiste en poner en contacto un compuesto de la fórmula I de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para generar el producto metabólico del mismo.

El término “prospecto” se emplea para indicar las instrucciones incluidas de modo habitual en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contiene información acerca de las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, las

contraindicaciones y/o las precauciones relativas al uso de tales productos terapéuticos.

El término “quiral” indica moléculas que tienen la propiedad de no ser superimponibles con su correspondiente imagen en el espejo, mientras que el término “aquiral” indica moléculas que son superimponibles sobre sus correspondientes imágenes en el espejo.

El término “estereoisómeros” indica compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en el ordenamiento de sus átomos o grupos en el espacio.

“Diastereómero” indica un estereoisómero que tiene dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son las imágenes en el espejo una de otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, p. ej. puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse por procedimientos analíticos de alta resolución, por ejemplo la electroforesis y la cromatografía.

“Enantiómeros” indica dos estereoisómeros de un compuesto que son las imágenes en el espejo no superimponibles una de otra.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas que aquí se emplean son acordes en general con el manual de S.P. Parker, coord., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, McGraw-Hill Book Company, Nueva York, 1984; y Eliel, E. y Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se da por supuesto que forman parte de la presente invención todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluidas, pero sin limitarse a ellos, los diastereómeros, los enantiómeros y los atropisómeros así como las mezclas de los mismos, por ejemplo las mezclas racémicas. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se emplean para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su o sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar la rotación del plano de la luz polarizada causada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto que lleva el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes en el espejo uno de otro. Un estereoisómero específico puede designarse también como enantiómero y una mezcla de tales isómeros se suele denominar mezcla enantiomérica. Una mezcla

50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando una reacción o proceso químico se ha realizado de forma no estereoselectiva o no estereoespecífica. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” indican una mezcla equimolar de dos compuestos enantioméricos, desprovista de actividad óptica. Los enantiómeros pueden separarse de la mezcla racémica por un método de separación quiral, por ejemplo la cromatografía de líquidos supercríticos (SFC). La asignación de la configuración a los centros quirales de los enantiómeros separados puede ser tentativa y se representan en las estructuras de la tabla 1 para fines ilustrativos, mientras que la estereoquímica puede establecerse de modo definitivo, por ejemplo a partir de los datos cristalográficos de rayos X.

El término “tautómero” o “forma tautomérica” indica isómeros estructurales de diferentes energía, que son interconvertibles traspasando una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones realizadas por migración de un protón, por ejemplo las isomerizaciones ceto-enólicas e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones realizadas por reorganización de algunos de los electrones del enlace.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” indica sales que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen no solo a las sales de adición de ácido, sino también a las sales de adición de base. La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición tiene que ser compatible en sentido químico y/o toxicológico con los demás ingredientes que intervienen en la formulación y/o con el mamífero, al que se va a tratar con ella.

La expresión “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico o con ácidos orgánicos, elegidos entre grupos de los ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, por ejemplo el 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, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

La expresión “sales de adición de base farmacéuticamente aceptables” indica sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen las sales sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen a las sales de aminas primarias, secundarias y terciaras, de aminas sustituidas, que incluyen a las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo las resinas de isopropil-amina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropil-amina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares.

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

El término “EC_{50}” es la concentración eficaz semimáxima e indica la concentración en plasma de un compuesto particular, requerida para obtener el 50% del máximo de un efecto particular “in vivo”.

El término “Ki” es la constante de inhibición e indica la afinidad absoluta de unión de un inhibidor particular a un receptor. Se determina realizando ensayos de unión en competición y es igual a la concentración en la que el inhibidor particular ocuparía el 50% del receptor si no estuviera presente un ligando competidor (p. ej. un radioligando). Los valores Ki pueden convertirse por logaritmos en los valores pKi (-log Ki), en los que los valores más elevados indican una potencia exponencialmente mayor.

El término “IC_{50}” es la concentración inhibidora semimáxima e indica la concentración de un compuesto particular requerida para obtener la inhibición del 50 % de un proceso biológico “in vitro”. Los valores IC_{50} pueden convertirse en logarítmicos, que son los valores pIC_{50} (-log IC_{50}), en este caso los valores más elevados indican potencial exponencialmente mayores. El valor IC_{50} no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, p. ej. de las concentraciones empleadas y puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (Ki) aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973). Pueden calcularse otros parámetros de inhibición porcentual, por ejemplo la IC_{70}, IC_{90}, etc.

Los términos “compuesto de esta invención”, “compuestos de la presente invención” y “compuestos de la fórmula I” incluyen a los compuestos de la fórmula I y a los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptable y profármacos de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura aquí presentada, que incluya a los compuestos de la fórmula I, se da por supuesto que abarca también a los hidratos, solvatos, polimorfos de dichos compuestos y las mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura aquí presentada, que incluya a los compuestos de la fórmula I, se da por supuesto que abarca también a las formas no marcadas y a las formas marcadas con isótopos de dichos compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen las estructuras representadas en las fórmulas aquí facilitadas, excepto que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, pero sin limitar a ellos: 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl y 125I. Se incorporan varios compuestos de la presente invención marcados con isótopos, por ejemplo los que incorporan los isótopos radiactivos tales como 3H, 13C y 14C. Estos compuestos marcados con isótopos pueden ser útiles para realizar estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o técnicas por la imagen, por ejemplo la tomografía de emisión de positrones (PET) o la tomografía computerizada de emisión de fotones individuales (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de fármaco o de tejido sustrato, o para el tratamiento radiactivo de los pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención sustituidos o marcados con deuterio tienen mejores propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética del fármaco), respecto a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, por ejemplo el deuterio, puede aportar ciertas ventajas terapéuticas, derivadas de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media “in vivo” o requerir una dosificación menor. Un compuesto marcado con 18F puede ser útil para estudios de PET o de SPECT. Los compuestos de esta invención y sus profármacos marcados con isótopos pueden obtenerse en general llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y en los ejemplos y las obtenciones descritas a continuación, en las que se emplea un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible en lugar de un reactivo no marcado con isótopos. Además, La sustitución por isótopos más pesados, en especial por deuterio (es decir, 2H o D), puede aportar ciertas ventajas terapéuticas, derivadas de su mayor estabilidad

metabólica, por ejemplo una mayor vida media “in vivo” o requerir una dosificación menor o mejorar el índice terapéutico. Se da por supuesto que el deuterio se considera en este contexto como sustituyente del compuesto de la fórmula (I). La concentración de un isótopo superior de este tipo, específicamente del deuterio, puede definirse como factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta invención, cualquier átomo que no se designe específicamente como isótopo particular se da por supuesto que representa cualquier isótopo estable de dicho átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se da por supuesto que dicha posición tiene el hidrógeno en su composición de abundancia isotópica natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta invención, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) se da por supuesto que representa al deuterio.

Receptor de estrógeno

El receptor alfa de estrógenos (ER-α; NR3A1) y el receptor beta de estrógenos (ER-β; NR3A2) son receptores de hormonas esteroides, que pertenecen a un grupo superior más amplio de receptores nucleares. Los receptores nucleares tienen en común la estructura modular, que como mínimo incluye un dominio de unión del DNA (DBD) y un dominio de unión del ligando (LBD). Los receptores de hormonas esteroides son proteínas intracelulares solubles, que actúan como factores de transcripción regulados por ligandos. Los vertebrados contienen cinco receptores de hormonas esteroides muy relacionados entre sí (receptor de estrógeno, receptor de andrógeno, receptor de progesterona, receptor de glucocorticoides, receptor de mineralcorticoides), que regulan un amplio espectro de actividades reproductoras, metabólicas y de desarrollo. Las actividades de los ER están controladas por la unión de los estrógenos endógenos, incluidos el estradiol 17 β y las estronas.

El gen del ER-α (alfa) está situado en 6q25.1 y codifica a la proteína 595 AA. El gen del ER-β reside en el cromosoma 14q23.3 y produce la proteína 530 AA. Sin embargo, debido a los sitios alternativos de inicio de división y traslación, cada uno de estos genes puede dar lugar a múltiples isoformas. Además del dominio de unión del DNA (llamado dominio C) y del dominio de unión del ligando (dominio E), estos receptores contienen un dominio (A/B) en el extremo N, un dominio bisagra (D) que une los dominios C y E y una extensión en el extremo C (dominio F) (Gronemeyer y Laudet; Protein Profile 2, 1173-1308, 1995). Los dominios C y E de ER-α y ER-β están plenamente conservados (identidad de aminoácidos del 95% y del 55%, respectivamente), la conservación de los dominios A/B, D y F es pobre (inferior a una identidad de aminoácidos del 30%). Los dos receptores intervienen en la regulación y el desarrollo del tracto reproductor femenino pero además desempeñan varios

papeles en el sistema nervioso central, en el sistema cardiovascular y en el metabolismo de los huesos.

La bolsa de unión al ligando de los receptores de hormonas esteroides está profundamente sepultada dentro del dominio de unión al ligando. Una vez realizada la unión, el ligando se convierte en parte del núcleo hidrófobo de este dominio. Por consiguiente, la mayor parte de receptores de hormonas esteroides son inestables en ausencia de hormonas y requieren la asistencia de las chaperonas, por ejemplo la Hsp90, con el fin de mantener la competencia para la unión a las hormonas. La interacción con la Hsp90 controla además la translocación nuclear de estos receptores. La unión con el ligando estabiliza al receptor e inicia los cambios conformacionales secuenciales que liberan a las chaperonas, altera las interacciones entre los diversos dominios del receptor y remodela las superficies de interacción de las proteínas, lo cual permite que estos receptores cambien su ubicación dentro del núcleo, se unan al DNA y emprendan interacciones con complejos de remodelación de la cromatina y de la maquinaria transcriptiva. Aunque los ER pueden interaccionar con la Hsp90, esta interacción no se requiere para la unión de las hormonas y, en función del contexto celular, el ER-apo podrá ser citoplasmático y nuclear. Los estudios biofísicos indican que la unión con el DNA realizada con preferencia a la unión con el ligando contribuye a la estabilidad del receptor (Greenfield y col., Biochemistry 40, 6646-6652, 2001).

El ER puede interactuar con el DNA ya sea directamente uniéndose al motivo específico de la secuencia del DNA llamado elemento de respuesta al estrógeno (ERE) (mecanismo clásico), ya sea indirectamente mediante las interacciones proteína - proteína (mecanismo no clásico) (Welboren y col., Endocrine-Related Cancer 16, 1073-1089, 2009). En el mecanismo no clásico se ha constatado que el ER se une a otros factores de transcripción, incluidos el SP-1, AP-1 y NF-κB. Parece que estas interacciones desempeñan un papel crucial en la capacidad del ER para regular la proliferación y la diferenciación celulares.

Los dos tipos de interacciones entre el ER y el DNA pueden dar lugar a la activación o represión de los genes en función de los correguladores de transcripción que se recluten por parte del correspondiente complejo ER-ERE (Klinge, Steroid 65, 227-251, 2000). El reclutamiento de los correguladores viene mediado en sentido primario por dos superficies de interacción de proteínas, la AF2 y la AF1. La AF2 está situada en el dominio E del ER y su conformación está regulada directamente por el ligando (Brzozowski y col., Nature 389, 753-758, 1997). Parece que los agonistas completos facilitan el reclutamiento de los co-activadores, mientras que los agonistas débiles y los antagonistas facilitan la unión de los co-represores. La regulación de la

proteína con la AF1 se entiende menos, pero puede controlarse con la fosforilación de la serina (Ward y Weigel, Biofactors 35, 528-536, 2009). Uno de los sitios de fosforilación (S118) que intervienen parece que controlar la actividad transcriptiva del ER en presencia de los antagonistas, por ejemplo el tamoxifeno, que desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer de mama. Parece que los agonistas completos detienen el ER en una cierta conformación, mientras que los agonistas débiles tienden a mantener el ER en equilibrio entre diferentes conformaciones, permitiendo que las diferencias dependientes de las células de los repertorios del co-regulador modulen la actividad del ER de manera dependiente de dichas células (Tamrazi y col., Mol. Endocrinol. 17, 2593-2602, 2003). Las interacciones del ER con el DNA son dinámicas e incluyen, pero no se limitan a, la degradación del ER por el proteasoma (Reid y col., Mol. Cell 11, 695-707, 2003). La degradación del ER con ligandos proporciona una estrategia atractiva de tratamiento de enfermedades o estados patológicos que son sensibles a los estrógenos y/o resistentes a los tratamientos antihormonales disponibles. La señalización del ER es crucial para el desarrollo y mantenimiento de los órganos reproductores femeninos, incluidas las mamas, la ovulación y el engrosamiento del endometrio. La señalización del ER desempeña también un papel en la masa ósea, en el metabolismo de los lípidos, en el cáncer, etc. Aprox. el 70% de los casos de cáncer de mama expresan un ER-α (positivo de ER-α) y dependen de los estrógenos para el crecimiento y la supervivencia. Se piensa que también otros tipos de cáncer dependen de la señalización del ER-α para el crecimiento y la supervivencia, por ejemplo el cáncer de ovarios y de endometrio. El tamoxifeno, antagonista del ER-α, se viene empleando para tratar el cáncer de mama positivo de ER-α en fase temprana y avanzada, tanto en las mujeres pre- como en las post-menopáusicas. El fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca) es un antagonista de ER basado en esteroides, que se emplea para tratar el cáncer de mama en mujeres, que ha progresado a pesar de la terapia con tamoxifeno (Howell, A., Endocr. Relat. Cancer 13, 689–706, 2006; US 6774122; US 7456160; US 8329680; US 8466139). Los inhibidores de la aromatasa esteroideos y no esteroideos se emplean también para tratar el cáncer de los humanos. En algunas formas de ejecución, los inhibidores de la aromatasa esteroideos y no esteroideos bloquean la producción de estrógenos de la androstenodiona y testosterona de las mujeres post-menopáusicas, con lo cual bloquean el crecimiento del cáncer, dependiente de los ER. Además de estos agentes antihormonales, el cáncer de mama progresivo positivo de ER se trata en algunos casos con una gran variedad de agentes quimioterapéuticos diversos, por ejemplo, las antracilinas, los platinos, los taxanos. En algunos casos, el cáncer de

mama positivo de ER que alberga una amplificación genética del receptor de tirosina-quinasa ERB-B/HER2 se tratan con el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin®, Genentech Inc.) o el lapatinib, inhibidor de molécula pequeña de pan-ERB-B (TYKERB®, Glaxo Smith Kline Corp.). A pesar de este arsenal de terapias dirigidas, basadas en agentes antihormonales, quimioterapéuticos, de moléculas pequeñas y en anticuerpos, muchas mujeres que padecen cáncer de mama positivo de ER-α desarrollan enfermedades metastásicas progresivas y necesitan nuevas terapias. Lo importante es que se piensa que la mayoría de tumores positivos de ER, que progresan en terapias antihormonales ya existentes, así como en otras terapias, continuarán dependiendo del ER-α para el crecimiento o la supervivencia. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes dirigidos contra el ER-α que tengan actividad para fijar la enfermedad metastásica y la resistencia adquirida. En un aspecto, aquí se describen compuestos que son moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs). En formas específicas de ejecución, los SERMs aquí descritos son degradadores selectivos de receptores de estrógenos (SERDs). En algunas formas de ejecución, en ensayos basados en células, los compuestos aquí descritos dan lugar a una reducción de los niveles de ER-α de estado constante (es decir, degradación del ER) y son útiles para el tratamiento de enfermedades o estados patológicos sensibles a los estrógenos y/o de enfermedades o estados patológicos que han desarrollado resistencia a las terapias antihormonales.

La mayoría de pacientes de cáncer de mama se tratan con agentes que bloquean la síntesis de los estrógenos (p. ej., inhibidores de aromatasa; AIs) o que antagonizan los efectos del estradiol a través de la unión competitiva del ER (p. ej. el tamoxifeno) (Puhalla, S. y col., Mol. Oncol. 6(2), 222-236, 2012). A pesar de la utilidad terapéutica bien documentada de estos agentes para varios estadios de la enfermedad, muchos tipos de cáncer de mama ER+ son recurrentes y las pacientes eventualmente sucumben. En años recientes con una nueva generación de genoma completo y la secuenciación dirigida se ha identificado mutaciones del ESR1 (gen de receptor alfa de estrógenos) en hasta un 20% de los tumores de pacientes con cáncer de mama avanzado, que han progresado en terapias endocrinas, en gran medida con inhibidores de aromatasa (Li, S. y col., Cell. Rep. 4(6), 1116-1130, 2013; Merenbakh-Lamin, K, y col., Cancer Res. 73(23), 6856-6864, 2013; Robinson, D.R. y col., Nat. Genet. 45(12), 1446-1451, 2013); Toy, W. y col., Nat. Genet. 45(12), 1439-1445, 2013; Jeselsohn, R. y col., Clin. Cancer Res. 20, 1757-1767, 2014). Estas mutaciones del dominio de unión del ligando (LBD) confieren una gran actividad basal al apo-receptor convirtiéndolo en independiente del ligando y de este modo activo para acotar el estradiol en una concentración baja. Se necesitan nuevas

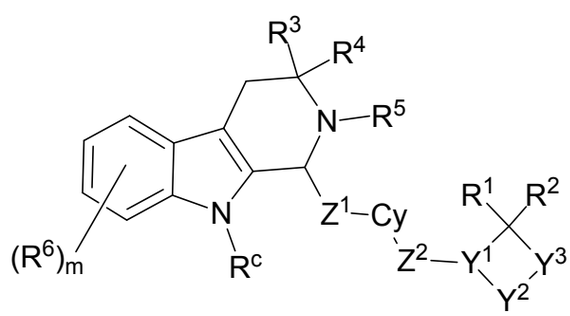
terapias dirigidas contra la señalización del ER que tengan una actividad robusta para delimitar la enfermedad progresiva después del tratamiento con AI o con tamoxifeno, incluido un subgrupo pacientes que llevan tumores mutantes de ESR1.

Las enfermedades o estados patológicos relacionados con el ER incluyen la disfunción del ER-α asociada con el cáncer (cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de ovarios y de útero), trastornos del sistema nervioso central (CNS) (alcoholismo, migraña), trastornos del sistema cardiovascular (aneurismo aórtico, susceptibilidad de infarto de miocardio, esclerosis de la válvula aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad de arteria coronaria, hipertensión), trastornos del sistema hematológico (trombosis de venas profundas), enfermedades inmunes e inflamatorias (enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis), susceptibilidad de infección (hepatitis B, hepatitis crónica), trastornos metabólicos (densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia, osteoporosis), trastornos neurológicos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo), trastornos psiquiátricos (anorexia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), demencia, trastorno depresivo severo, psicosis) y trastornos del sistema reproductor (edad de la menarquia, endometriosis, infertilidad).

<u>Compuestos tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-ilo</u>

La presente invención proporciona compuestos tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-ilo de la fórmula I, incluidas las fórmulas Ia-If y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y/o trastornos modulados por el receptor de estrógenos alfa (ERa).

Los compuestos de la fórmula I tienen la estructura:



I

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

Y^1 es CR^b o N;

Y^2 es $-(CH_2)-$, $-(CH_2CH_2)-$ o NR^a;

Y^3 es NR^a o $C(R^b)_2$;

en la que uno de Y^1, Y^2 e Y^3 es N o NR^a;

R^a se elige entre H, alquilo C_1–C_6, alquenilo C_2–C_8, propargilo, cicloalquilo C_3-C_6 y heterociclilo C_3-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 y SO_2CH_3;

R^b se elige con independencia entre H, –O(alquilo C_1–C_3), alquilo C_1–C_6, alquenilo C_2–C_8, propargilo, –(alquildiilo C_1–C_6)–(cicloalquilo C_3-C_6), cicloalquilo C_3-C_6 y heterociclilo C_3-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, CN, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CHF_2$, $–CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 y SO_2CH_3;

R^c se elige entre H, alquilo C_1–C_6, alilo, propargilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 y SO_2CH_3;

Z^1 se elige entre CR^aR^b, C(O) y un enlace;

Cy se elige entre arildiilo C_6-C_{20}, carbociclildiilo C_3-C_{12}, heterociclildiilo C_2-C_{20} y heteroarildiilo C_1-C_{20};

Z^2 se elige entre O, S, NR^a, alquildiilo C_1–C_6, fluoralquildiilo C_1–C_6, O–(alquildiilo C_1–C_6), O–(fluoralquildiilo C_1–C_6), C(O) y un enlace;

R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, F, Cl, Br, I, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH(OH)CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CH_2OH$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2OP(O)(OH)_2$, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $–CH_2NHCH_3$, $–CH_2N(CH_3)_2$, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $–C(CH_3)_2CN$, $–CH_2CN$, $–CO_2H$, $–COCH_3$, $–CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $–COCH(OH)CH_3$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $–CONHCH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $–CON(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CONH_2$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $–N(CH_3)COCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, $–N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $–NO_2$, =O, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OP(O)(OH)_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $–SCH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_3H$, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, azetidinilo, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperazin-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino;

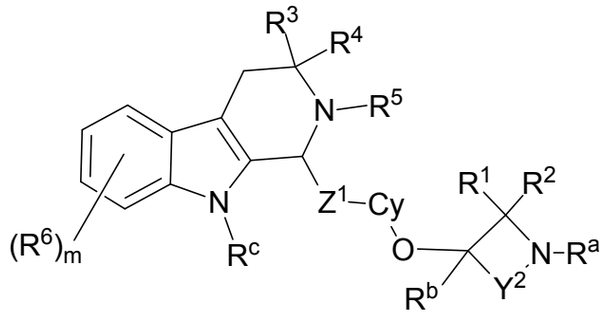
R^5 se elige entre H, alquilo C_1–C_9, cicloalquilo C_3-C_9, heterociclo C_3-C_9, arilo C_6-C_9, heteroarilo C_6-C_9, - (alquildiilo C_1–C_6)–(cicloalquilo C_3-C_9), –(alquildiilo C_1–C_6)–(heterociclo C_3-C_9), $C(O)R^b$, $C(O)NR^a$, SO_2R^a y SO_2NR^a, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, CN, OR^a, $N(R^a)_2$, alquilo C_1–C_9, cicloalquilo C_3-C_9, heterociclo C_3-C_9, arilo C_6-C_9, heteroarilo C_6-C_9, $C(O)R^b$, $C(O)NR^a$, SO_2R^a y SO_2NR^a;

R^6 se elige entre F, Cl, Br, I, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CH_2OH$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $–CHF_2$, $–CH_2NH_2$, $–CH_2NHSO_2CH_3$, $–CH_2NHCH_3$, $–CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CHF_2$, $–CH(CH_3)CN$, $–C(CH_3)_2CN$, $–CH_2CN$, $–CO_2H$, $–COCH_3$, $–CO_2CH_3$, $–CO_2C(CH_3)_3$, $–COCH(OH)CH_3$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $–CONHCH(CH_3)_2$, $–CON(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CONH_2$, $–NH_2$, $-NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $–N(CH_3)COCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $–N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $–NO_2$, =O, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OP(O)(OH)_2$, $–S(O)_2N(CH_3)_2$, $–SCH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_3H$, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, azetidinilo, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperazin-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino; y

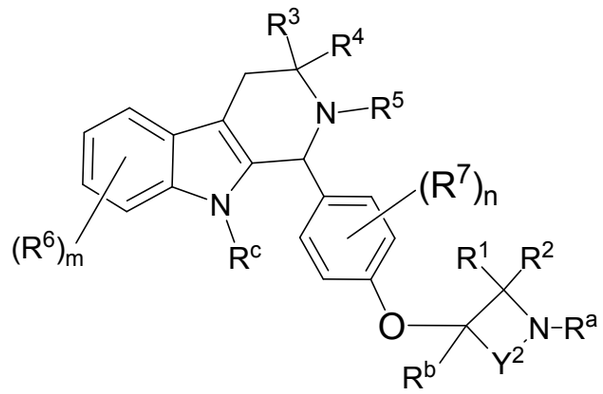
m se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4;

dichos alquildiilo, fluoralquildiilo, arildiilo, carbo-ciclildiilo, heterociclildiilo y heteroarildiilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH(OH)CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CH_2OH$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CHF_2$, $–CH_2CH_2F$, $–CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $–CH_2CN$, $–CH_2NH_2$, $–CH_2NHSO_2CH_3$, $–CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $–CO_2H$, $–COCH_3$, $–CO_2CH_3$, $–CO_2C(CH_3)_3$, $–COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $–CONHCH_3$, $–CON(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CONH_2$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $–N(CH_3)COCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $–N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $–NO_2$, =O, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OP(O)(OH)_2$, $–S(O)_2N(CH_3)_2$, $–SCH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_3H$, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, azetidinilo, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperazin-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino.

Los compuestos de las fórmulas Ia-k tienen las estructuras:



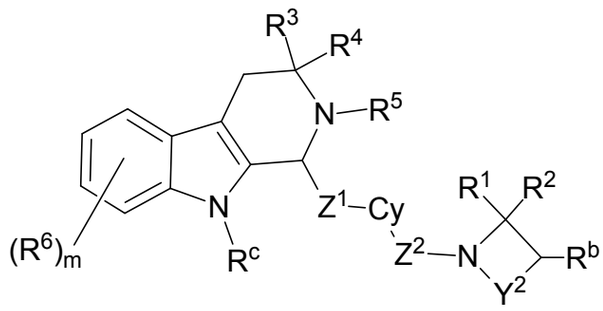
Ia;



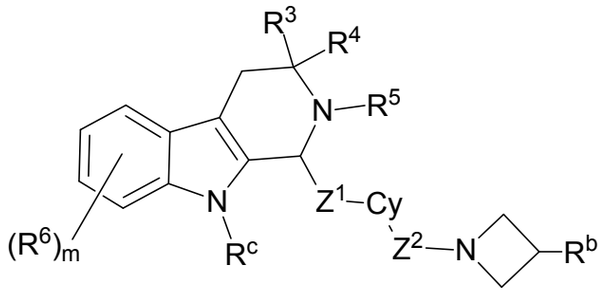
Ib;

en las que R^7 es F, Cl, Br, I, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CH_2OH$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $–CHF_2$, $–CH_2NH_2$, $–CH_2NHSO_2CH_3$, $–CH_2NHCH_3$, $–CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CHF_2$, $–CH(CH_3)CN$, $–C(CH_3)_2CN$, $–CH_2CN$, $–CO_2H$, $–COCH_3$, $–CO_2CH_3$, $–CO_2C(CH_3)_3$, $–COCH(OH)CH_3$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $–CONHCH(CH_3)_2$, $–CON(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CONH_2$, $–NH_2$, $-NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $–N(CH_3)COCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $–N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $–NO_2$, =O, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OP(O)(OH)_2$, $–S(O)_2N(CH_3)_2$, $–SCH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_3H$, ciclopropilo, ciclopropilamida, oxetanilo, azetidinilo, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetilo, benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperazin-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino; y

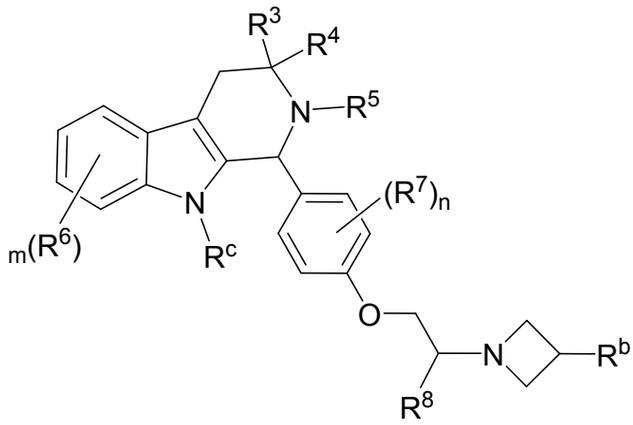
n se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4;



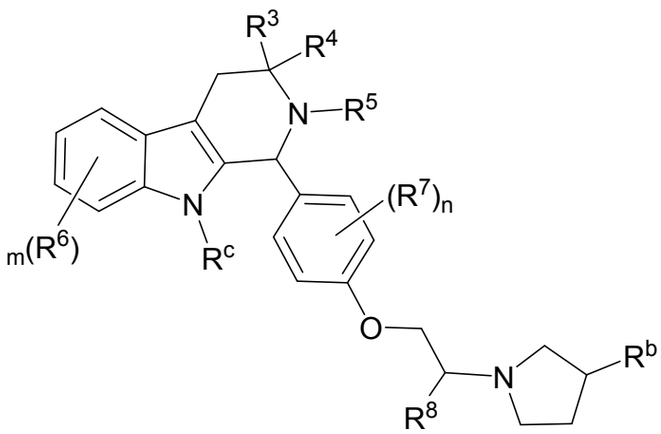
Ic;



Id;

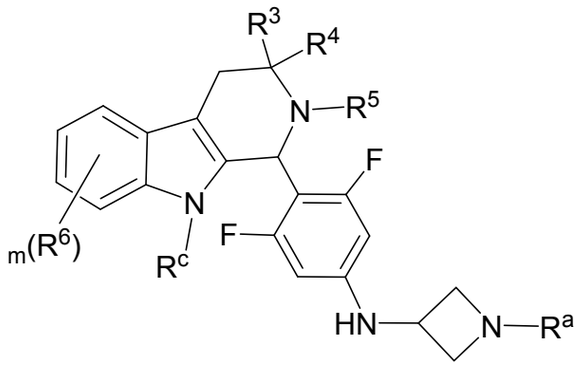


Ie;



If

en las que R^8 es H o $-CH_3$;y



Ik.

Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Y^1 es CR^b e Y^3 es NR^a.

Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Y^1 es N e Y^3 es $C(R^b)_2$.

Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Y^2 es $-(CH_2)-$.

Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Y^2 es $-(CH_2CH_2)-$.

Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que R^c es H.

Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Cy es arildiilo C_6–C_{20}, arildiilo C_6–C_{20} es fenildiilo y fenildiilo está sustituido por uno o más F.

Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que R^1 y R^2 son H.

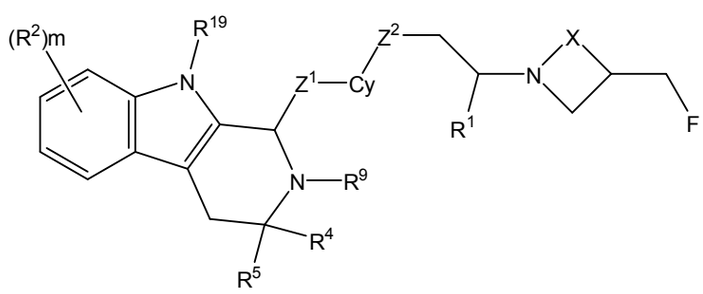
Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que R^3 es H y R^4 es $-CH_3$.

Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que R^5 es fluoralquilo C_1–C_6.

Las formas ilustrativas de ejecución de compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que m es 0.

La presente invención proporciona también compuestos tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-ilo de la fórmula XI, incluida la fórmula XIa y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y/o trastornos modulados por el receptor de estrógenos alfa (ERa).

En algunas formas de ejecución, un compuesto de la invención tiene la siguiente estructura de la fórmula (XI):



fórmula (XI);

en la que:

Z^1 y Z^2 se eligen con independencia entre -O-, $-(CH_2)-$, -C(O)- y un enlace;

Cy es arilo C_6-C_{20}, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20};

X es $-(CH_2)-$ o $-(CH_2CH_2)-$;

R^1 se elige entre H, F, Cl, -CN, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(CF_3)OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ y $-C(O)N(CH_3)_2$;

cada R^2 se elige con independencia entre halógeno, -CN, -OR^{10}, -$NR^{13}R^{14}$, alquilo C_1-C_6, carbociclilo C_3-C_8, -alquil C_1-C_6-OH, -carbociclil C_3-C_8-OH, -O-alquil C_2-C_6-OH, fluoralquilo C_1-C_6, fluorcarbociclilo C_3-C_8, -C(=O)OR^{12}, -NHC(=O)R^{11}, -C(=O)NHR^{12}, -SO_2R^{11}, -$NHSO_2R^{11}$ y -SO_2NHR^{12};

R^4 y R^5 se eligen en cada caso con independencia entre alquilo C_1-C_6, carbociclilo C_3-C_8, -alquil C_1-C_6-OH, -carbociclil C_3-C_8-OH, fluoralquilo C_1-C_6, fluorcarbociclilo C_3-C_8, -C(=O)OR^{12};

R^9 se elige con independencia entre alquilo C_1-C_6, carbociclilo C_3-C_8, -alquil C_1-C_6-OH, carbociclil C_3-C_8-OH, fluoralquilo C_1-C_6, fluorcarbociclilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo C_1-C_{10};

R^{19} se elige con independencia entre H, alquilo C_1-C_6, carbociclilo C_3-C_8, -alquil C_1-C_6-OH, carbociclil C_3-C_8-OH, fluoralquilo C_1-C_6, fluorcarbociclilo C_3-C_8, -C(=O)OR^{12}, -C(=O)NHR^{12}, -SO_2R^{11}, -$NHSO_2R^{11}$, -SO_2NHR^{12}, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo C_1-C_{10};

cada R^{10} se elige con independencia entre H, alquilo C_1-C_4 y fluoralquilo C_1-C_4;

cada R^{11} se elige con independencia entre alquilo C_1-C_4 y fluoralquilo C_1-C_4;

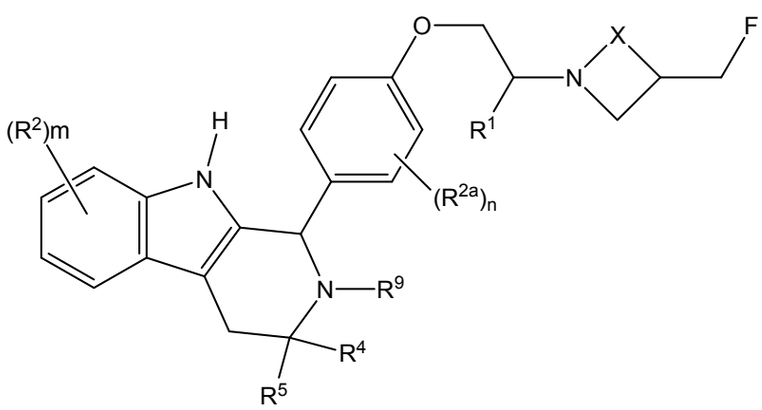
cada R^{12} se elige con independencia entre H, alquilo C_1-C_4 y fluoralquilo C_1-C_4;

cada R^{13} y cada R^{14} se eligen con independencia entre H y alquilo C_1-C_4; y

m es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de los mismos.

En algunas formas de ejecución, el compuesto de la fórmula (XI) tiene la estructura de la fórmula (XIa):



fórmula (XIa);

en la que R^{2a} es con independencia H o F, n es 0, 1 ó 2 y R^4 y R^5 son con independencia H o metilo.

En algunas formas de ejecución hay un compuesto de la fórmula (XI), en la que Z^1 es un enlace. En algunas formas de ejecución hay un compuesto de la fórmula (XI), en la que Z^1 es -O-. En algunas formas de ejecución hay un compuesto de la fórmula (XI), en la que Z^1 es -(CH_2)-. En algunas formas de ejecución hay un compuesto de la fórmula (XI), en la que Z^1 es -C(O)-. En algunas formas de ejecución hay un compuesto de la fórmula (XI), en la que Z^2 es un enlace. En algunas formas

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

En algunas formas de ejecución hay un compuesto de la 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. En algunas formas de ejecución hay un compuesto de la 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. En algunas formas de ejecución hay un compuesto de la 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

Las eficacias relativas de los compuestos de la fórmula I como inhibidores de la actividad enzimática (o de otra actividad biológica) pueden establecerse determinando las concentraciones, en las que cada compuesto inhibe la actividad en un grado predefinido y después comparando los resultados. Por lo general, la determinación preferida es la de la concentración que inhibe en un 50% de la

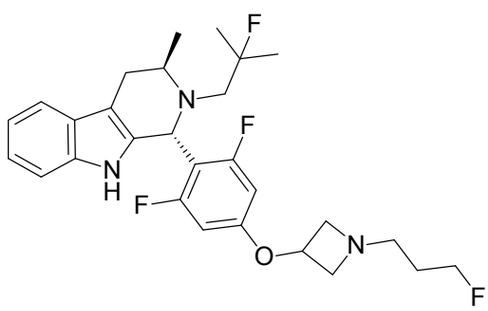
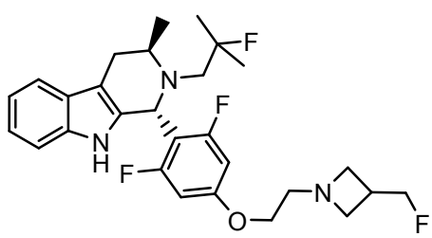
actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora del 50% o "IC_{50}". La determinación de los valores de IC_{50} puede llevarse a cabo aplicando técnicas convencionales ya conocidas en biología. En general, un valor IC_{50} puede determinarse midiendo la actividad de una enzima determinada en presencia de un abanico de concentraciones del inhibidor objeto del estudio. Después se traza una gráfica con los valores de la actividad enzimática obtenidos por vía experimental frente a las concentraciones de inhibidor empleadas. La concentración del inhibidor que presenta una actividad enzimática del 50% (referida a la actividad en ausencia de inhibidor) se toma como el valor IC_{50}. De igual manera pueden definirse otras concentraciones de inhibidor realizando las determinaciones apropiadas de actividad. Por ejemplo, en algunas situaciones puede ser deseable establecer la concentración inhibidora en el 90%, es decir, IC_{90}, etc.

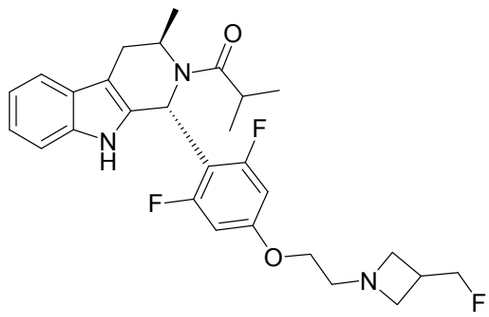
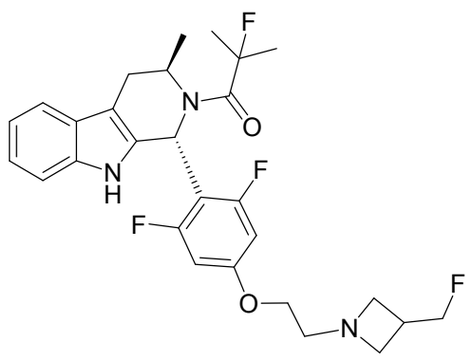
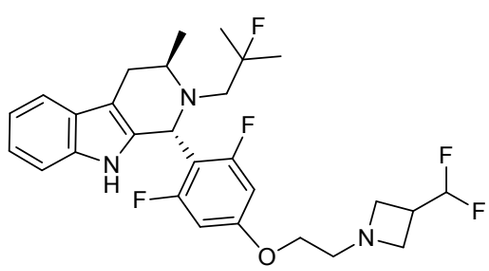
La proliferación celular, citotoxicidad y la viabilidad celular de los compuestos de la fórmula I puede medirse realizando el ensayo llamado CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega Corp.). El ensayo CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay es un método homogéneo de determinación del número de células viables de un cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas. El ensayo CellTiter-Glo® se ha diseñado para emplearse en formatos multihoyo, lo cual lo convierte en ideal para exploraciones automatizadas de alta productividad (HTS), para ensayos de proliferación y citotoxicidad celulares. Este procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir el reactivo individual (reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células del cultivo en un medio suplementado con suero. No se requieren pasos de lavado de las células, la remoción del medio y el pipeteo múltiple. El sistema puede detectar en 10 minutos hasta 15 células por hoyo en un formato de 384 hoyos después de añadir el reactivo y agitar.

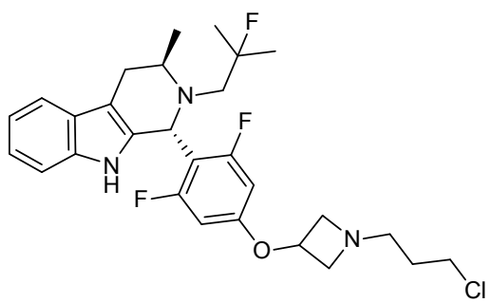
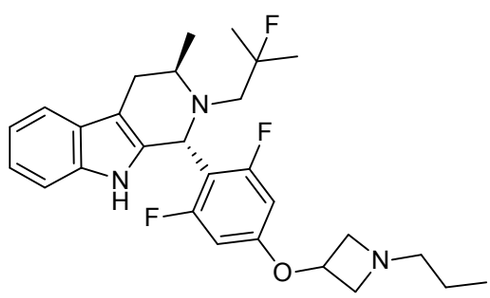
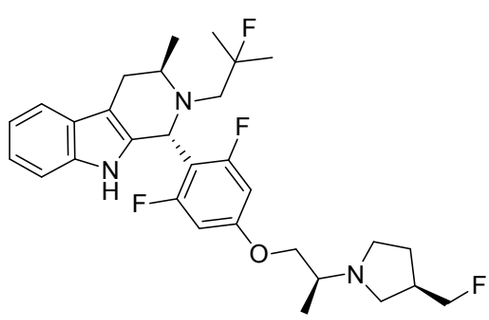
Se obtienen todos los compuestos ilustrativos de la fórmula I de las tablas 1 y 2 y se caracterizan por CL-EM $[M+H]^+$ (cromatografía de líquidos + espectroscopía de masas) con detección del ion original. Se ensayan todos los compuestos ilustrativos de la fórmula I de las tablas 1 y 2 para determinar su unión al ERa (receptor de estrógenos alfa) y su actividad biológica con arreglo a los ensayos, protocolos y procedimientos de los ejemplos 901-907. Los valores del ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%) de la tabla 1 se obtienen realizando el ensayo del ejemplo 901 de degradación con generación de imágenes de fluorescencia de alto contenido de células ERa del cáncer de mama. Los valores EC_{50} (μM) del ER-alfa MCF7 HCS de las tablas 1 y 2 se miden realizando los ensayos de proliferación celular "in vitro" descritos en los ejemplos 902 y 903. Los ensayos de peso húmedo de útero de rata

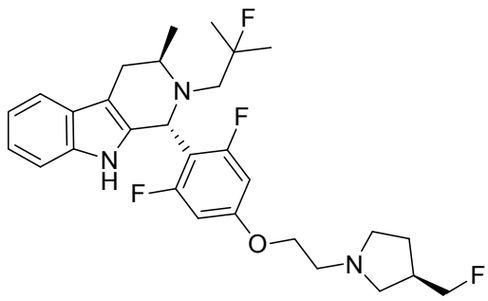
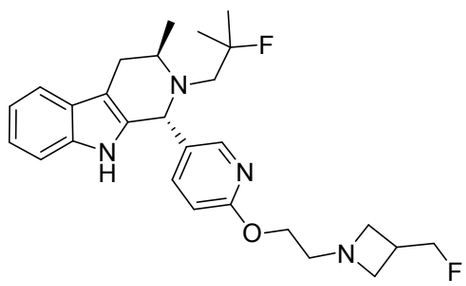
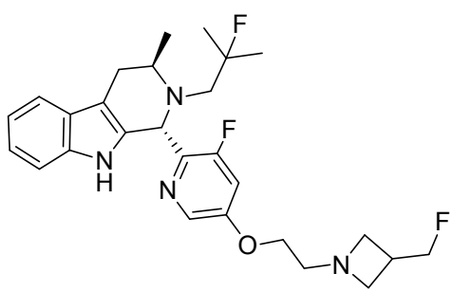
de los ejemplos 906 y 907 permite una determinación rápida de la actividad del compuesto antagonista en un tejido que responde al ER (útero de rata inmadura) cuando se halla en competición con el ligando estradiol ER nativo, es decir, en modo antagonista (Ashby, J. y col., Regulatory toxicology and pharmacology (RTP) 25 (3), 226-31, 1997). Los compuestos ilustrativos de la fórmula I de las tablas 1 y 2 tienen las estructuras, nombres correspondientes (ChemBioDraw, versión 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) y actividad biológica siguientes. Cuando un compuesto de la fórmula I o un compuesto intermedio llevan asociado más de un nombre, entonces la estructura química se tomará como base para definir el compuesto.

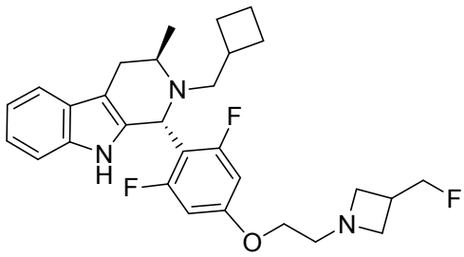
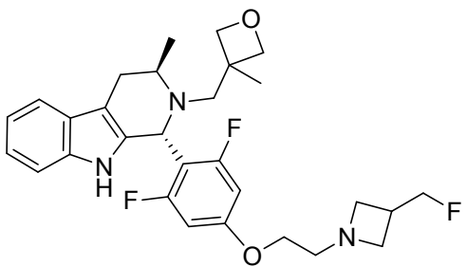
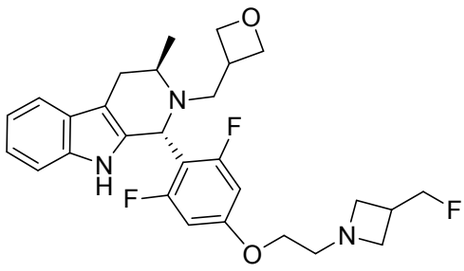
Tabla 1

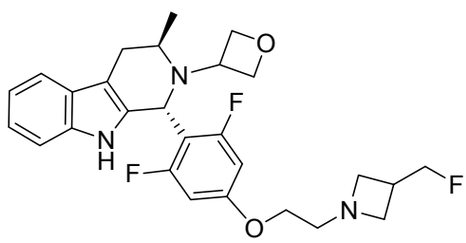
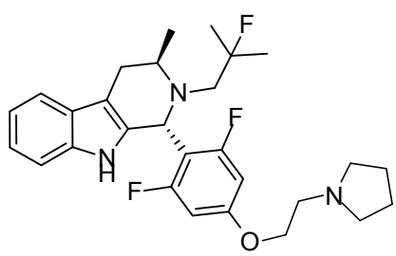
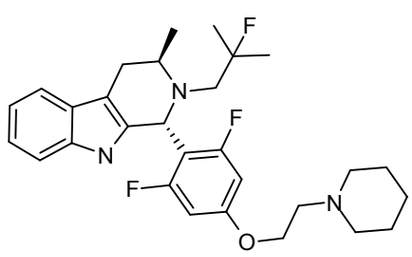
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%)
101		(1R,3R)-1-(2,6-di-fluor-4-((1-(3-fluor-propil)azetidin-3-il)-oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000049	-100
102		(1R,3R)-1-(2,6-di-fluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000014	-98,9%

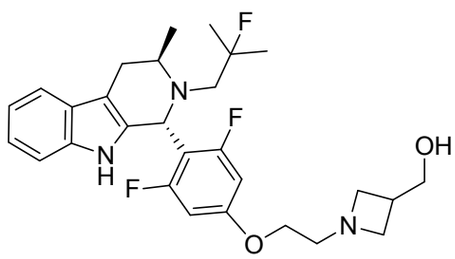
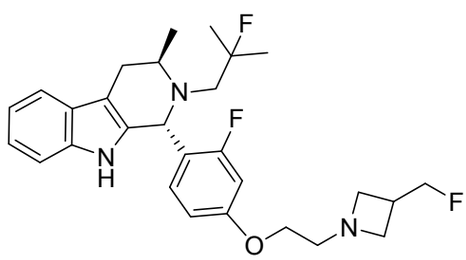
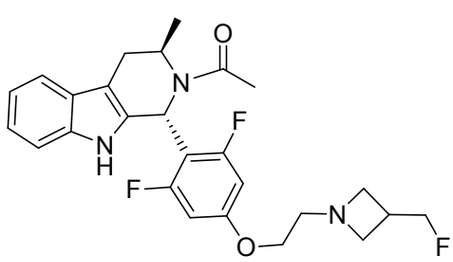
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%)
103		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-metil-propan-1-ona	0,00011	-91,8%
104		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ona	0,000043	-95,4%
105		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(difluormetil)azetidin-1-il)etoxi)-2,6-difluor-fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000027	-94%

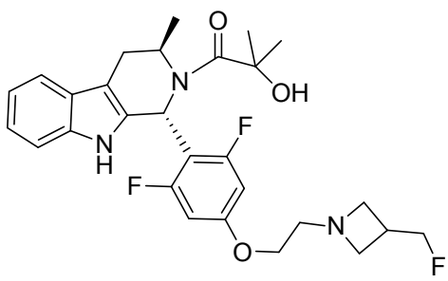
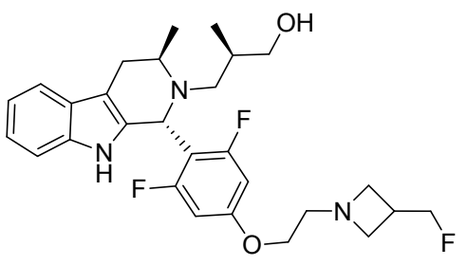
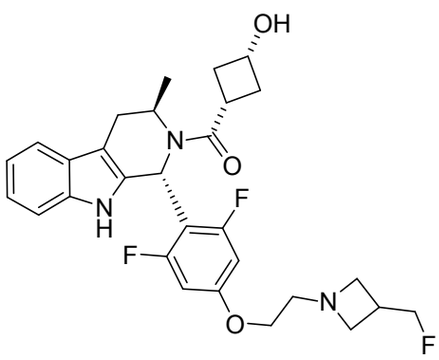
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%)
106		(1R,3R)-1-(4-((1-(3-cloropropil)azetidin-3-il)oxi)-2,6-difluor-fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000142	-90,4%
107		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-propil-azetidin-3-il)oxi)-fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000024	-97,6%
108		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((S)-2-((R)-3-(fluormetil)pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00011	-79,3%

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%)
109		(1R,3R)-1-(2,6-di-fluor-4-(2-((R)-3-(fluormetil)pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000050	-86,5%
110				
111		(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-1-(6-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-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-fluor-2-metilpropil)-1-(3-fluor-5-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)piridin-2-il)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000092	-93,9

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%)
113		(1R,3R)-2-(ciclobutil-metil)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido-[3,4-b]indol	0,00618	-94,8
114		(1R,3R)-1-(2,6-di-fluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-2-((3-metiloxetan-3-il)-metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000715	-97,8
115		(1R,3R)-1-(2,6-di-fluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-2-(oxetan-3-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0231	-95,5

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%)
116		(1R,3R)-1-(2,6-di-fluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)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-di-fluor-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000171	-71,7
118		(1R,3R)-1-(2,6-di-fluor-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000488	-72,2

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%)
119		(1-(2-(3,5-difluor-4-((1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etil)azetidin-3-il)metanol	0,00198	-71,3
120		(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-1-(2-fluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-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-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)etanona	0,008	-91

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%)
122		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-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-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-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-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido-[3,4-b]indol-2(9H)-il)((1s,3S)-3-hidroxi-ciclobutil)metanona	0,135	-75

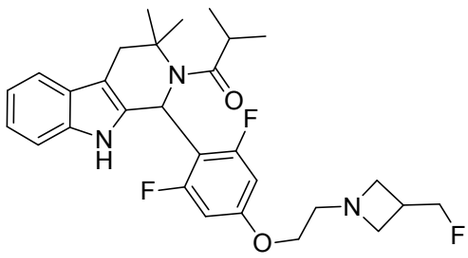
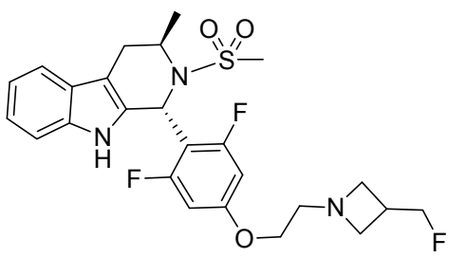
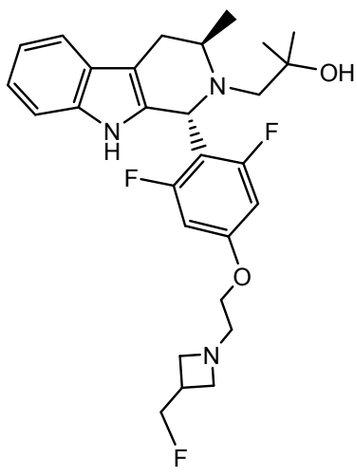
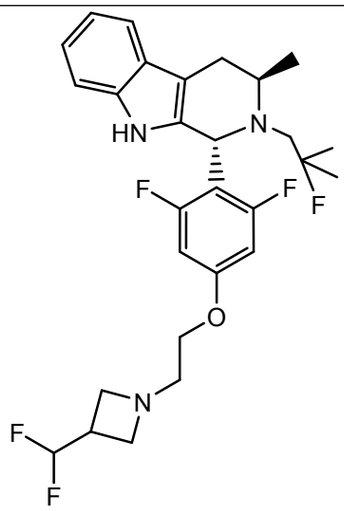
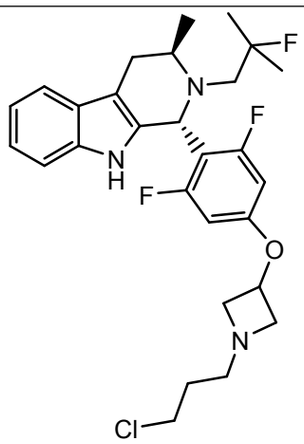
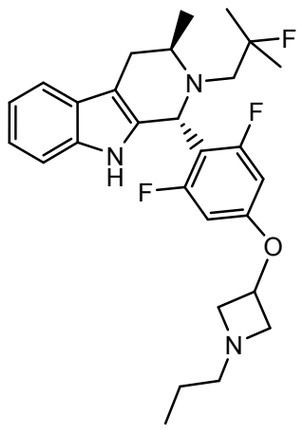
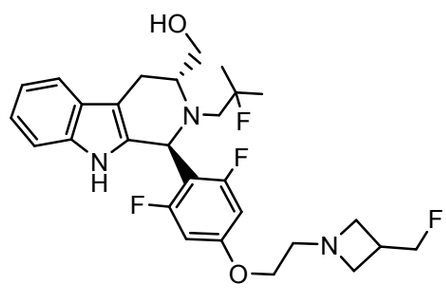
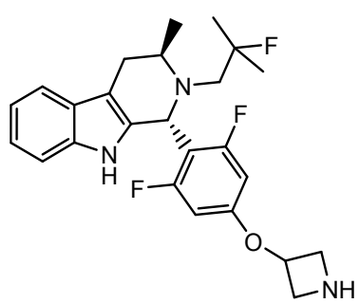
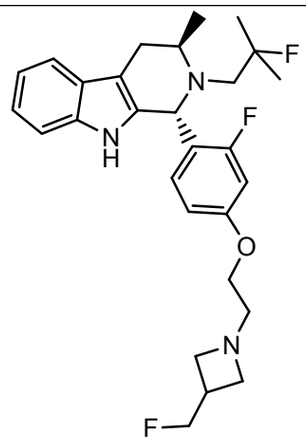
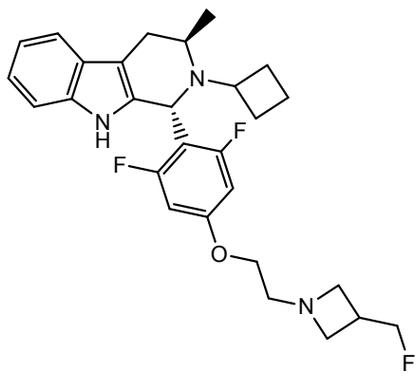
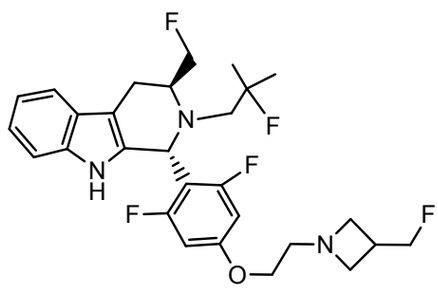
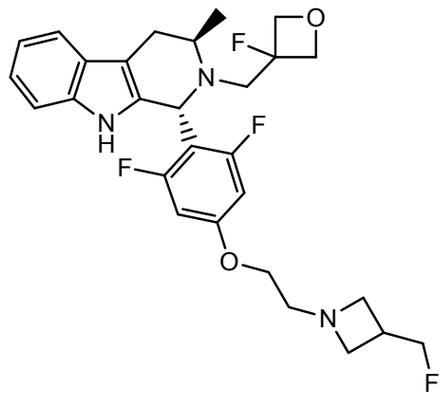
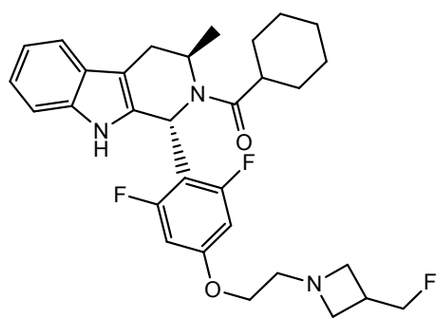
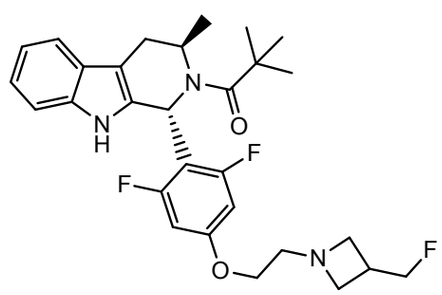
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%)
125		1-(1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-metilpropan-1-ona	0,0744	-90
126		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000469	-94,4

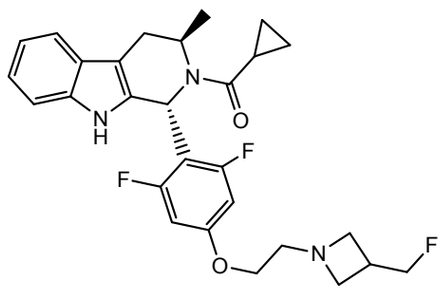
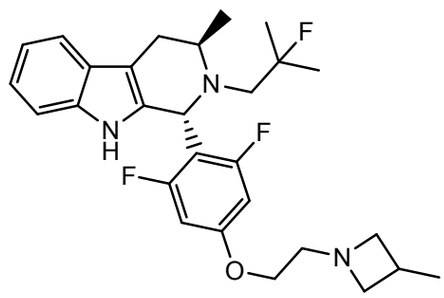
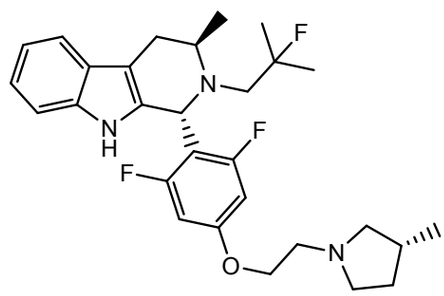
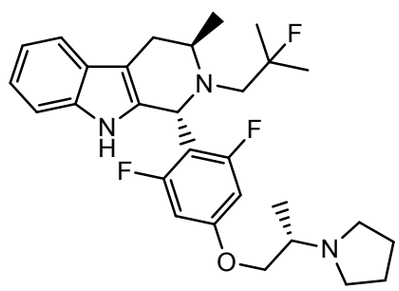
Tabla 2

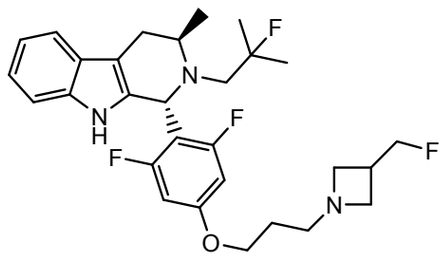
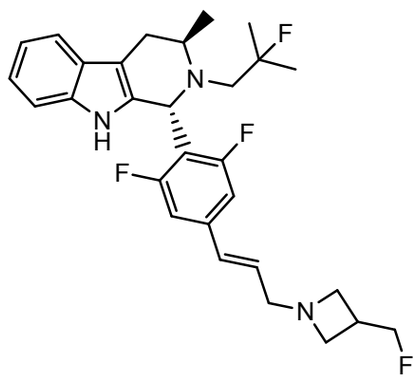
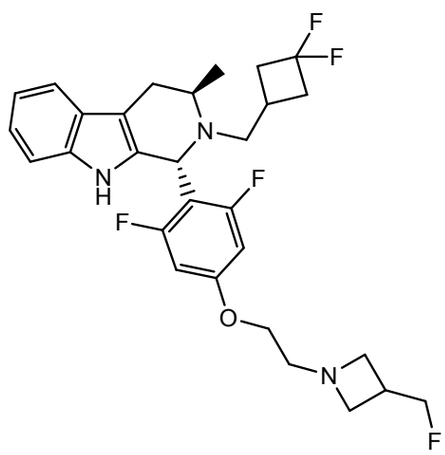
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
127		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol	0,000641	502,6
128		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(difluormetil)azetidin-1-il]etoxi]-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indol	0,000064	522,3
129		(1R,3R)-1-[4-[1-(3-cloropropil)azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indol	0,00017	522,2

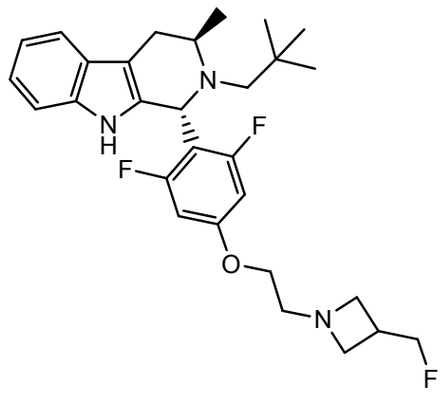
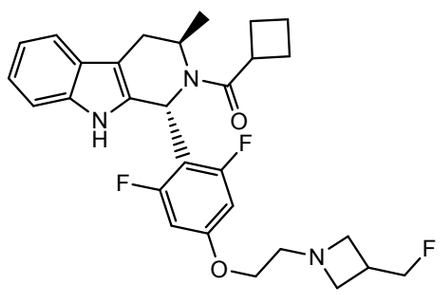
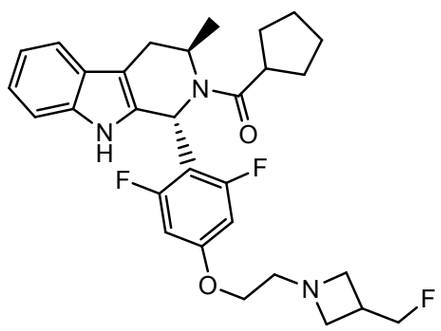
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
130		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-(1-propilazetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,0000504	486,3
131		((1S,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)metanol	0,000146	520,3
132		(1R,3R)-1-[4-(azetidin-3-iloxi)-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,00031	444,2

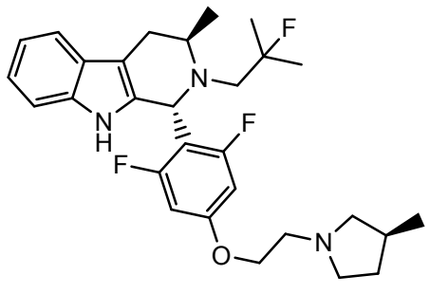
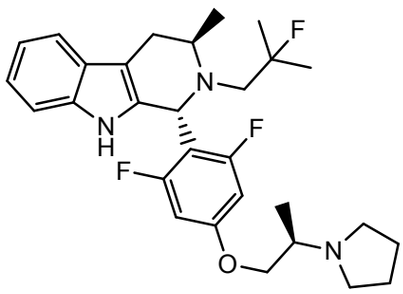
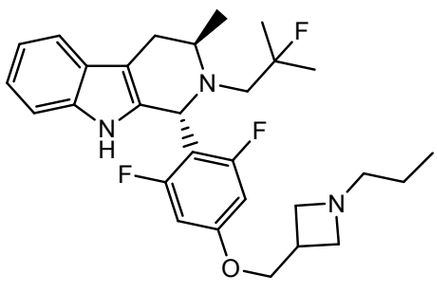
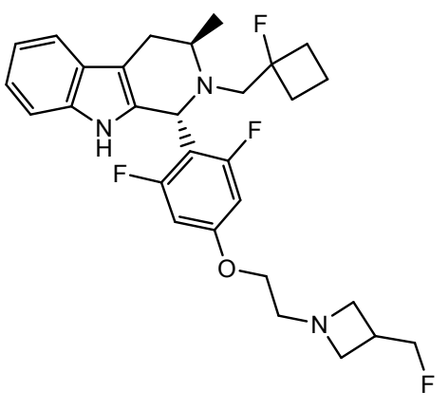
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
133		(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-1-(2-fluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0000562	486,3
134		(1R,3R)-2-ciclobutil-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000542	484,3
135		(1R,3S)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-(fluormetil)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,0000973	522,3

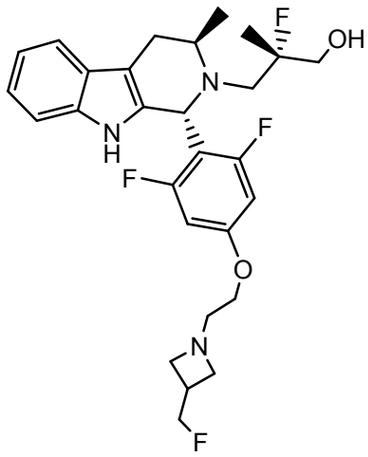
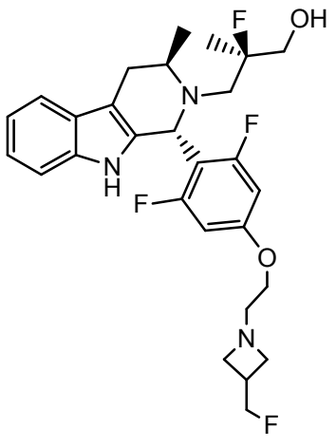
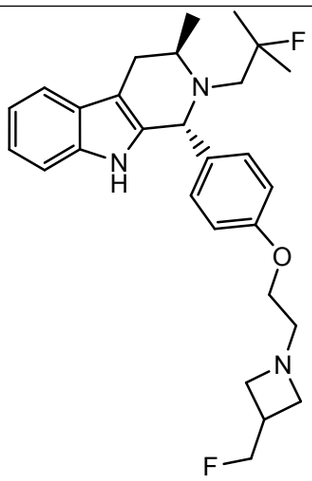
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
136		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-[(3-fluorxetan-3-il)metil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000114	518,3
137		ciclohexil((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)metanona	0,028	540,4
138		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	0,000491	514,3

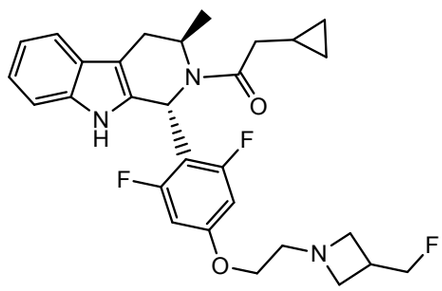
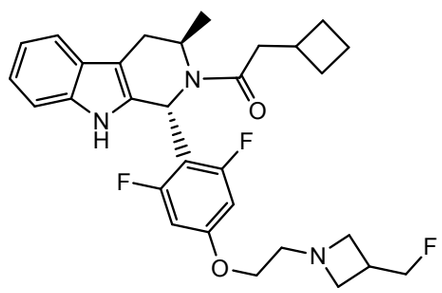
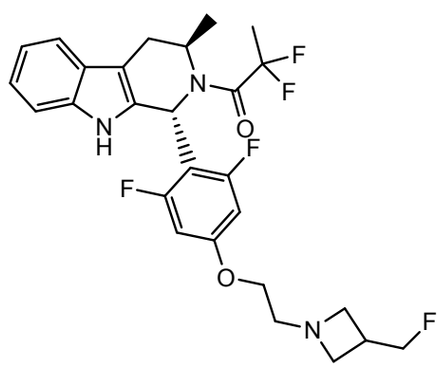
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
139		ciclopropil((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)metanona	0,00248	498,2
140		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-(3-metilazetidin-1-il)-etoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,00013	486,4
141		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluor-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-difluor-4-[(2S)-2-pirrolidin-1-il-propoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000090	500,3

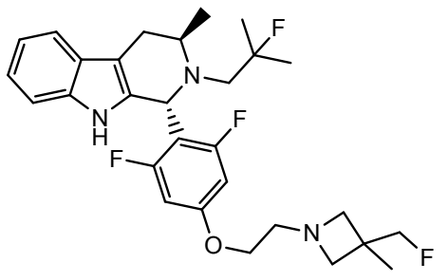
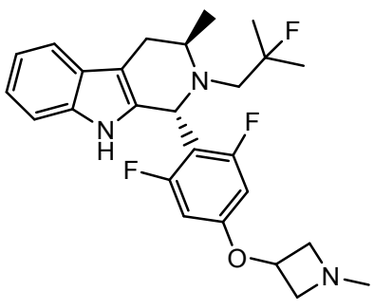
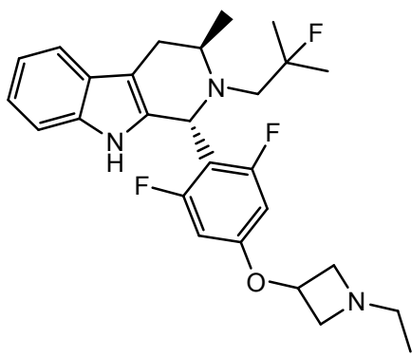
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
143		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[3-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]propoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000078	518,4
144		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[(E)-3-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]prop-1-enil]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000144	500,1
146		(1R,3R)-2-[(3,3-difluor-ciclobutil)metil]-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etoxi]-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,01	534,3

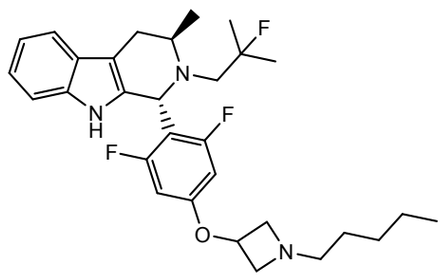
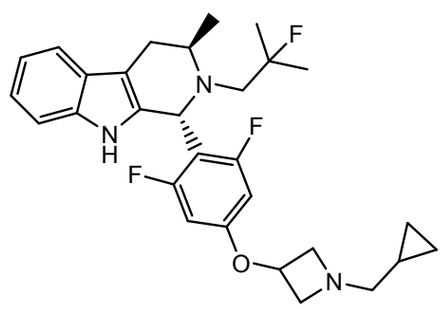
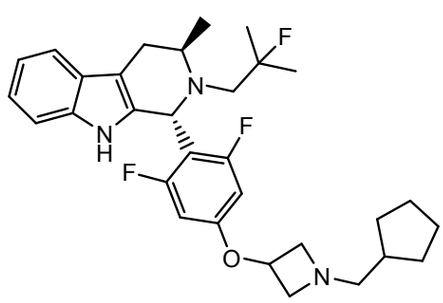
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
147		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2,2-dimetilpropil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000698	500,3
148		ciclobutil-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etoxi]-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-2-il]metanona	0,00147	512,3
149		ciclopentil-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-metanona	0,00216	526,4

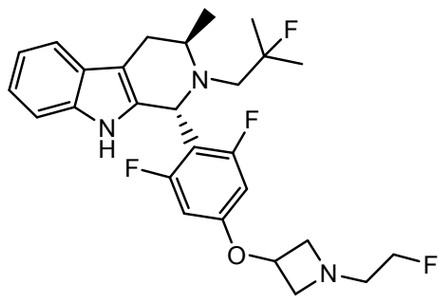
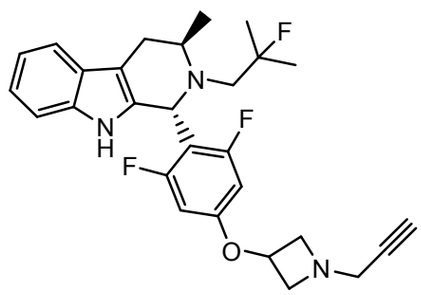
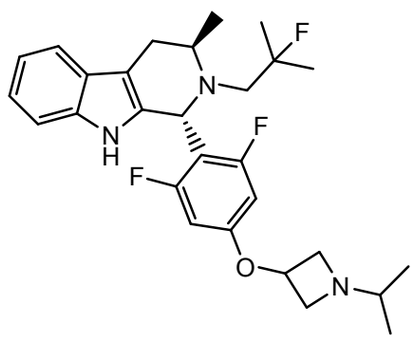
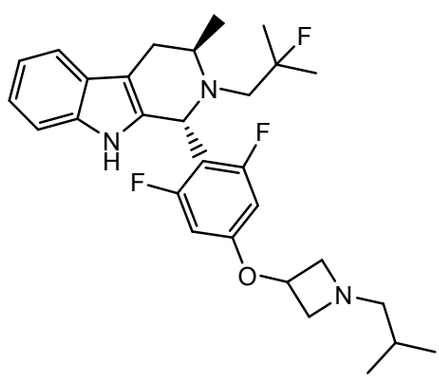
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
150		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000483	500,2
151		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[(2R)-2-pirrolidin-1-il-propoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000156	500,1
152		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[(1-propilazetidin-3-il)-metoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000362	500,3
153		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-[(1-fluorciclobutil)metil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000221	516,3

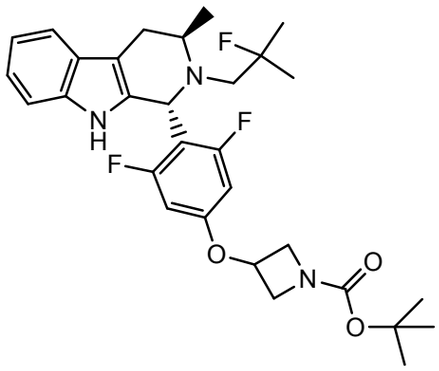
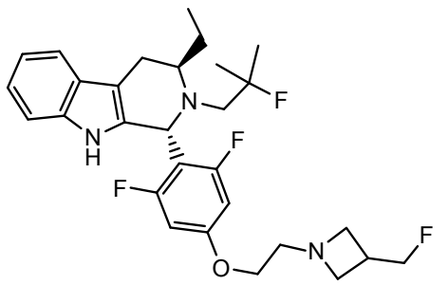
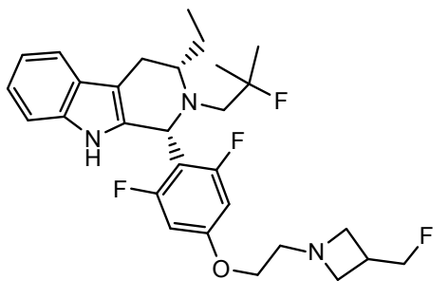
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
154		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,0000333	520,3
155		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etoxi]-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-2-il]-2-fluor-2-metil-propan-1-ol	0,0000799	520,3
156		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etoxi]-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,000335	468,3

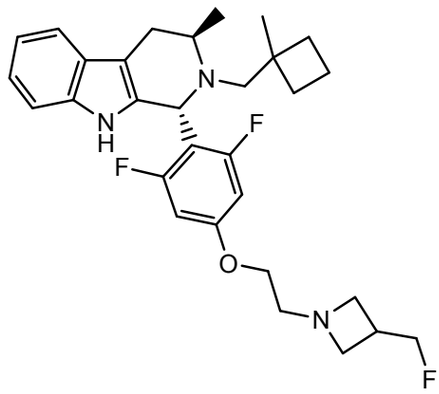
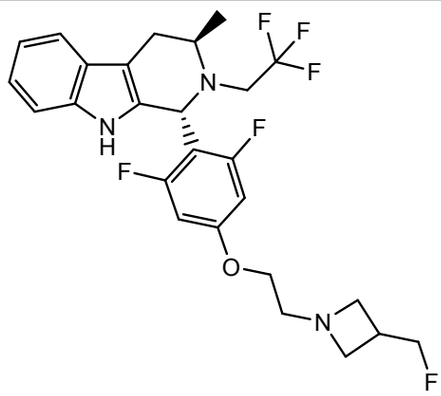
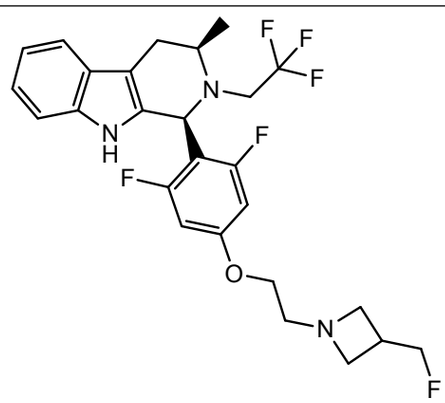
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
157		2-ciclopropil-1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]etanona	0,005	512,4
158		2-ciclobutil-1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-etanona	0,01	526,4
159		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluor-propan-1-ona	0,000147	522,3

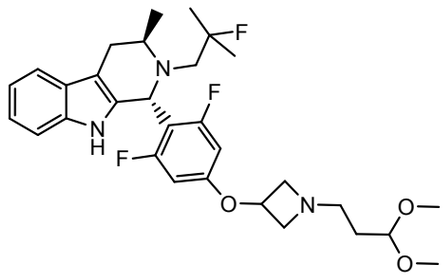
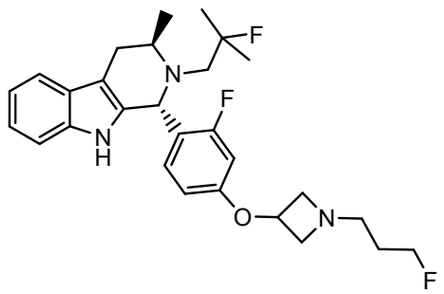
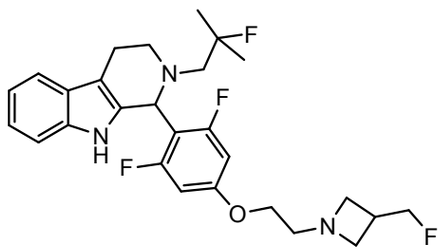
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
160		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-3-metil-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000285	518,4
161		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-(1-metilazetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,0000413	458,3
162		(1R,3R)-1-[4-(1-etil-azetidin-3-il)oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,0000528	472,2

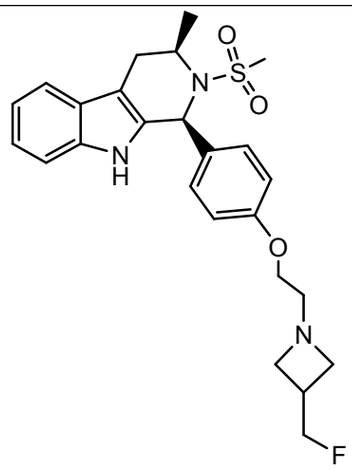
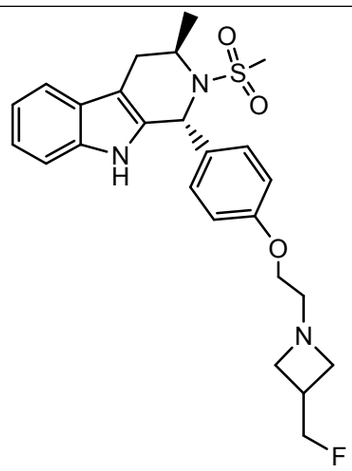
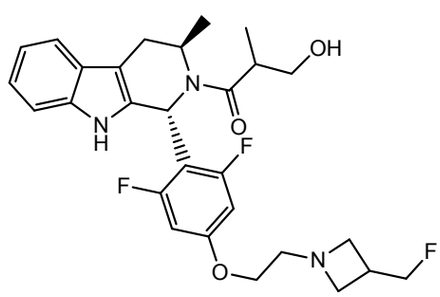
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
163		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-(1-pentilazetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiridо[3,4-b]-indol	0,000457	513,9
164		(1R,3R)-1-[4-[1-(ciclo-propilmetil)azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000216	498,4
165		(1R,3R)-1-[4-[1-(ciclo-pentilmetil)azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,002	526,5

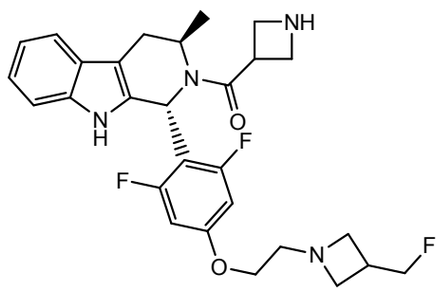
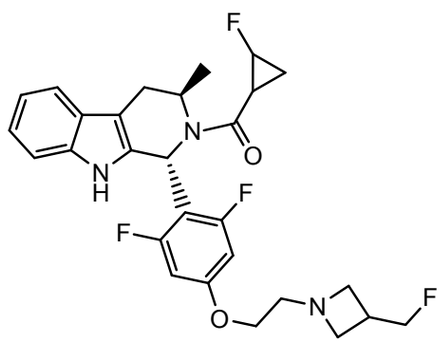
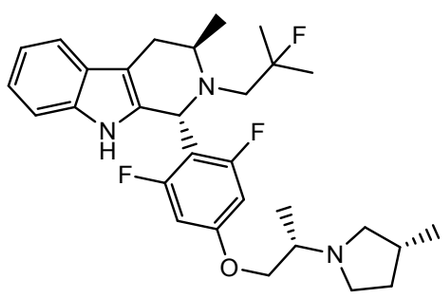
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
166		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(2-fluoretil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000175	490,4
167		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-(1-prop-2-inilazetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000083	482,3
168		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-(1-isopropilazetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000122	486,4
169		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-(1-isobutilazetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,000409	400,3

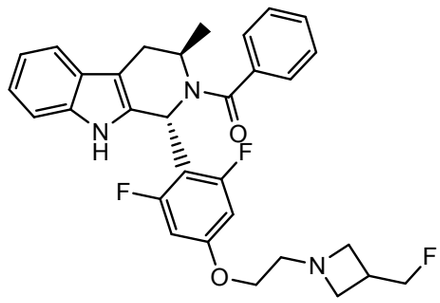
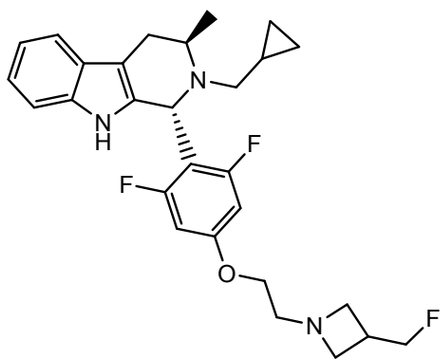
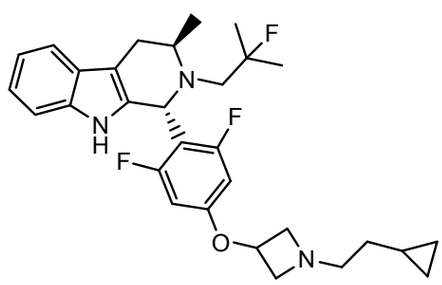
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
170		3-[3,5-difluor-4-[(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il]fenoxi]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo	0,001	544,3
171		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-etil-2-(2-fluor-2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000471	518,3
172		(1R,3S)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-etil-2-(2-fluor-2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,017	518,3

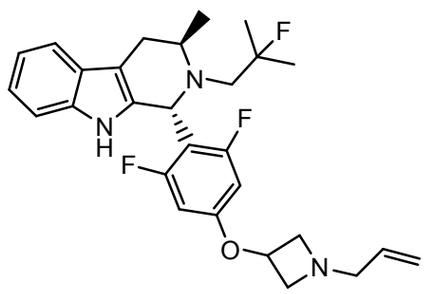
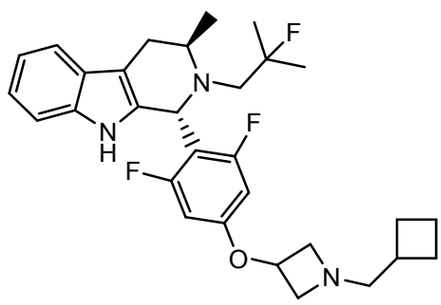
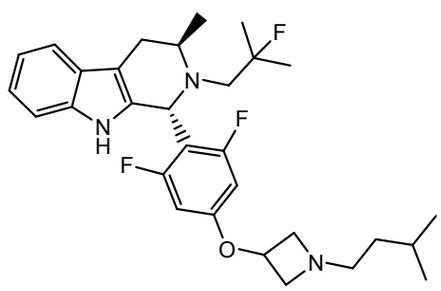
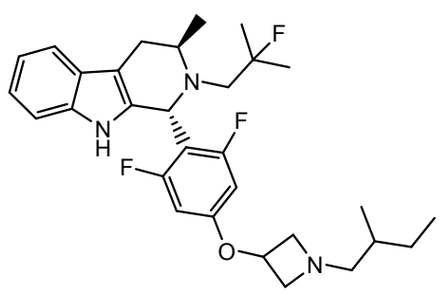
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
173		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-[(1-metilciclobutil)metil]-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,001	512,3
174		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,3,4,9-tetrahidropiridо[3,4-b]-indol	0,000285	512,2
175		(1S,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,3,4,9-tetrahidropiridо[3,4-b]-indol	0,014	512,2

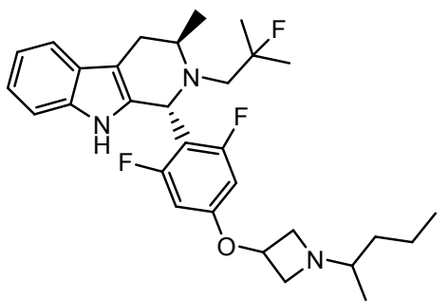
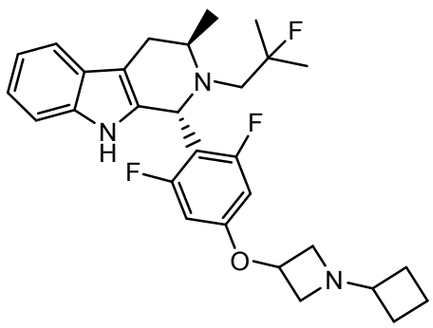
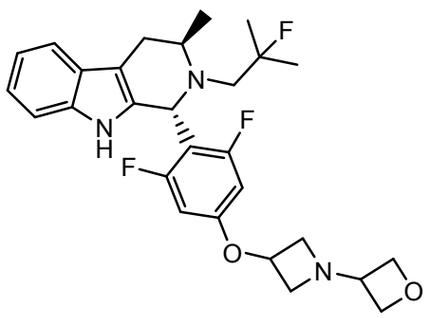
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
176		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-dimetoxipropil)azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000031	546,3
177		(1R,3R)-1-[2-fluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]-oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000164	486,3
178		1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]-etoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,0005	490,2

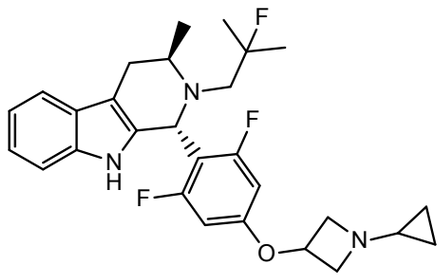
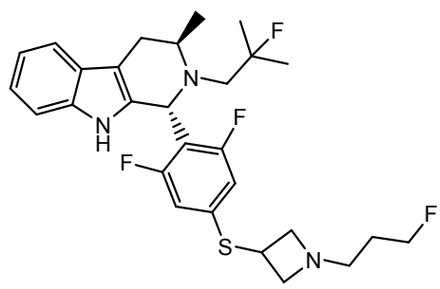
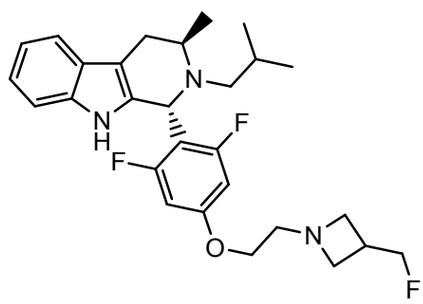
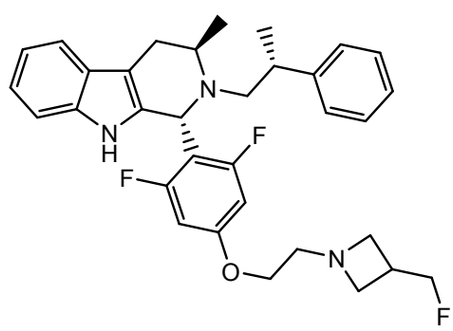
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
179		(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,013	472,2
180		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000222	472,2
181		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-3-hidroxi-2-metil-propan-1-ona	0,004	516,2

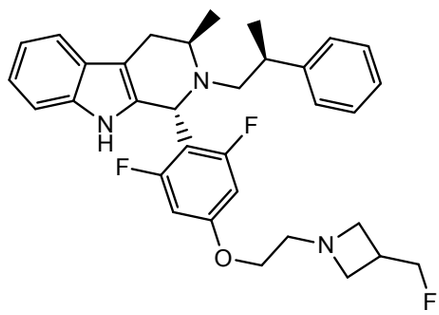
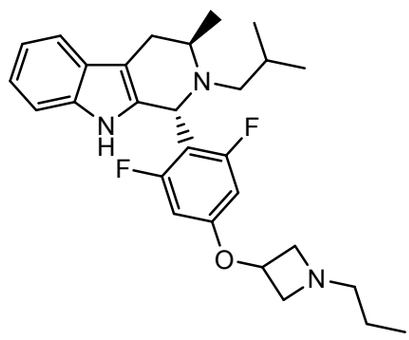
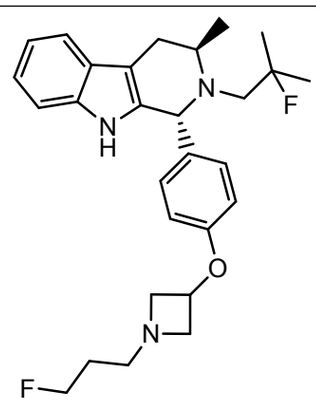
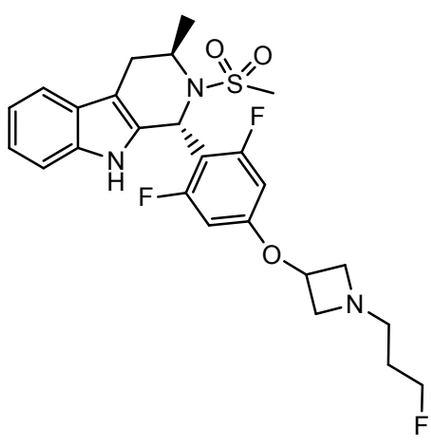
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
182		azetidin-3-il-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-metanona	>0,1	513,3
183		((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)(2-fluor-ciclopropil)metanona	0,004	516,3
184		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[(2S)-2-[(3R)-3-metil-pirrolidin-1-il]propoxi]-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,000494	514,4

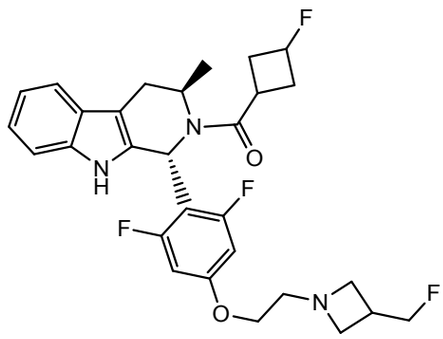
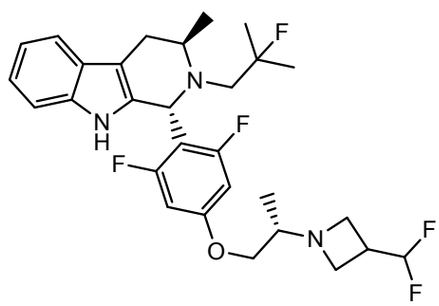
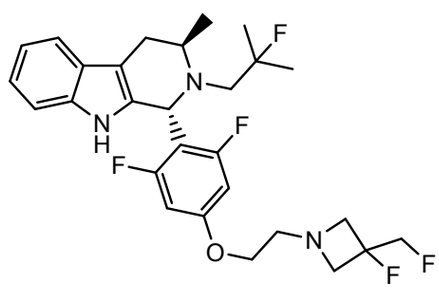
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
185		[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-fenil-metanona	0,014	534,2
186		(1R,3R)-2-(ciclopropil-metil)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,002	484,4
187		(1R,3R)-1-[4-[1-(2-ciclo-propiletil)azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,001	512,4

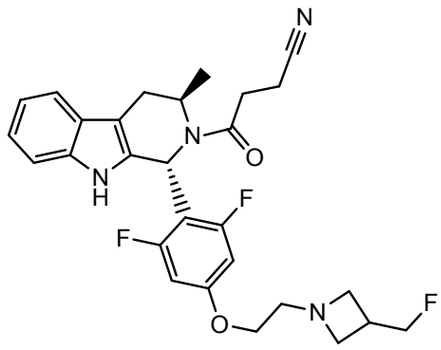
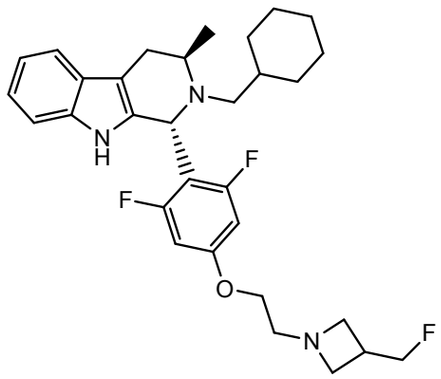
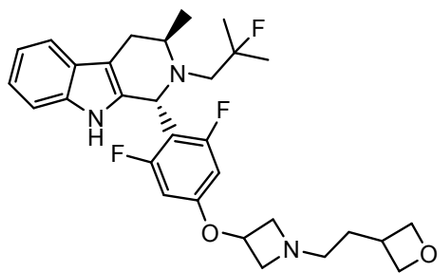
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
188		(1R,3R)-1-[4-(1-alil-azetidin-3-il)oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000128	484,3
189		(1R,3R)-1-[4-[1-(ciclo-butilmetil)azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,001	512,3
190		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-(1-isopentilazetidin-3-il)oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,002	514,3
191		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(2-metilbutil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000267	514,3

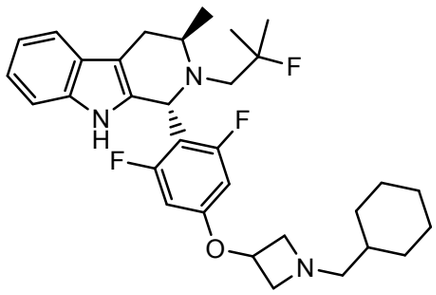
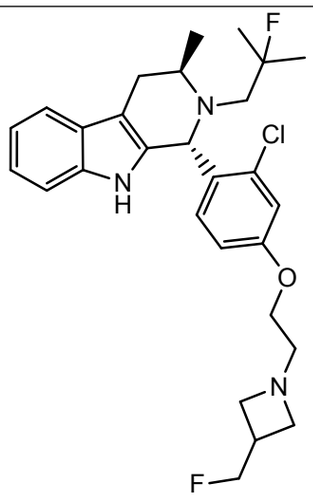
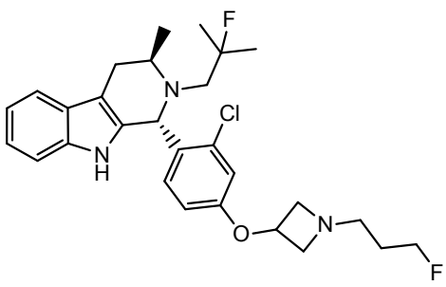
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
192		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(pentan-2-il)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,001	514,3
193		(1R,3R)-1-[4-(1-ciclo-butilazetidin-3-il)oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000484	498,3
194		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000077	500,2

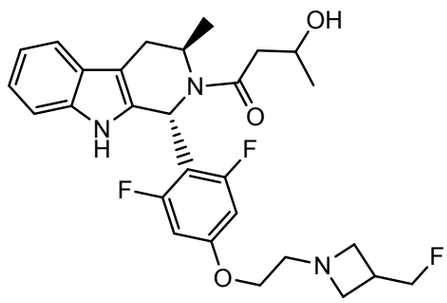
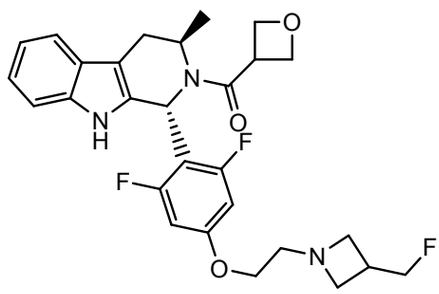
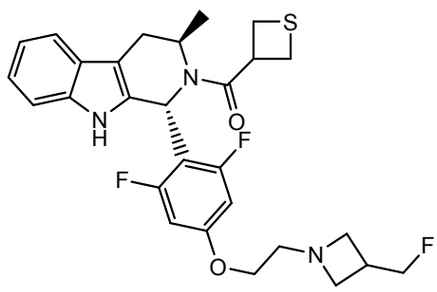
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
195		(1R,3R)-1-[4-(1-ciclo-propilazetidin-3-il)oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000165	484,3
196		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]sulfanil-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000271	520,3
197		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-isobutil-3-metil-1,3,4,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indol	0,001	486,2
198		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2-((R)-2-fenilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,002	548,1

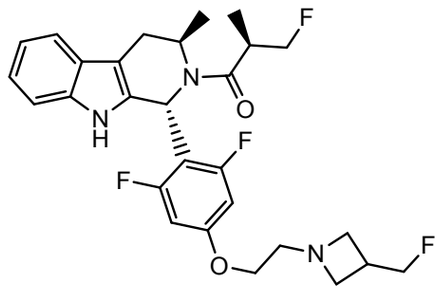
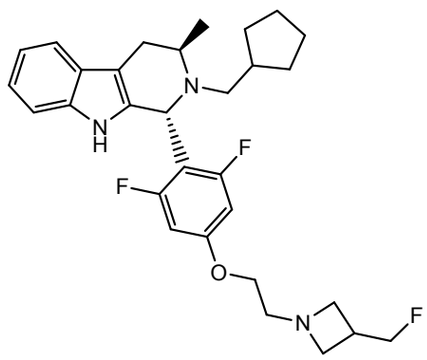
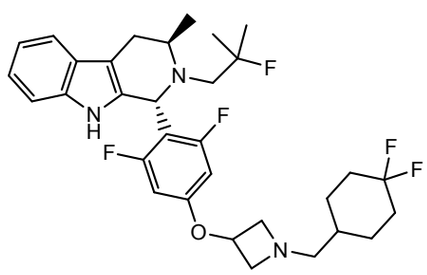
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
199		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2-((S)-2-fenilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00232	548,3
200		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-(1-propilazetidin-3-il)oxi-fenil]-2-isobutil-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000408	468,3
201		(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-1-[4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxifenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,000315	
202		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,0001	508,2

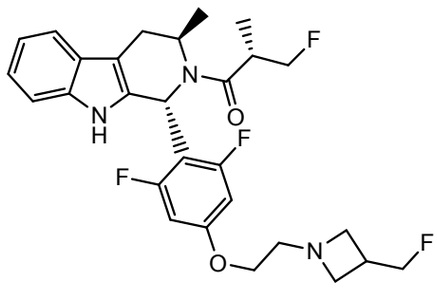
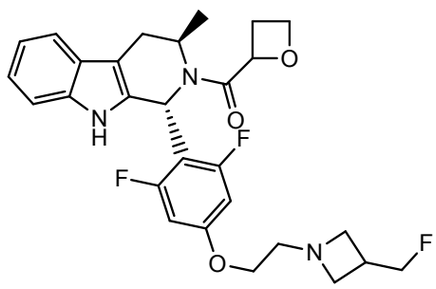
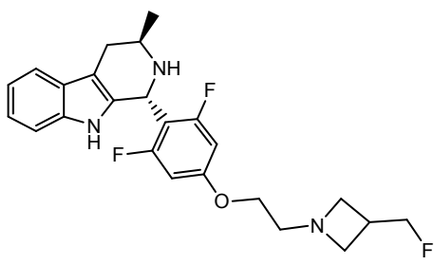
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
203		[1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-2-il]-(3-fluorciclobutil)metanona	0,004	530,4
204		(1R,3R)-1-[4-[(2S)-2-[3-(difluormetil)azetidin-1-il]propoxi]-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol	0,000371	536,4
205		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-fluor-3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000375	522,1

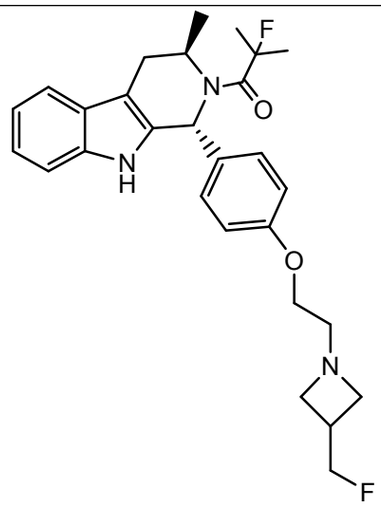
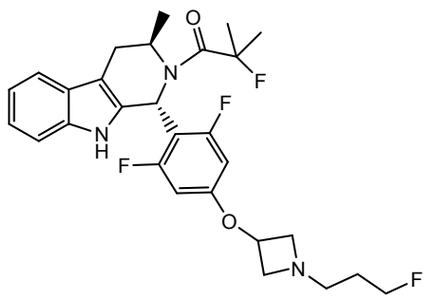
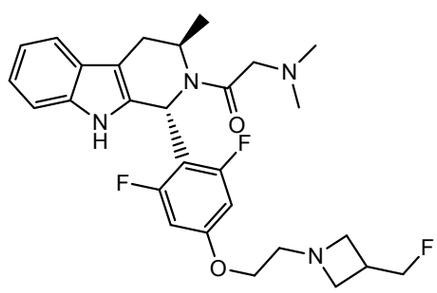
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
206		4-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-4-oxo-butanonitrilo	0,031	511,3
207		(1R,3R)-2-(ciclohexil-metil)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,013	526,4
208		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-[2-(oxetan-3-il)etil]-azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000066	528,3

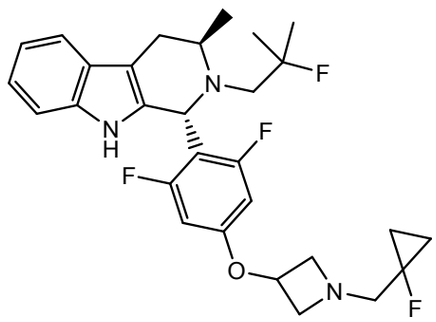
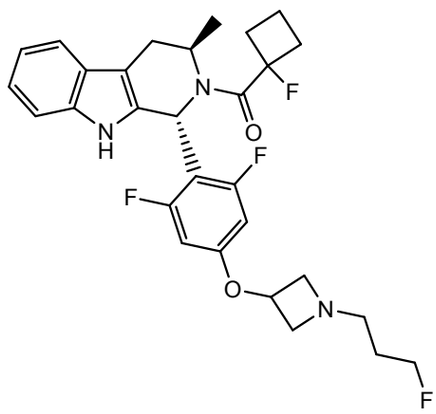
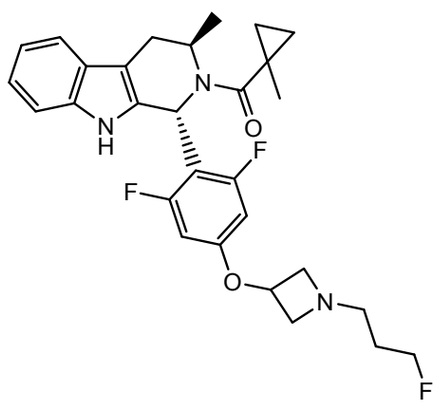
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
209		(1R,3R)-1-[4-[1-(ciclo-hexilmetil)azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,008	540,3
210		(1R,3R)-1-[2-cloro-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,0001	503,2
211		(1R,3R)-1-[2-cloro-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,0002	503,2

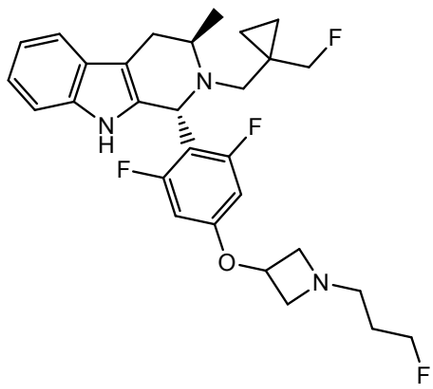
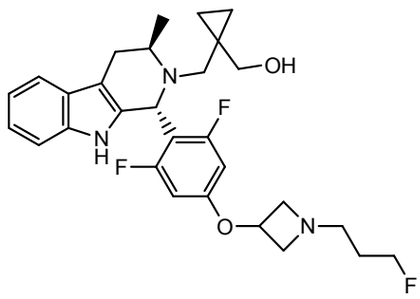
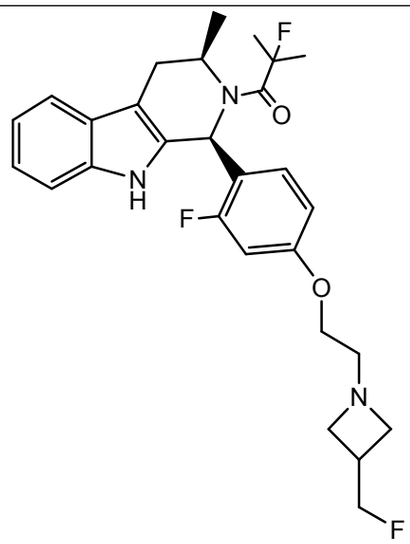
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
212		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-3-hidroxibutan-1-ona	0,001	538,2
213		[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-(oxetan-3-il)metanona	0,004	514,2
214		[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-(tietan-3-il)metanona	0,004	530,2

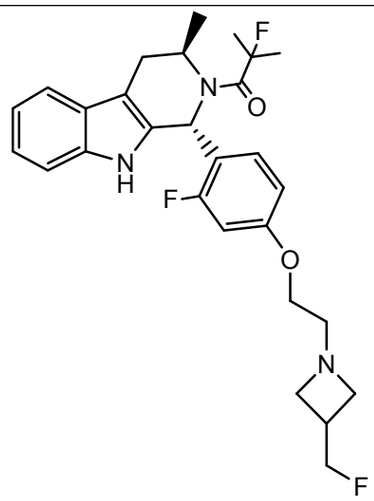
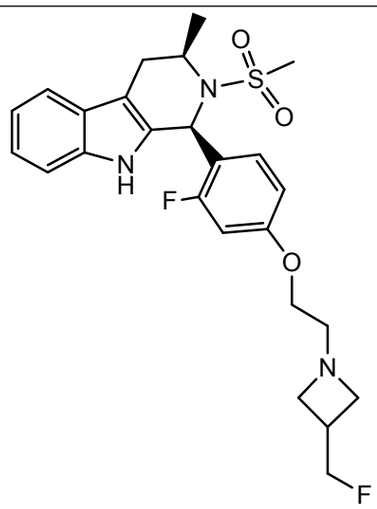
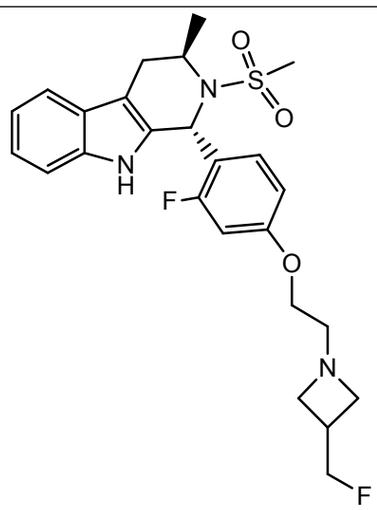
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
215		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-3-fluor-2-metilpropan-1-ona	0,000335	518,3
216		(1R,3R)-2-(ciclopentil-metil)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,001	512,4
217		(1R,3R)-1-[4-[1-[(4,4-difluorciclohexil)metil]azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,002	576,3

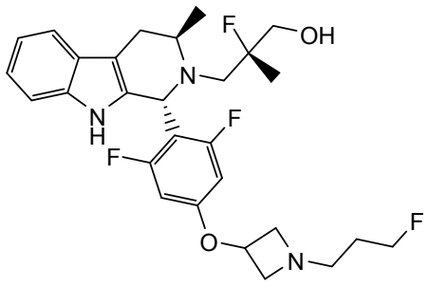
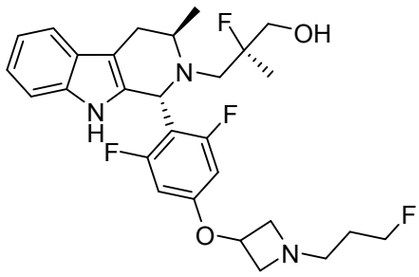
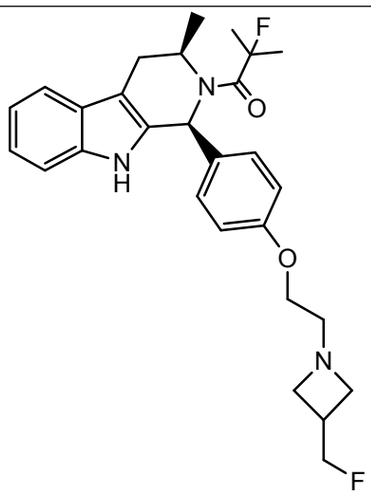
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
218		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-3-fluor-2-metilpropan-1-ona	0,000402	518,3
219		((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)(oxetan-2-il)metanona	0,035	514,2
220		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,007	430,2

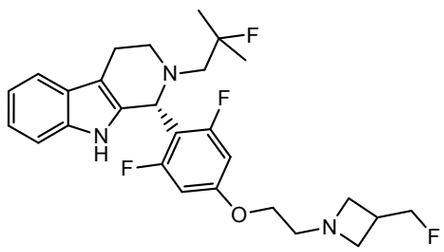
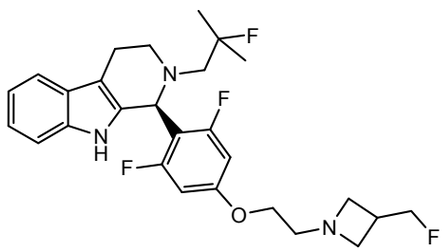
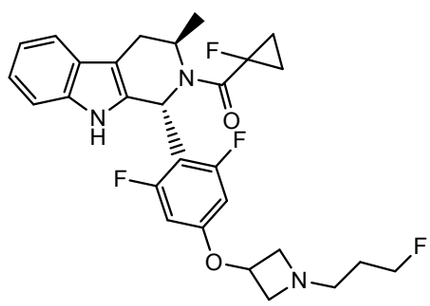
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
221		2-fluor-1-[(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propan-1-ona	0,18	482,3
222		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2-fluor-2-metil-propan-1-ona	0,0004	518,2
223		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2-(dimetilamino)etanona	0,038	515,2

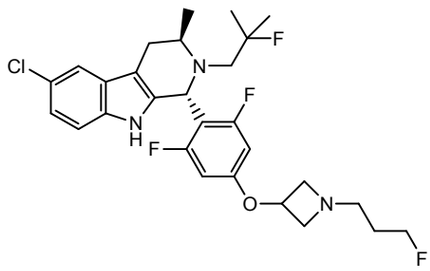
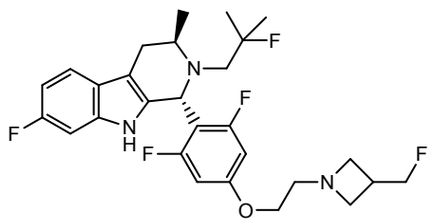
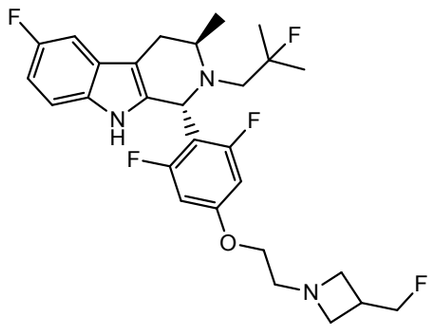
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
224		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-[(1-fluorciclopropil)-metil]azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,000316	516,2
225		[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-(1-fluorciclobutil)metanona	0,001	530,1
226		[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-(1-metilciclopropil)metanona	0,002	512,1

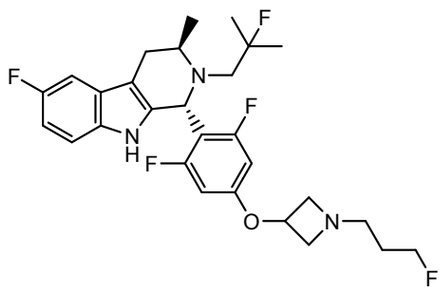
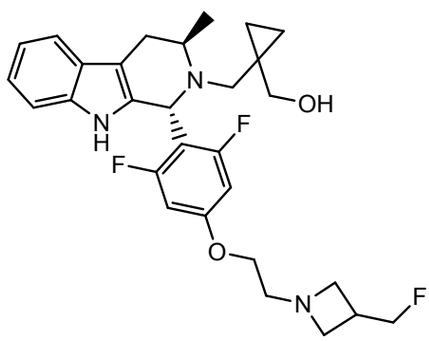
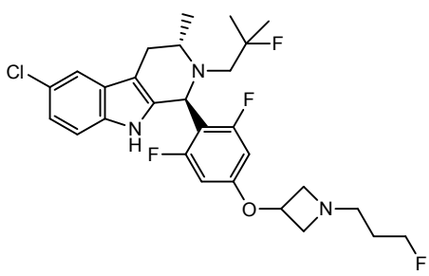
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
227		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-[[1-(fluor-metil)ciclopropil]metil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,00017	516,1
228		[1-[[(1R,3R)-1-[2,6-di-fluor-4-[1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-metil]ciclopropil]metanol	0,001	514,2
229		2-fluor-1-[(1S,3R)-1-[2-fluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propan-1-ona	0,025	500,2

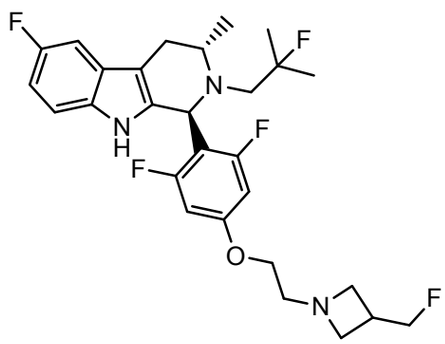
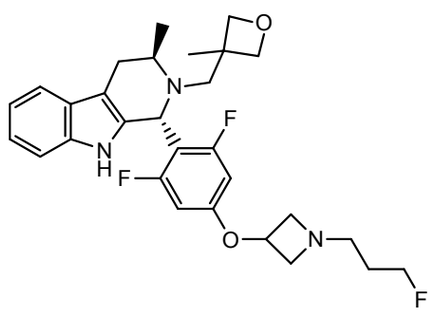
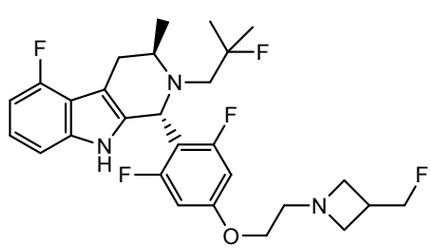
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
230		2-fluor-1-[(1R,3R)-1-[2-fluor-4-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etoxi]-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propan-1-ona	0,000068	500,2
231		(1S,3R)-1-[2-fluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]-etoxi]fenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,024	490,2
232		(1R,3R)-1-[2-fluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]-etoxi]fenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,000192	490,2

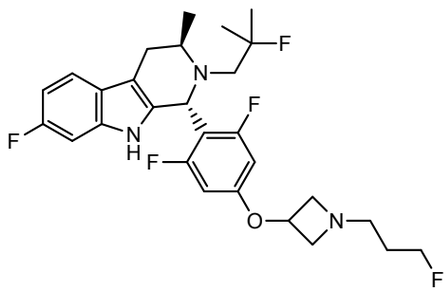
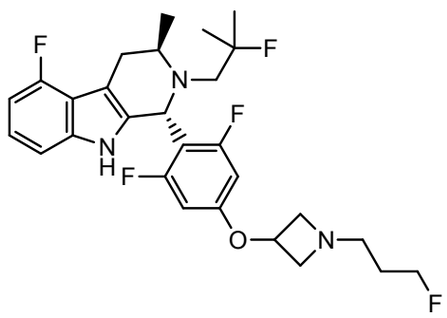
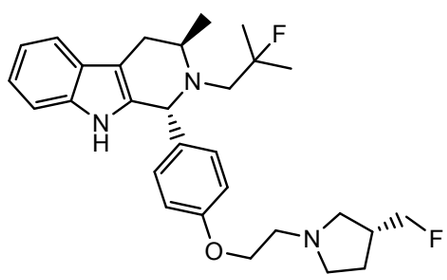
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
233		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,000133	520,3
234		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,00018	520,3
235		2-fluor-1-[(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-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

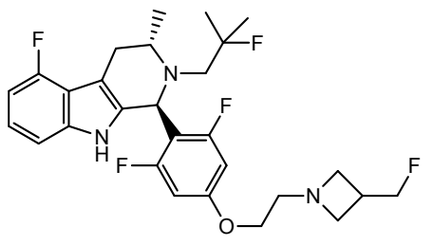
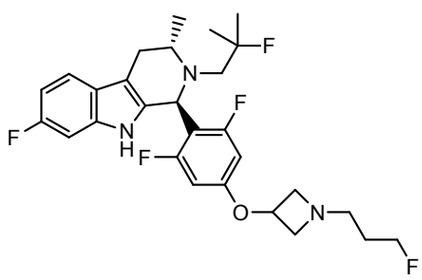
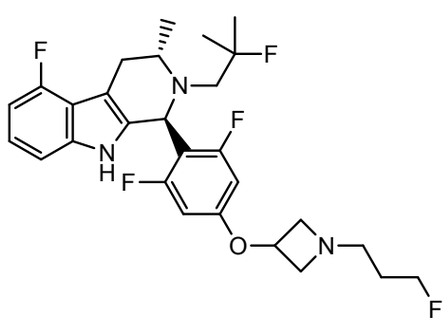
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
236		(1R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,000182	490,2
237		(1S)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,046	490,2
238		[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-2-il]-(1-fluor-ciclopropil)metanona	0,000244	516,1

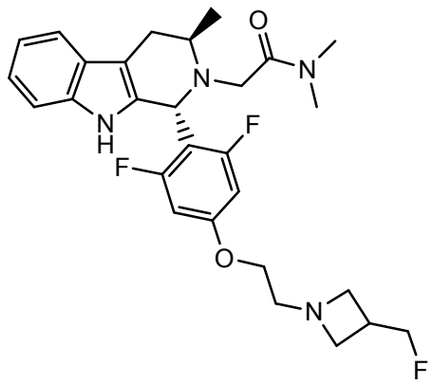
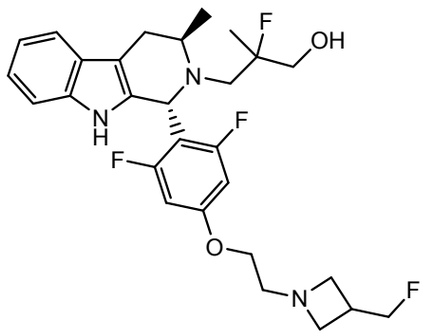
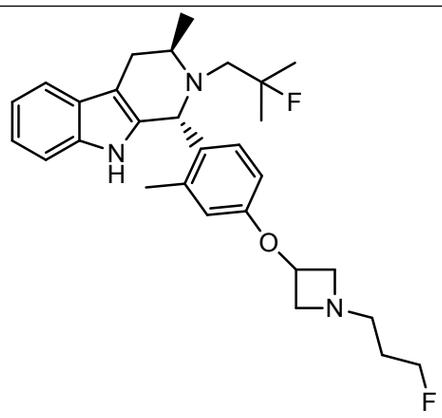
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
239		(1R,3R)-6-cloro-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluor-propil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00156	538,1
240		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-7-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000261	522,2
241		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000381	522,3

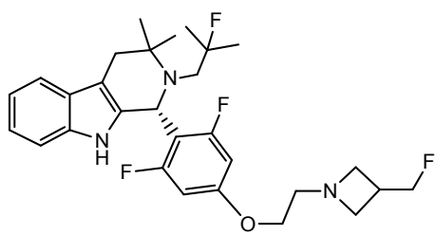
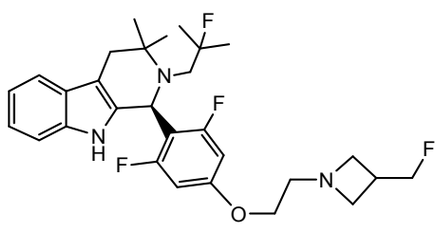
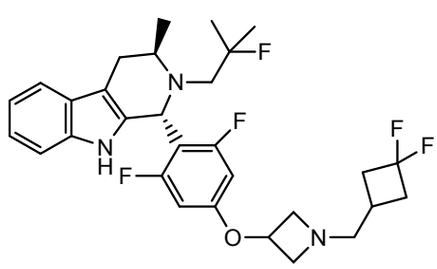
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
242		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00542	522,3
243		(1-(((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)ciclo-propil)metanol	0,002	514,2
244		(1S,3S)-6-cloro-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluor-propil)azetidin-3-il)oxi)-fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,063	538,1

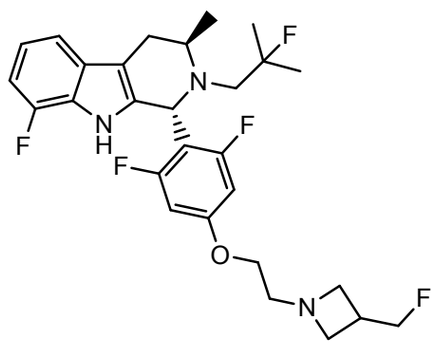
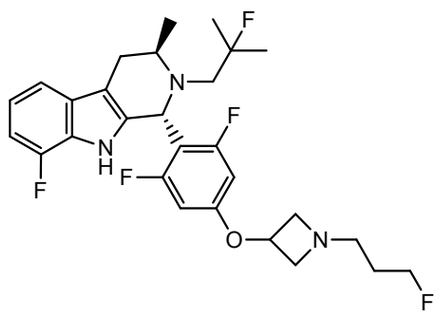
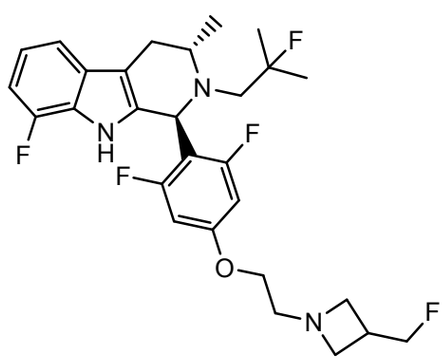
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
245		(1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,035	522,3
246		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,000358	536,1
247		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00434	522,2

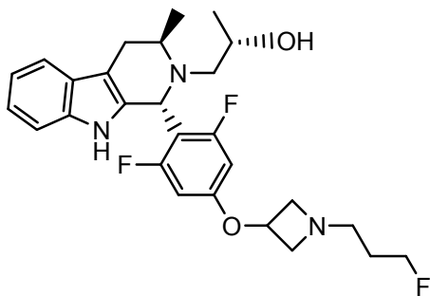
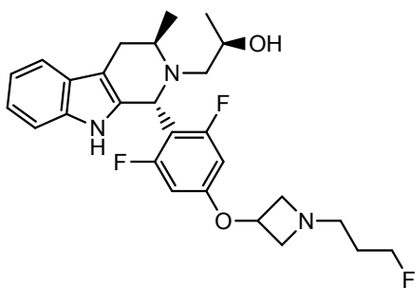
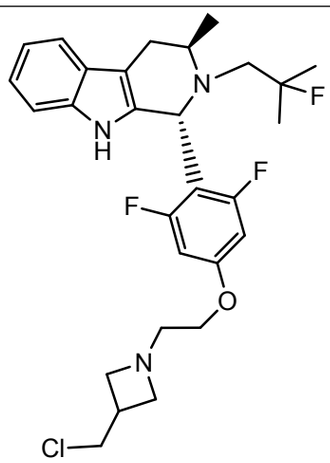
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
248		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-7-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000518	522,2
249		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-5-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000511	522,2
250		(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-1-[4-[2-[(3R)-3-(fluormetil)-pirrolidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000275	482,2

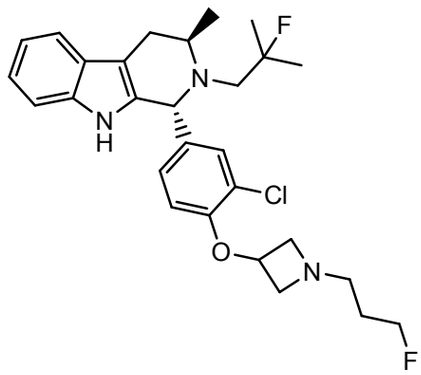
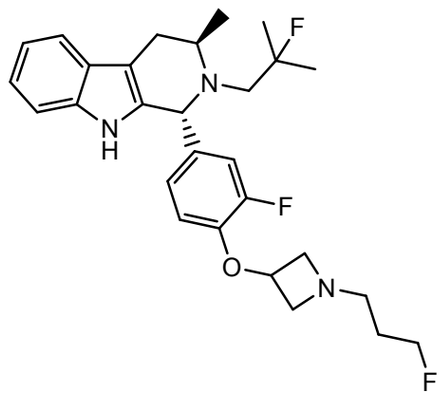
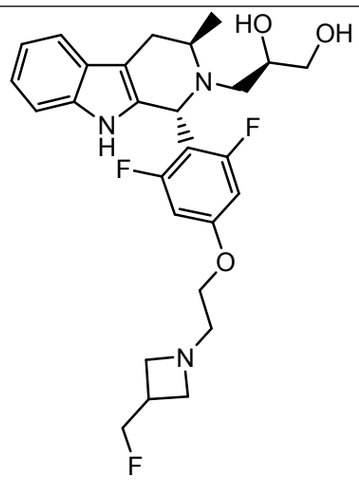
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
251		(1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,021	522,2
252		(1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-7-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,05	522,3
253		(1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-5-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,035	522,2

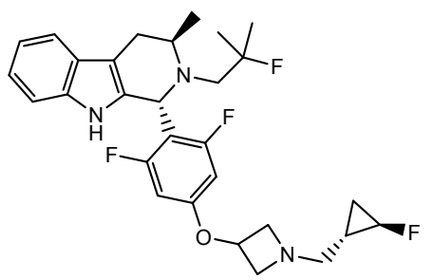
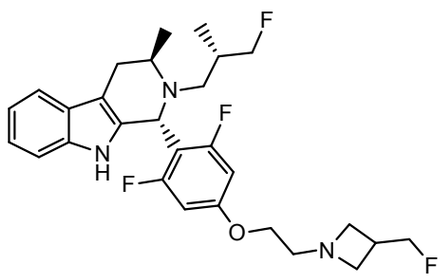
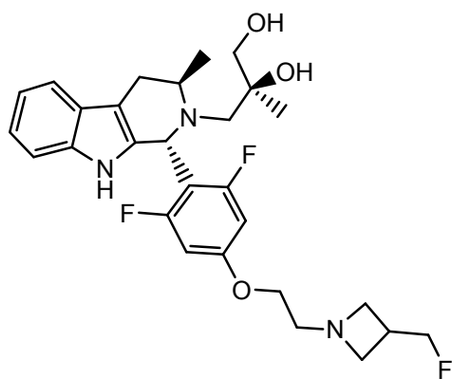
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
254		2-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-N,N-dimetil-acetamida	0,04	515,2
255		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,000010	520,2
256		(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-1-[4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-2-metil-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,00169	

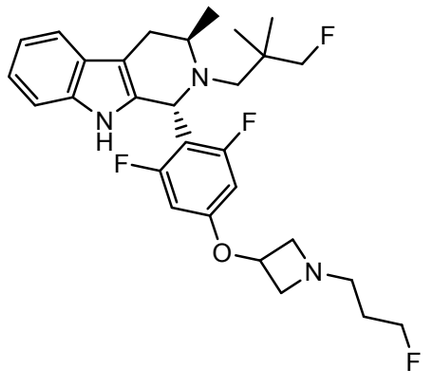
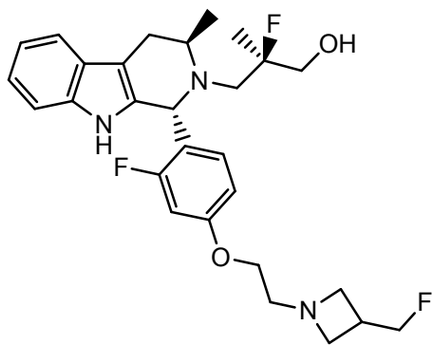
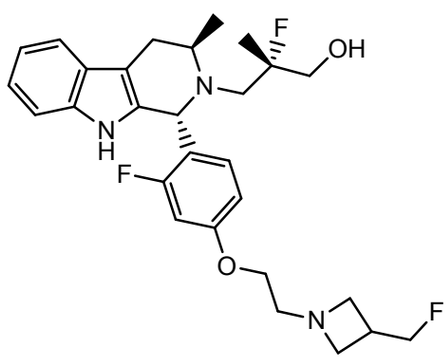
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
257		(1R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3,3-dimetil-4,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00109	518,3
258		(S)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,031	518,3
259		(1R,3R)-1-[4-[1-[(3,3-di-fluorciclobutil)metil]-azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]-indol	0,000444	538,3

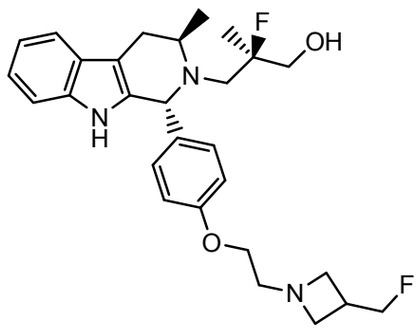
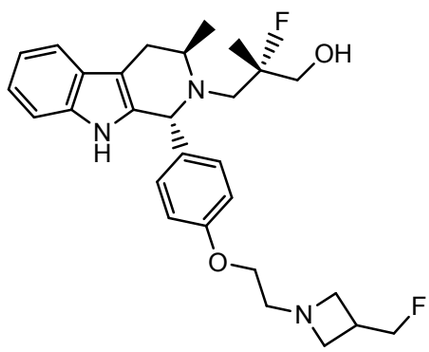
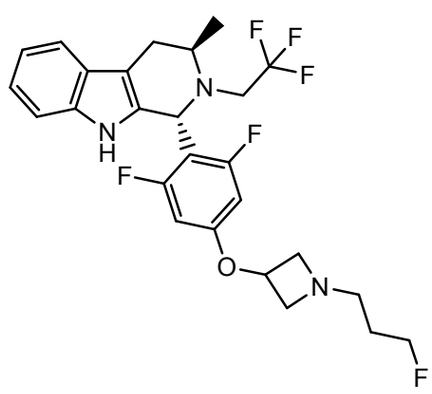
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
260		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-8-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000881	522,3
261		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-8-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00028	522,3
262		(1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-8-fluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,026	522,3

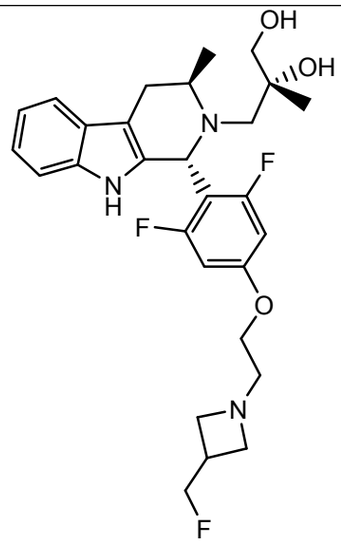
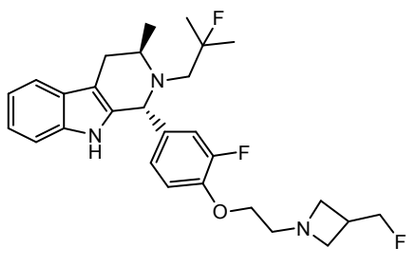
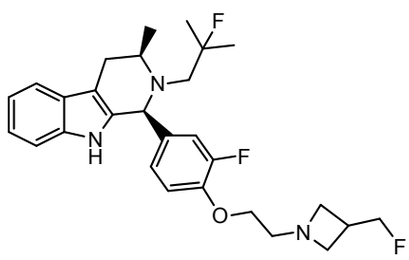
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
263		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluor-propil)azetidin-3-il)oxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)propan-2-ol	0,000359	488,3
264		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluor-propil)azetidin-3-il)oxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)propan-2-ol	0,000969	488,3
265		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(cloro-metil)azetidin-1-il]etoxi]-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,0017	521,2

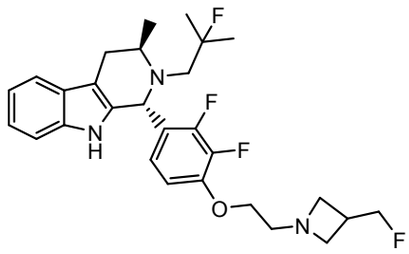
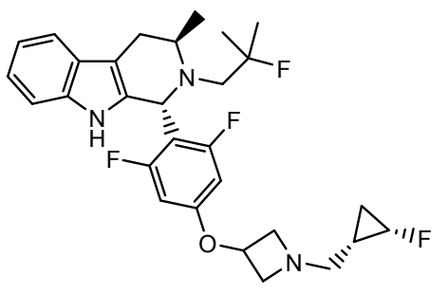
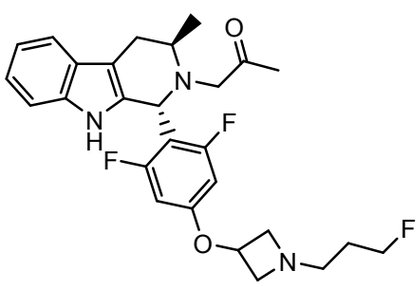
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
266		(1R,3R)-1-[3-cloro-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,01	503,2
267		(1R,3R)-1-[3-fluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]-oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,000744	486,3
268		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etoxi]-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-2-il]propano-1,2-diol	0,008	504,2

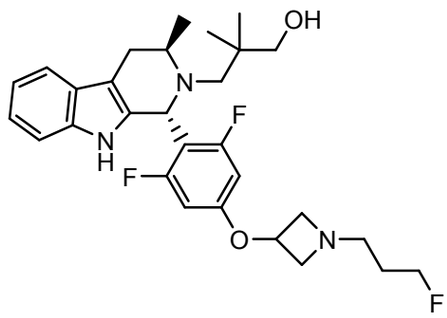
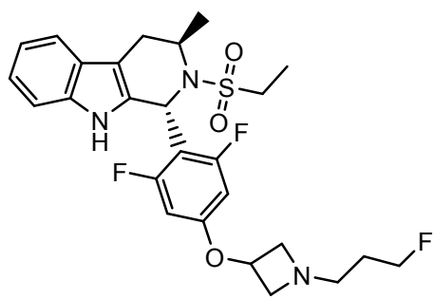
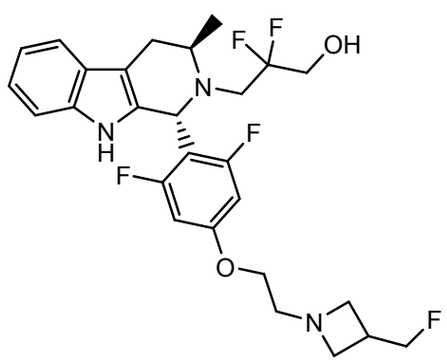
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
269		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-[[(1S,2R)-2-fluor-ciclopropil]metil]azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,001	516,3
270		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-((S)-3-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000459	504,3
271		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropano-1,2-diol	0,005	518,3

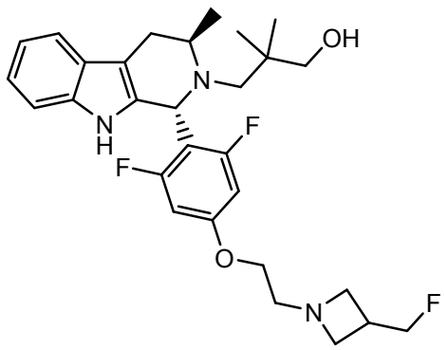
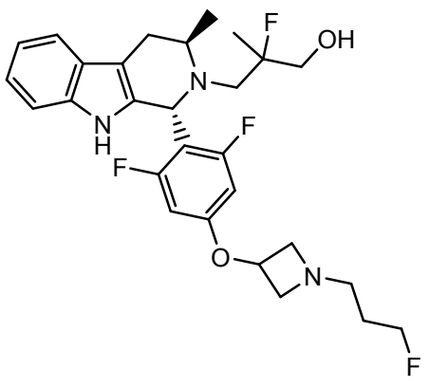
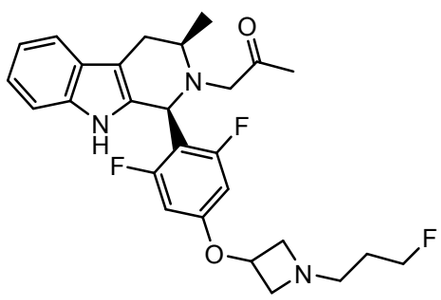
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
272		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(3-fluor-2,2-dimetil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,000685	518,3
273		(R)-2-fluor-3-((1R,3R)-1-(2-fluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metil-propan-1-ol	0,00028	502,2
274		(S)-2-fluor-3-((1R,3R)-1-(2-fluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metil-propan-1-ol	0,000253	524,1

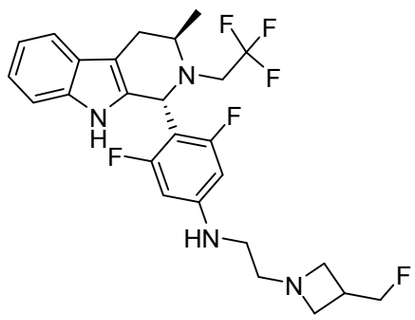
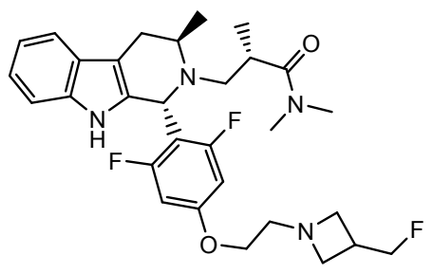
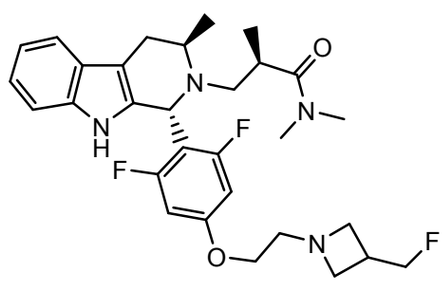
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
275		(R)-2-fluor-3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000166	484,2
276		(S)-2-fluor-3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000309	484,2
277		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,000090	512,2

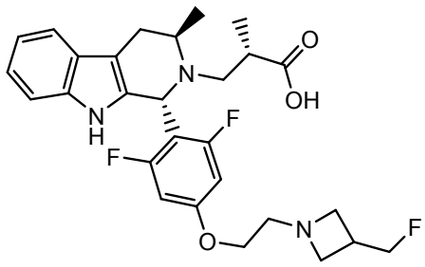
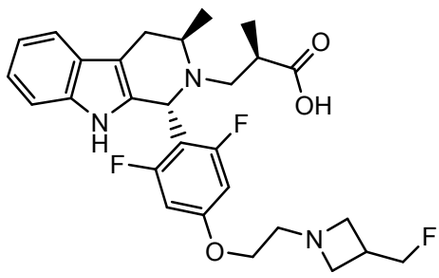
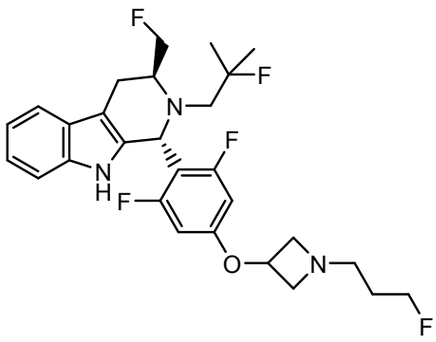
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
278		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etoxi]-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-2-il]-2-metil-propano-1,2-diol	0,00031	518,3
279		(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-1-(3-fluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00016	486,3
280		(1S,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-1-(3-fluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,006	486,3

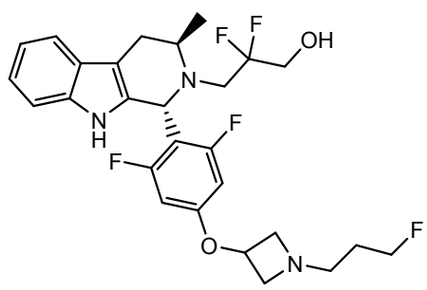
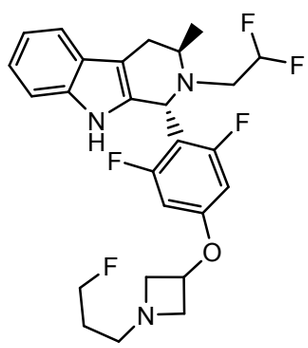
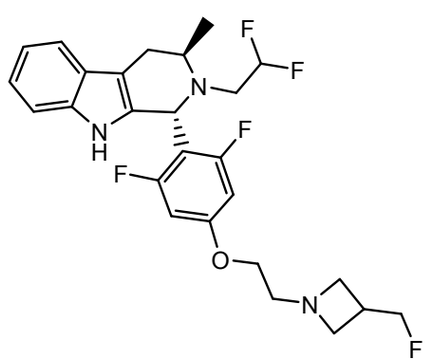
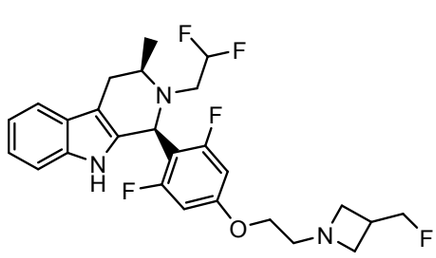
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
281		(1R,3R)-1-(2,3-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000183	504,3
282		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(((1S,2S)-2-fluor-ciclopropil)metil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,001	516,3
283		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-propan-2-ona	0,001	486,3

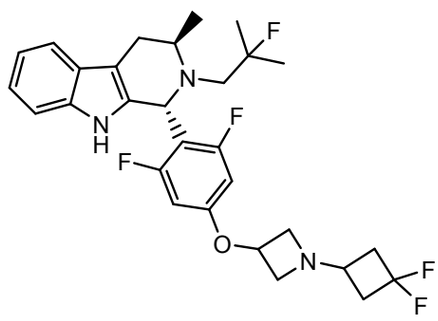
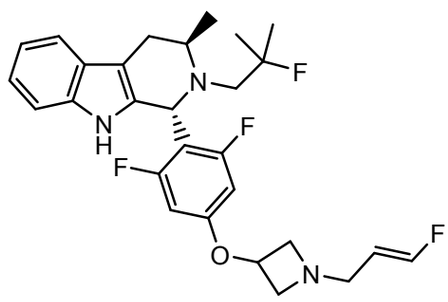
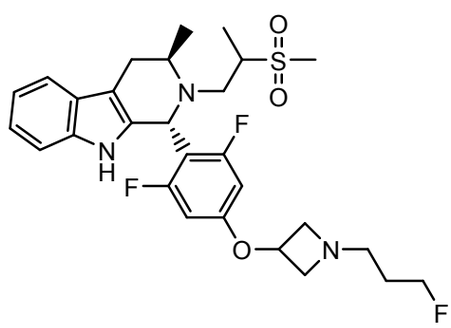
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
284		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol	0,000382	516,3
285		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-etil-sulfonil-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,002	522,1
286		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-difluor-propan-1-ol	0,0000978	524,1

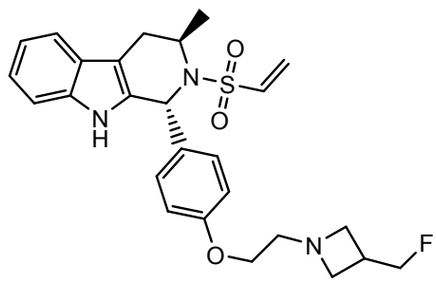
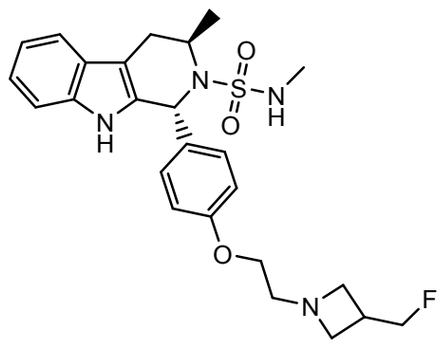
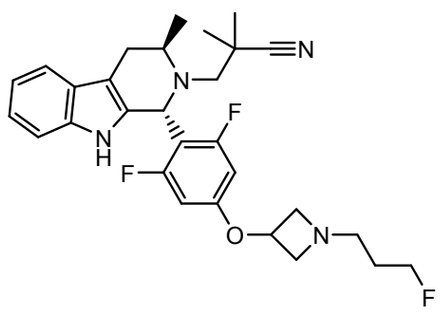
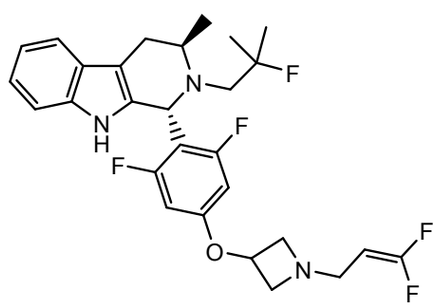
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
287		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol	0,001	516,3
294		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol		520,3
295		1-((1S,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)propan-2-ona	0,021	486,2

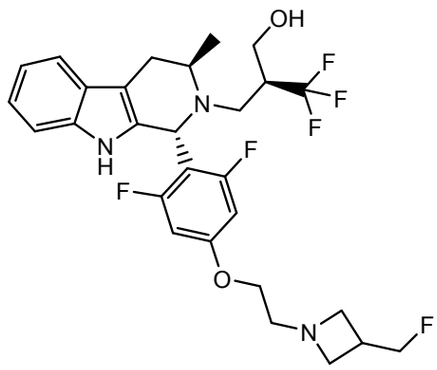
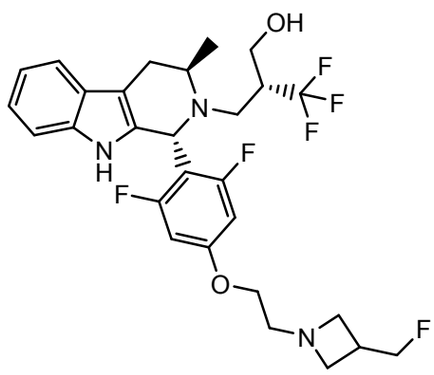
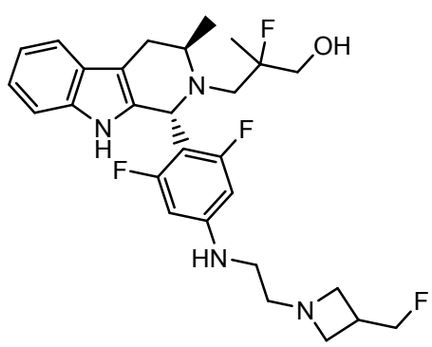
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
296		3,5-difluor-N-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etil)-4-((1R,3R)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)anilina	0,0002	511,2
297		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N,N,2-trimetilpropanamida	0,018	543,3
298		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)-etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N,N,2-trimetilpropanamida	0,005	543,3

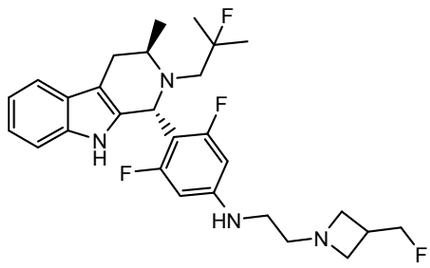
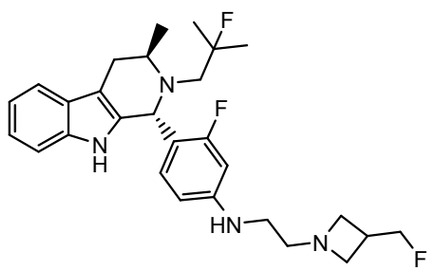
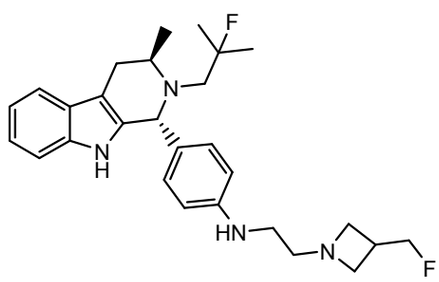
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
299		ácido (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropanoico	0,003	516,2
300		ácido (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropanoico	0,001	516,2
301		(1R,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-(fluormetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0000881	522,2

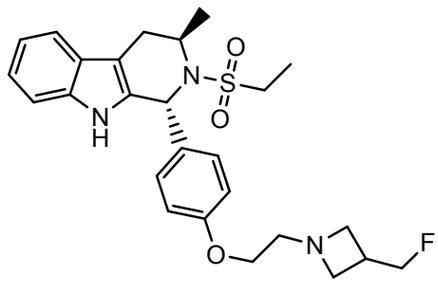
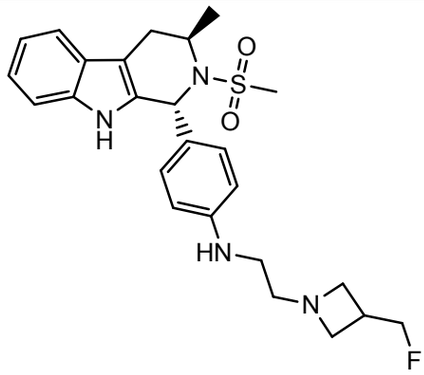
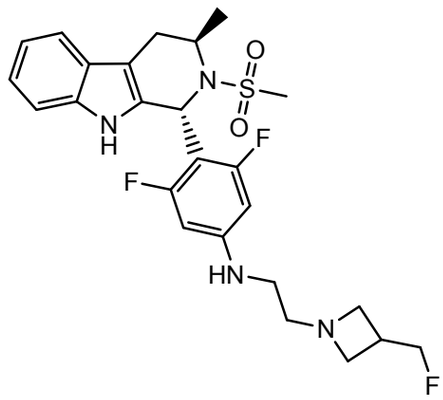
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
302		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluorpropan-1-ol	0,00012	524,1
303		(1R,3R)-2-(2,2-difluoretil)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,0000482	494,2
305		(1R,3R)-2-(2,2-difluoretil)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000216	494,2
306		(1S,3R)-2-(2,2-difluoretil)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,003	494,2

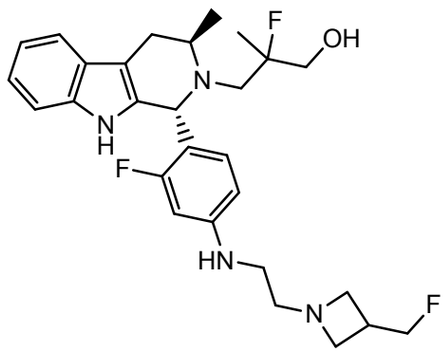
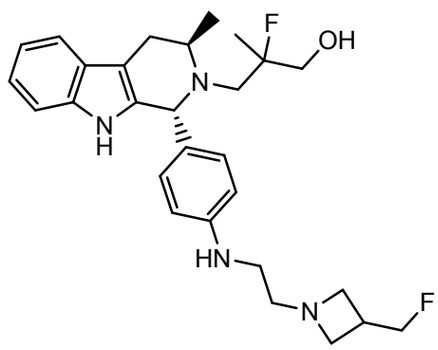
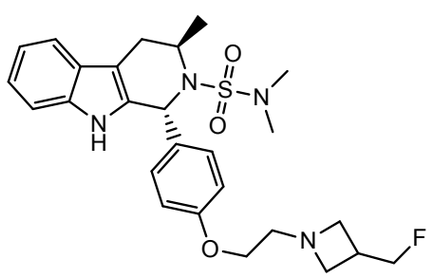
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
307		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-difluorciclobutil)azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000193	534,1
308		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-[(E)-3-fluoralil]azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,000127	502,3
309		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-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

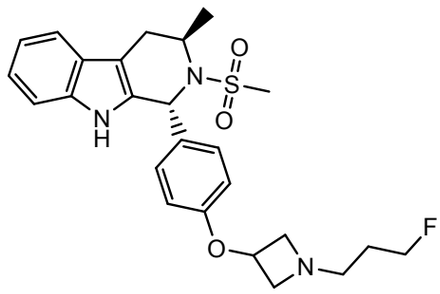
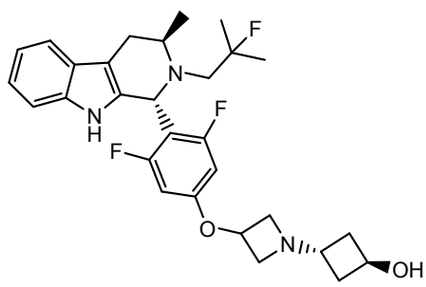
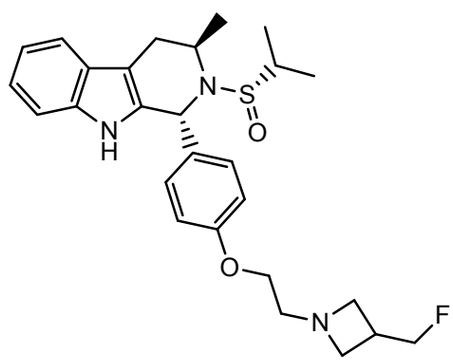
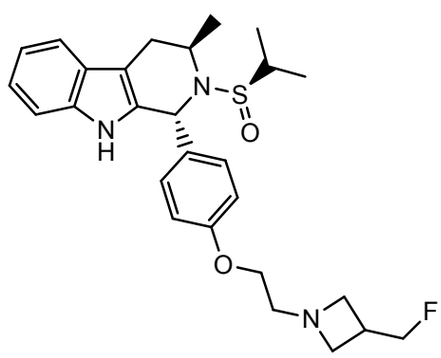
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
312		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-vinilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,002	484,1
313		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etoxi]-fenil]-N,3-dimetil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-2-sulfonamida	0,001	487,4
316		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propanonitrilo	0,000072 4	511,2
317		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-difluoralil)azetidin-3-il]oxi-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000181	520,1

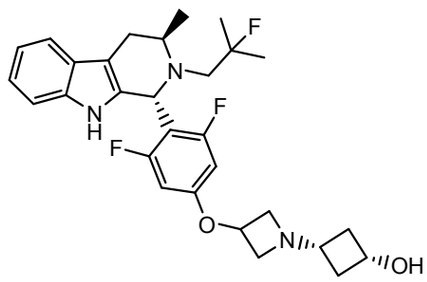
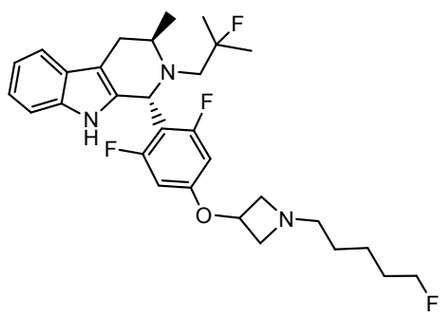
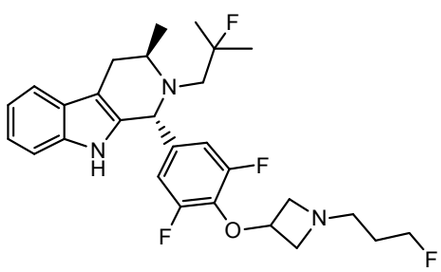
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
318		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluorpropan-1-ol	0,001	556,2
319		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluorpropan-1-ol	0,00043	556,2
320		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etil)amino)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,00027	519,2

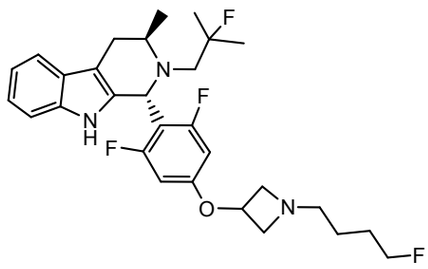
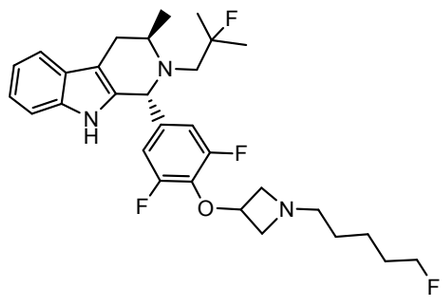
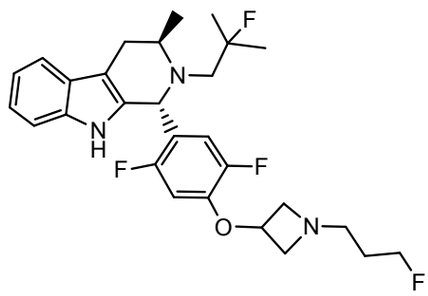
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
321		3,5-difluor-N-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-1-il]anilina	0,000222	503,2
322		3-fluor-N-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-1-il]anilina	0,0000253	485,2
323		N-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-1-il]anilina	0,000215	467,2

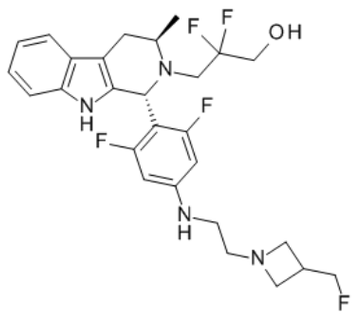
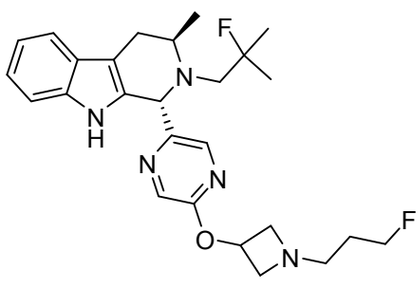
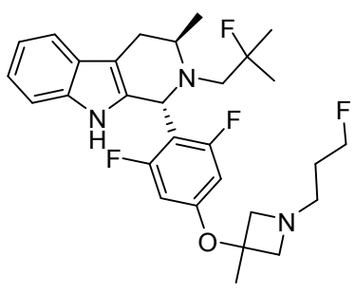
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
324		(1R,3R)-2-etilsulfonil-1-[4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol	0,000198	486,2
325		N-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-1-il]anilina	0,001	471,1
326		3,5-difluor-N-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etil]-4-[(1R,3R)-3-metil-2-metil-sulfonil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il]-anilina	0,000305	507,2

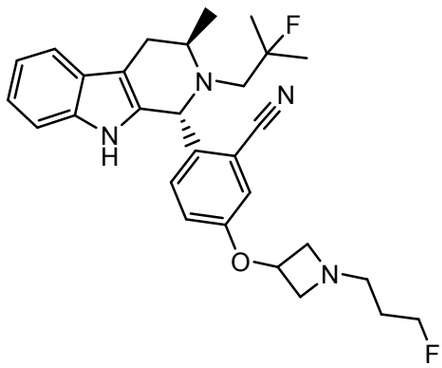
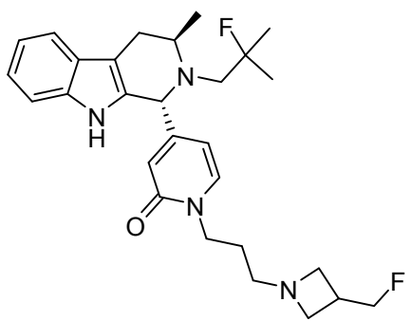
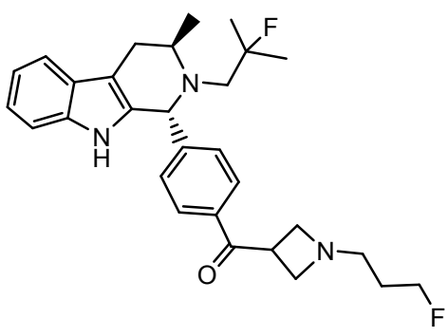
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
327		2-fluor-3-((1R,3R)-1-(2-fluor-4-((2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etil)amino)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000347	501,2
328		2-fluor-3-((1R,3R)-1-(4-((2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etil)amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol	0,000167	483,3
329		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-N,N,3-trimetil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-sulfonamida	0,001	523,1

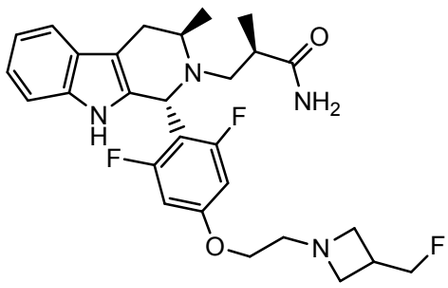
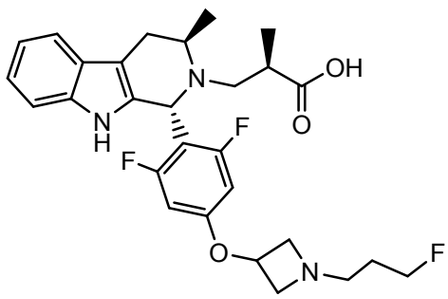
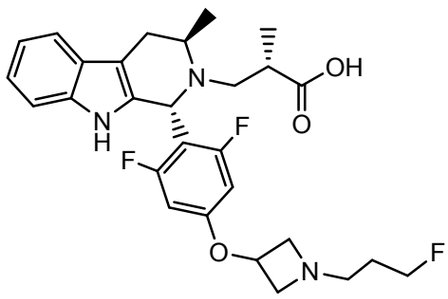
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
330		(1R,3R)-1-[4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxifenil]-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol	0,002	472,2
331		3-[3-[3,5-difluor-4-[(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-1-il]fenoxi]-azetidin-1-il]ciclobutanol	0,000236	514,2
332		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-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-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-((R)-isopropilsulfinil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,048	484,2

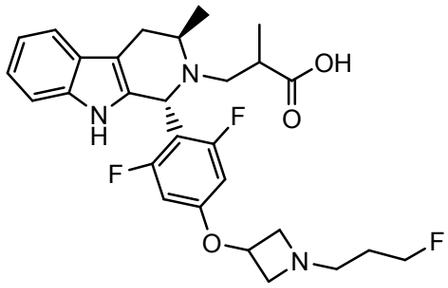
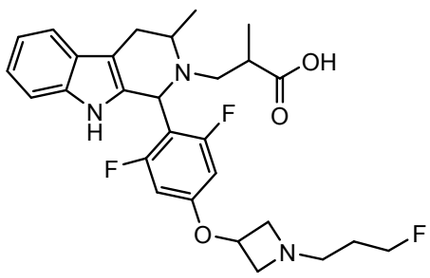
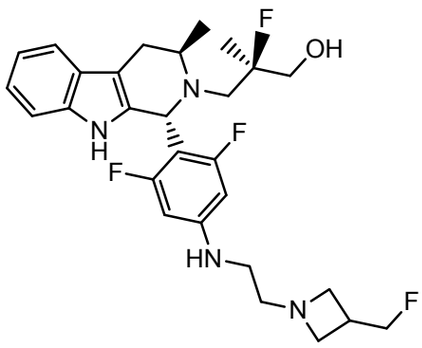
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
334		(1S,3s)-3-(3-(3,5-difluor-4-((1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)azetidin-1-il)ciclobutanol	0,00013	514,2
335		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(5-fluorpentil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,000442	532,3
336		(1R,3R)-1-[3,5-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,000263	504,3

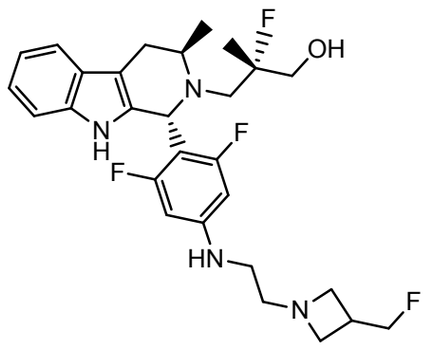
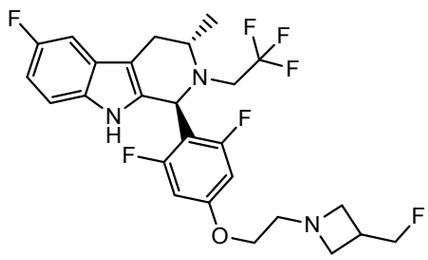
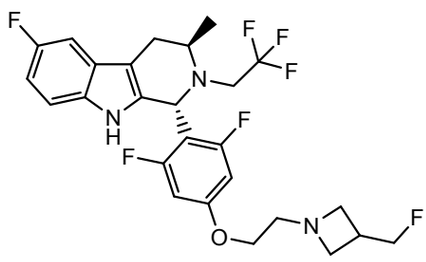
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
337		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[1-(4-fluorbutil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,000387	518,3
338		(1R,3R)-1-[3,5-difluor-4-[1-(5-fluorpentil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,001	532,2
339		(1R,3R)-1-[2,5-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,001	504,2

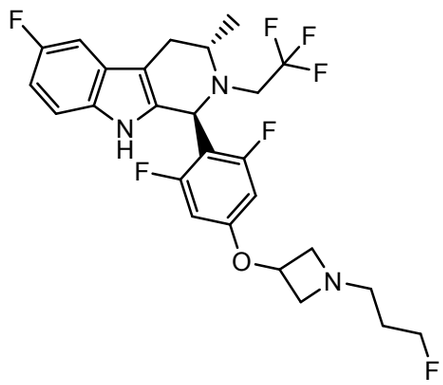
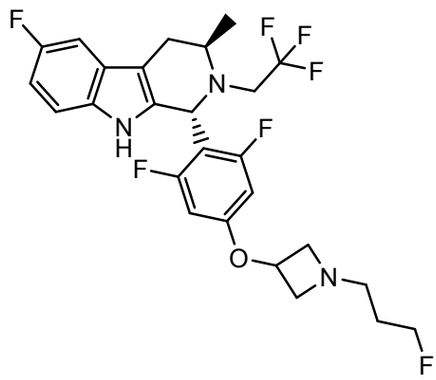
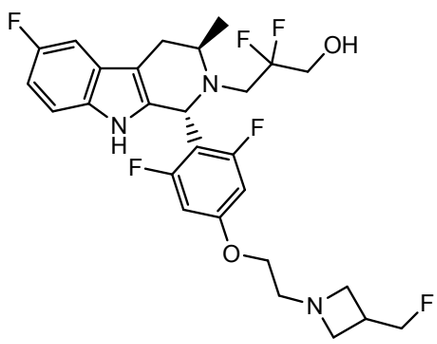
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
341		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etilamino]-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-2-il]-2,2-difluor-propan-1-ol	0,000348	545,2
342		(1S,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-1-(5-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)-oxi)pirazin-2-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000619	470,3
343		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-3-metil-azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0002	518,3

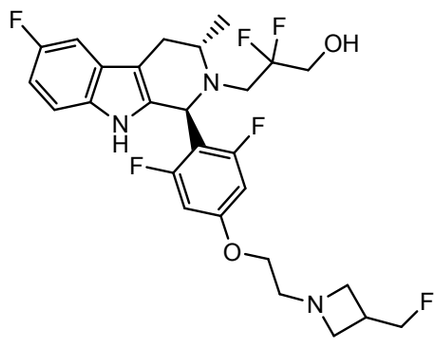
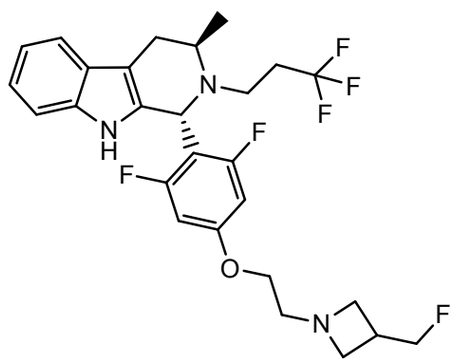
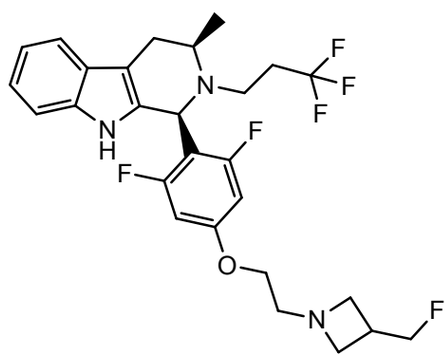
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
344		2-[(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-1-il]-5-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-benzonitrilo	0,000347	493,3
345		4-((1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-1-(3-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)propil)piridin-2(1H)-ona	0,0123	483,3
346		[4-[(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-1-il]fenil]-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]metanona	0,000399	480,2

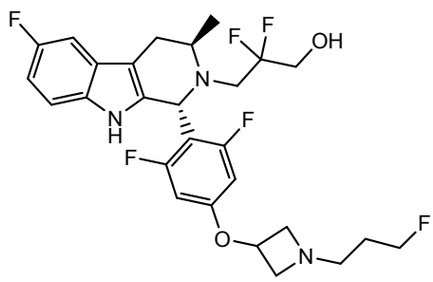
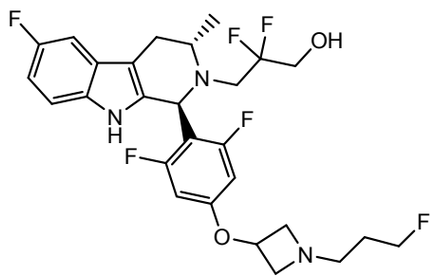
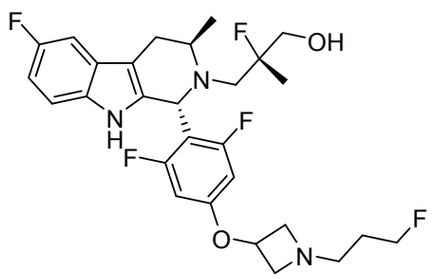
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
347		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metil-propanamida	0,014	515,3
348		ácido (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluor-propil)azetidin-3-il)oxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-metil-propanoico	0,001	516,2
349		ácido (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-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

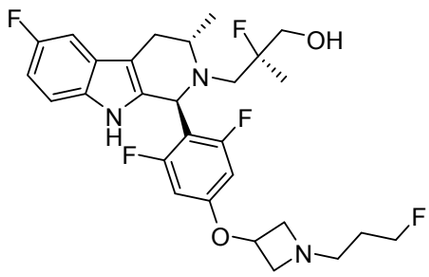
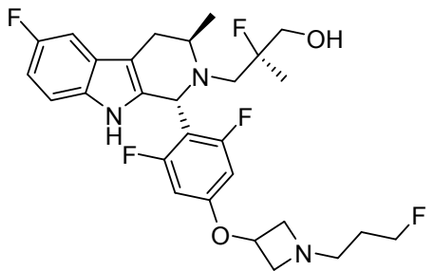
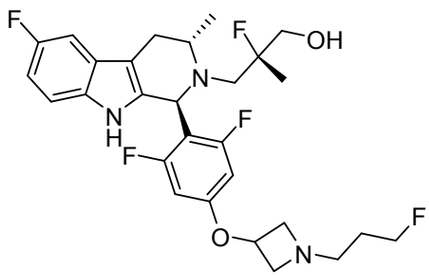
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
350		ácido 3-[1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propanoico	0,014	516,2
351		ácido 3-[1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol-2-il]-2-metil-propanoico	0,033	516,2
352		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etil)-amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,000685	519,3

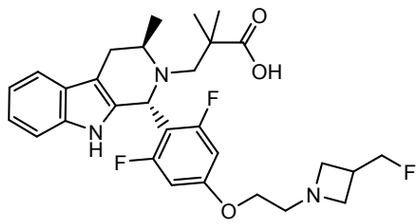
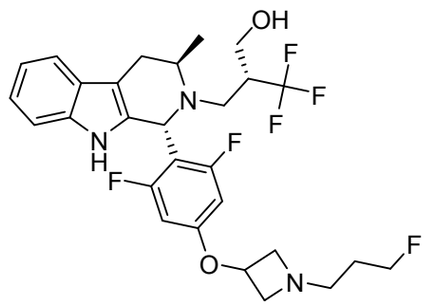
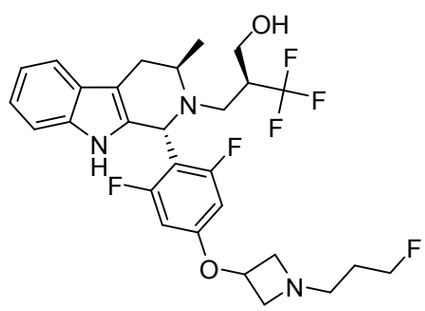
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
353		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etil)-amino)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,000033	519,3
355		(1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluor-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0292	530,2
356		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluor-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000509	530,2

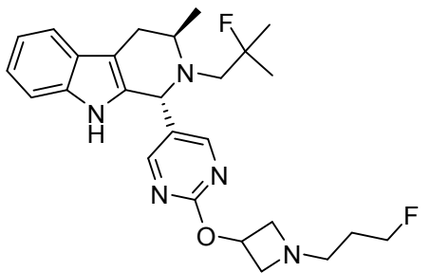
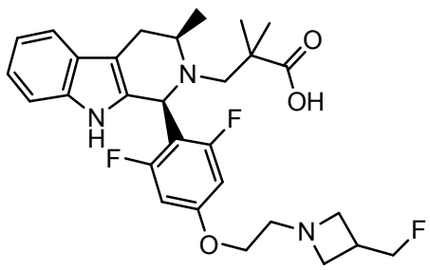
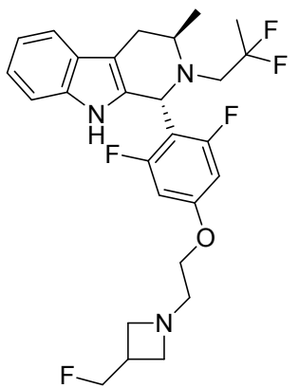
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
357		(1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0261	529,5
358		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000417	529,5
359		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluorpropan-1-ol	0,000552	541,5

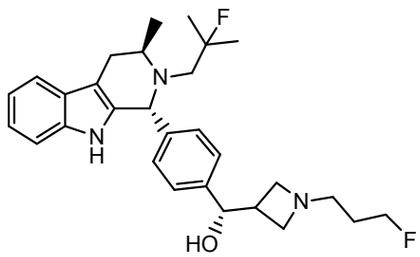
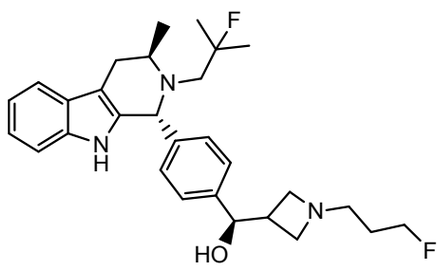
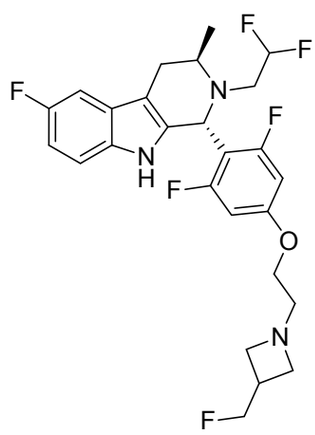
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
360		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetra-hidro-2H-piridо[3,4-b]-indol-2-il)-2,2-difluor-propan-1-ol	0,009	541,5
361		(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(3,3,3-trifluorpropil)-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	0,003	525,5
362		(1S,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(3,3,3-trifluorpropil)-1,3,4,9-tetrahidropirido-[3,4-b]indol	>0,1	526,2

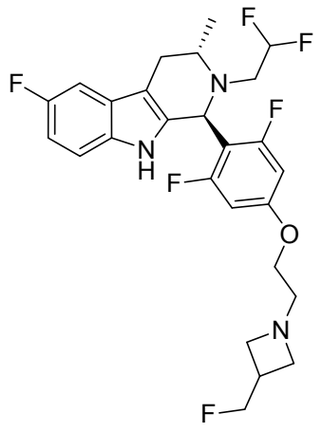
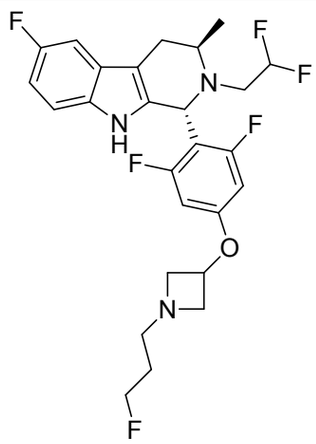
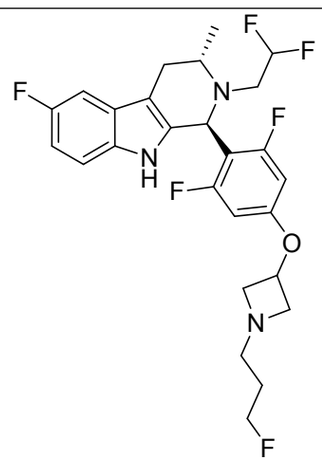
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
363		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluor-propan-1-ol	0,000166	542,1
364		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-difluor-propan-1-ol	0,009	542,1
368		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,000546	538,3

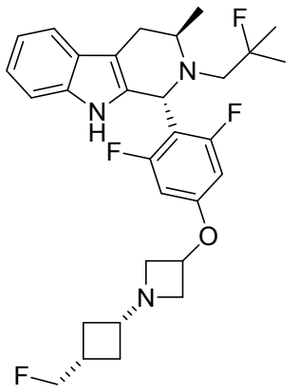
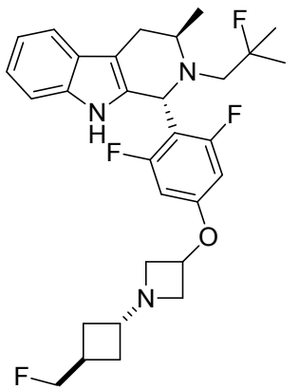
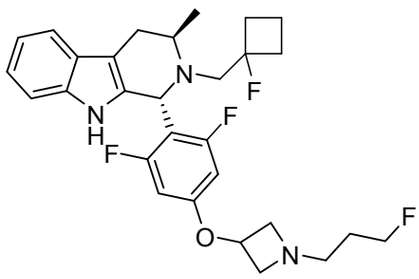
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
369		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,024	538,3
370		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,000203	538,3
371		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol	0,009	538,3

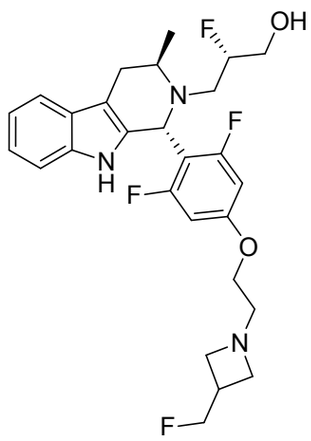
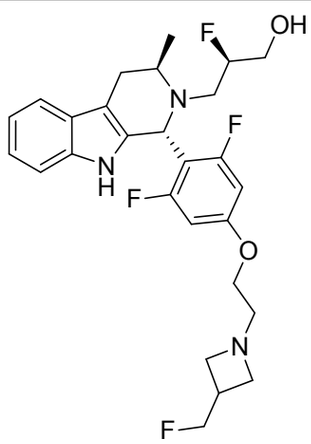
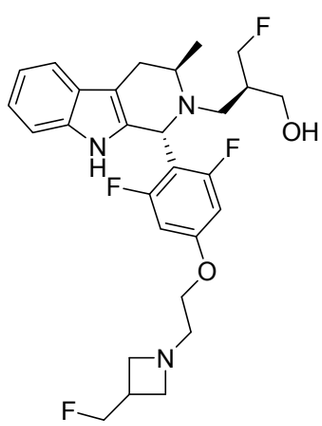
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
374		ácido 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2,2-dimetil-propanoico -	0,00155	530,3
375		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluor-propil)azetidin-3-il)oxi)-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluorpropan-1-ol	0,000764	556,2
376		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluor-propil)azetidin-3-il)-oxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluorpropan-1-ol	0,001	556,2

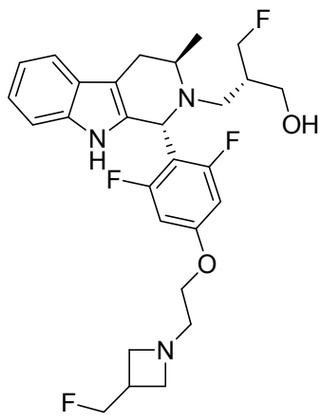
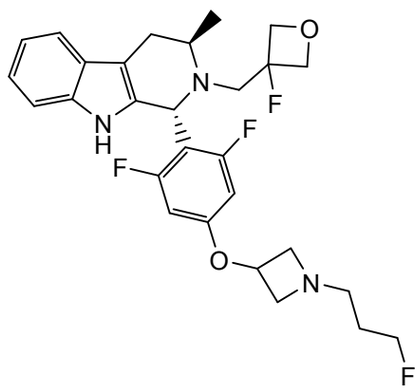
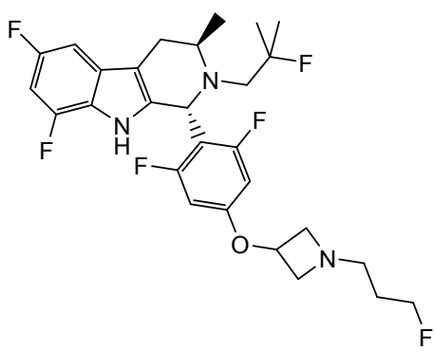
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
377		(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-1-(2-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)pirimidin-5-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0005	470,3
378		ácido 3-[(1S,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etoxi]-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-2-il]-2,2-dimetil-propanoico	0,028	530,3
379		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2,2-difluorpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00028	508,2

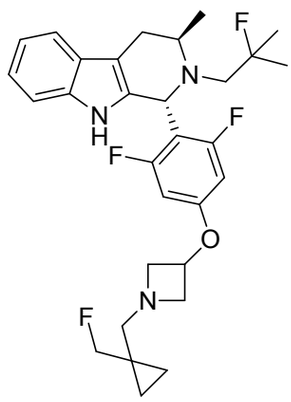
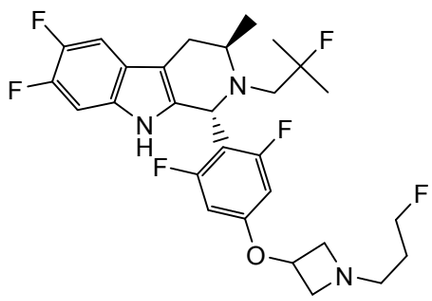
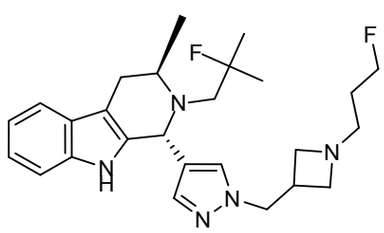
nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
380		(S)-(4-((1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)(1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)metanol	0,000188	482,3
381		(R)-(4-((1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenil)(1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)metanol	0,000605	482,3
383		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2,2-di-fluoretil)-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00028	512,2

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
384		(1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2,2-di-fluoretil)-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,029	512,2
385		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2,2-di-fluoretil)-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000074	512,2
386		(1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2,2-di-fluoretil)-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,023	512,2

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
391		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-cis-(3-(fluormetil)-ciclobutil)azetidin-3-il)-oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00015	530,3
392		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-trans-(3-(fluormetil)-ciclobutil)azetidin-3-il)-oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00044	530,3
393		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-((1-fluor-ciclobutil)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000142	516,3

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
394		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluorpropan-1-ol	0,00023	506,2
395		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluorpropan-1-ol	0,000053	506,2
402		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-(fluormetil)-propan-1-ol	0,000032	520,3

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
403		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluor-metil)azetidin-1-il)etoxi)-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-(fluormetil)-propan-1-ol	0,00013	520,3
411		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(1-(3-fluorpropil)azetidin-3-iloxi)fenil)-2-((3-fluor-oxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00007	518,3
424		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(1-(3-fluorpropil)azetidin-3-iloxi)fenil)-6,8-difluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0005	540,3

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC_{50} (µM)	CL-EM $[M+H]^+$
427		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-((1-(fluormetil)ciclo-propil)metil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000278	530,3
428		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(1-(3-fluorpropil)azetidin-3-iloxi)fenil)-6,7-difluor-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0007	540,3
429		(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-1-(1-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,00099	456,3

Formulaciones farmacéuticas

Con el fin de emplear un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico de mamíferos, incluidos los humanos, normalmente se formulará con arreglo a la práctica farmacéutica estándar en forma de composición farmacéutica.

Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se fabrica una formulación típica mezclando un compuesto de la fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente. Los expertos ya conocen los vehículos, diluyentes o excipientes idóneos, que incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto que se utilizará dependerá de los medios y finalidad para los que se aplicará el compuesto de la presente invención. Los disolventes se eligen en general entre los disolventes que los expertos reconocen como seguros (GRAS) para la administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, por ejemplo agua, y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos idóneos incluyen el agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p. ej. PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir además uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, humectantes, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes que confieren opacidad, lubricantes, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, fragancias, saborizantes y otros aditivos ya conocidos para proporcionar al fármaco una presentación elegante (fármaco es el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que lo contenga) o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones pueden fabricarse efectuando procesos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, se disuelve la sustancia farmacológica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto de la fórmula I (p. ej. un complejo con un derivado de ciclodextrina o otro agente complejante conocido) en un disolvente apropiado en presencia de uno o más excipientes antes descritos. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para permitir que el paciente tolere bien el régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) con vistas a la aplicación puede envasarse de muchas maneras en función del método empleado para administrar el fármaco. En general, un artículo comercial incluye un recipiente, que contiene la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos ya conocen los recipientes idóneos, que incluyen materiales tales como frascos (plástico o vidrio),

bolsitas, viales, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente pueden incluir además un montaje de obturación segura que impida el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente llevará pegada una etiqueta en la que se describe su contenido. La etiqueta puede incluir también los avisos pertinentes.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden fabricarse para varias vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, que tenga el grado deseado de pureza, puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A., coord.), en forma de formulación liofilizada, polvo molido o solución acuosa. La formulación puede realizarse mezclando a temperatura ambiente y un pH apropiado y el compuesto de la invención del grado de pureza deseado con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración del compuesto, pero puede situarse entre 3 y 8. La formulación en un tampón acetato de pH 5 es una forma de ejecución idónea.

El compuesto puede almacenarse de modo ordinario en forma de composición sólida, de formulación liofilizada o de solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, en cantidades, concentraciones, regímenes, sucesión, vehículos y vías de administración, consistentes con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega del agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar deberá gobernarse con estas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para mejorar o tratar el trastorno hiperproliferativo.

Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor que se administre por vía parenteral se situará en el intervalo de aprox. 0,01-100 mg/kg, a saber aprox. de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, situándose el intervalo inicial típico del compuesto empleado entre 0,3 y 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas e incluyen a

los tampones tales como el fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluidos el ácido ascórbico y la metionina; los conservantes (por ejemplo el cloruro de octadecildimetilbencil-amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcoholes butílico o bencílico; los alquil-parabenos, por ejemplo el metil- o el propil-parabeno; el catecol; resorcina; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); los péptidos de bajo peso molecular (menos de unos 10 restos); las proteínas, por ejemplo la albúmina del suero, la gelatina o las inmunoglobulinas; los polímeros hidrófilos, por ejemplo la polivinilpirrolidona; los aminoácidos del tipo glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; los monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono, incluidas la glucosa, manosa o dextrinas; los agentes quelantes, tales como el EDTA; los azúcares del tipo sucrosa, manita, trehalosa o sorbita; los contraiones que forman sales, como son el sodio; los complejos metálicos (p. ej., los complejos de Zn-proteína); y/o los tensioactivos no iónicos, tales como el TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos pueden estar también ocluidos dentro de microcápsulas preparadas por ejemplo por técnicas de coacervación o de polimerización interfacial, por ejemplo de hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de transporte farmacológico coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúminas, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Estas técnicas se han descrito en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Osol, A., coord. (1980).

Pueden fabricarse preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de la fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen a las matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contengan un compuesto de la fórmula I, dichas matrices se presentan en forma de artículos moldeados, p. ej. láminas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen a los poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o alcohol polivinílico), polilactidas (US 3773919), copolímeros del ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, copolímeros no degradables de etileno-acetato de vinilo, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico, por ejemplo el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y el ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico.

Las formulaciones incluyen a las que son adecuadas para las vías de administración aquí detalladas. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en forma de dosis unitaria y pueden fabricarse por cualquiera de los

métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encontrarán en general en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo y el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se fabrican poniendo en asociación uniforme e íntima el ingrediente activo y los vehículos líquidos o los vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y después, si fuera necesario, moldeando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de la fórmula I idóneas para la administración oral pueden fabricarse en forma de unidades discretas, tales como píldoras, cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la fórmula I. Las tabletas comprimidas pueden fabricarse en una máquina apropiada comprimiendo el ingrediente activo en una forma de buena fluidez, por ejemplo polvos o gránulos, mezclada opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por moldeo en una máquina apropiada de una mezcla del ingrediente activo pulverulento humedecido con un diluyente inerte líquido. Las tabletas pueden opcionalmente recubrirse o impregnarse y opcionalmente podrán formularse de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas. Las tabletas, pastillas, rombos, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, p. ej. cápsulas de gelatina, jarabes o elixires pueden fabricarse para el uso oral. Las formulaciones de compuestos de la fórmula I destinadas al uso oral pueden fabricarse con arreglo a cualquier método ya conocido de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluidos los agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable para el paladar. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sea adecuado para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como el carbonato cálcico o sódico, la lactosa, el fosfato cálcico o sódico; los agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo el almidón de maíz o el ácido algínico; los agentes aglutinantes, por ejemplo el almidón, la gelatina o la acacia; y los agentes lubricantes, por ejemplo el estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas ya conocidas, que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un

período de tiempo más prolongado. Puede emplearse, por ejemplo, un material para el retraso temporal del tipo monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Para el tratamiento los ojos o de otros tejidos externos, p. ej. la boca o la piel, las formulaciones pueden aplicarse en forma de ungüento tópico o de crema que contenga el o los ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20% p/p. Si se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de ungüento parafínico o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de aceite-en-agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo, por ejemplo el propilenglicol, butano-1,3-diol, manita, sorbita, glicerina y polietilenglicol (incluido el PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de modo deseable un compuesto que intensifique la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales intensificadores de penetración dérmica incluyen el sulfóxido de dimetilo y análogos afines. La fase aceite de las emulsiones de esta invención pueden estar constituidas por los ingredientes ya conocidos de un modo ya conocido. La fase puede contener meramente un emulsionante, pero de modo deseable contendrá una mezcla por lo menos de un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, la grasa y el aceite. Con preferencia, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizador. Es también preferida la inclusión tanto de un aceite como de una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen la llamada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen el llamado ungüento emulsionante, que forma la fase dispersa aceitosa de las formulaciones de tipo crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión idóneos para el uso en la formulación de la invención incluyen al Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de la fórmula I contienen los materiales activos mezclados con excipientes idóneos para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, por ejemplo la carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia y agentes dispersante o humectante, por ejemplo las fosfátidas de origen natural (p. ej. la lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (p. ej. el poli-oxietileno-estearato), un producto de

condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., polioxietileno-monooleato de sorbita). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes, por ejemplo el p-hidroxi-benzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, por ejemplo la sucrosa o la sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula I pueden presentarse en forma de preparación inyectable estéril, por ejemplo una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse con arreglo a las técnicas ya conocidas, empleando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, ya mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril puede adoptar también la forma de solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable, parenteralmente no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol o prepararse en forma de polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse de modo convencional como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- y diglicéridos sintéticos. Además, para la fabricación de inyectables pueden utilizarse igualmente los ácidos grasos, por ejemplo el ácido oleico.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material vehicular para producir una forma de dosis unitaria puede variar en función del hospedante a tratar y del modo de administración concreto. Por ejemplo, una formulación de liberación retardada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehicular, que puede variar entre aprox. el 5 y el 95 % de la composición total (en peso). La composición farmacéutica puede fabricarse para aportar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aprox. 3 a 500 µg de ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que la infusión de un volumen adecuado pueda realizarse con una velocidad de aprox. 30 ml/h.

Las formulaciones idóneas para la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, sustancias bacteriostáticas y solutos que convierten la

formulación en isotónica con la sangre del receptor al que se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones idóneas para la administración tópica para los ojos incluyen las gotas, en las que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo apropiado, en especial un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente con preferencia en tales formulaciones en una concentración aprox. del 0,5 al 20% p/p, por ejemplo del 0,5 al 10% p/p, por ejemplo en torno al 1,5% p/p.

Las formulaciones idóneas para la administración tópica bucal incluyen los rombos, que contienen el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y los colutorios que contienen el ingrediente activo en un vehículo líquido apropiado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorio con una base apropiada que contiene por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones idóneas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula comprendido por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluidos los tamaños de partículas comprendidos dentro del intervalo de 0,1 a 500 micras en incrementos de micras tales como 0,5, 1, 30 micras, 35 micras, etc.), que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca, de modo que pueda llegar a los alvéolos pulmonares. Las formulaciones idóneas incluyen las soluciones acuosas u oleaginosas del ingrediente activo. Las formulaciones idóneas para la administración de aerosol o polvo seco pueden fabricarse con arreglo a métodos convencionales y pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos empleados anteriormente para el tratamiento o profilaxis de trastornos como los que se describen a continuación.

Las formulaciones idóneas para la administración vaginal pueden presentarse en forma formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espray, que además del ingrediente activo contienen los vehículos apropiados, ya conocidos en la técnica.

Las formulaciones pueden envasarse en paquetes monodosis o multidosis, por ejemplo en ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado liofilizado, que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y

suspensiones para la inyección extemporánea se fabrican a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo antes descrito. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, ya mencionada antes, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que contienen por lo menos un ingrediente activo, ya definido antes, junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para la finalidad de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por otro lado son inertes o aceptables para el uso veterinario y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía que se desee.

Metabolitos de compuestos de la fórmula I

Están también comprendidos dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos “in vivo” de la fórmula I aquí descrita. Tales productos pueden ser el resultado por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, descomposición enzimática y similares, de los compuestos administrados. Por consiguiente, la invención incluye los metabolitos de compuestos de la fórmula I, incluidos los compuestos producidos en un proceso que consiste en poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para formar un producto metabólico del mismo.

Los productos metabólicos se identifican típicamente separando un compuesto de la invención marcado con un radioisótopo (p. ej. C^{14} o H^{3}), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (p. ej. superior a aprox. 0,5 mg/kg) a un animal del tipo rata, ratón, cobaya, simio o un hombre, dejando tiempo suficiente para que tenga lugar el metabolismo (normalmente de unos 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión en la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan empleando anticuerpos capaces de fijarse sobre los epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras metabólicas se determinan por métodos convencionales, p. ej. por análisis EM, CL-EM o RMN. En general, se efectúa el análisis de metabolitos por el mismo método que los estudios convencionales de metabolismo farmacológico, que los expertos conocen perfectamente. Los productos metabólicos, en el supuesto de que no se encuentren de otro modo “in vivo”, pueden ser útiles para ensayos de diagnóstico destinados a determinar la dosis terapéutica de los compuestos de la invención.

Artículos de fabricación industrial

En otra forma de ejecución de la invención se proporciona un artículo fabricado o “kit”, que contiene los materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos antes descritos. En una forma de ejecución, el kit contiene un recipiente, en el que se envasa un compuesto de la fórmula I o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo. El kit puede tener además una etiqueta o prospecto, pegado sobre o adjunto al recipiente. El término “prospecto” se emplea aquí para indicar las instrucciones que normalmente se incluyen en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contiene información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o avisos relativos al uso de tales productos terapéuticos. Los envases idóneos incluyen, por ejemplo, los frascos, viales, jeringuillas, blísters, etc. El envase o recipiente puede fabricarse con una gran variedad de materiales, por ejemplo de vidrio o de plástico. El recipiente puede albergar un compuesto de la fórmula I o una formulación del mismo, que sea eficaz para tratar un estado patológico y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa para una solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo de la composición será un compuesto de la fórmula I. La etiqueta o el prospecto indica que la composición se emplea para tratar el estado patológico en cuestión, por ejemplo un cáncer. Además, la etiqueta o el prospecto puede indicar que el paciente a tratar es uno que sufre un trastorno, por ejemplo un trastorno hiperproliferativo, una neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o un episodio neurotraumático. En una forma de ejecución, la etiqueta o el prospecto indica que la composición que contiene un compuesto de la fórmula I puede utilizarse para tratar un trastorno resultante de un crecimiento celular anormal. La etiqueta o el prospecto pueden indicar también que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Como alternativa o adicionalmente, el artículo fabricado puede contener un segundo recipiente o envase que albergue un tampón farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua bacteriostática para inyectables (BWFI), una solución salina tamponada con fosfato, una solución de Ringer y una solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial o del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

El kit puede contener además direcciones para la administración del compuesto de la fórmula I y, si está presente, una segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit lleva una primera composición que contiene un compuesto de la

fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, entonces el kit podrá contener además direcciones para la administración simultánea, sucesiva o separada de las composiciones farmacéuticas primera y segunda al paciente que las necesita.

En otra forma de ejecución, los kits son idóneos para la aportación de formas sólidas orales de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo tabletas o cápsulas. Tal kit incluye con preferencia un gran número de dosis unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosis orientadas en el orden de la utilización a la que se destinan. Un ejemplo de kit de este tipo es un “envase blíster”. Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se emplean con mucha frecuencia para el envasado de formas farmacéuticas de dosis unitaria. Si se desea, puede aportarse una ayuda para la memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o un calendario insertado, en el que se anoten los días del régimen de tratamiento, en los que pueden administrarse las dosis.

Según una forma de ejecución, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de la fórmula I en su interior; y opcionalmente (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica en su interior, dicha segunda formulación farmacéutica contiene un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Como alternativa o adicionalmente, el kit puede contener además un tercer envase que albergue un tampón farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua bacteriostática para inyectables (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial o del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

En ciertas formas de ejecución adicionales, en las que el kit contiene una composición de la fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede contener un envase para albergar composiciones separadas, por ejemplo un frasco dividido o un paquete de tipo lámina dividido, sin embargo, las composiciones separadas pueden albergarse también dentro de un envase único sin dividir. Normalmente, el kit contiene direcciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es especialmente ventajosa cuando los componentes separados se administran con preferencia en formas de dosificación diferentes (p. ej. oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación o cuando el facultativo que prescribe desea valorar los componentes individuales de la combinación.

Obtención de los compuestos de la fórmula I

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos de síntesis que incluyen procesos similares a aquellos que son bien conocidos en química

orgánica, en particular a la luz de la descripción aquí contenida y los de otros heterociclos, que se describen en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, coordinado por Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, p. ej. volumen 3; Liebigs Annalen der Chemie 9, 1910-16, 1985; Helvetica Chimica Acta 41, 1052-60, 1958; Arzneimittel-Forschung, 40(12), 1328-31, 1990; cada uno de ellos se incorpora explícitamente a la presente como referencia. Los materiales de partida se pueden obtener en general de suministradores comerciales, por ejemplo de Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o son compuestos que pueden obtenerse aplicando métodos que los expertos conocen bien (p. ej. pueden obtenerse por los métodos generales descritos por Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N.Y. (ed. 1967-2006), o en el manual Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4ª edición, ed. Springer, Berlín, incluidos los suplementos (también disponibles por la base de datos “on-line” de Beilstein).

Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para la síntesis de los compuestos de la fórmula I y de los reactivos y compuestos intermedios necesarios ya son conocidas 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, 3ª ed., John Wiley & Sons (1999); y L. Paquette, coord., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1995) y ediciones posteriores del mismo.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a título individual o en forma de bibliotecas de compuestos que contienen por lo menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por una estrategia combinatoria “cortar y mezclar” o por síntesis paralelas múltiples, empleando la química de fase en solución o de fase sólida, o por procedimientos que los expertos ya conocen. Por tanto, según otro aspecto de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que contiene por lo menos 2 compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos proporcionan métodos ilustrativos de obtención de los compuestos de la fórmula I. Los expertos podrán apreciar que se pueden aplicar otros métodos de síntesis para obtener los compuestos de la fórmula I. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan en las figuras y ejemplos, estos se pueden sustituir por otros materiales de partida y reactivos para obtener una gran variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos obtenidos por los métodos descritos a continuación

pueden seguir modificándose a la luz de esta descripción aplicando la química convencional, que los expertos conocen perfectamente.

Para obtener los compuestos de la fórmula I, puede ser necesaria la protección de los grupos funcionales remotos (p. ej. aminas primarias o secundarias) de los compuestos intermedios. La necesidad de tal protección puede variar en función de la naturaleza del grupo funcional remoto y de las condiciones de los métodos de obtención. Los grupos idóneos para proteger el grupo amino incluyen al acetilo, trifluor-acetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). Los expertos podrán determinar fácilmente la necesidad de tal protección. En cuanto a la descripción general de grupos protector y su utilización, véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

En los métodos de obtención de los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o series de pasos se separan y/o purifican (separándolos a continuación) hasta el grado de homogeneidad deseado por técnicas habituales de química. Normalmente las separaciones de este tipo implican la extracción multifase, la cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía abarca un amplio abanico de métodos, que incluyen por ejemplo la fase inversa y la fase normal; la exclusión de tamaños; el intercambio iónico; los métodos y aparatos de cromatografía de líquidos de presión alta, media y baja; la escala analítica pequeña; el lecho móvil simulado (SMB) y la cromatografía de capa fina o de capa gruesa; así como las técnicas de pequeña escala para la cromatografía de capa fina y la cromatografía flash.

Otros grupo de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con una reactivo elegido para fijarse sobre o para hacer separable un producto deseado, un material de partida que no haya reaccionado, un producto secundario de la reacción o similares. Tales reactivos incluyen los adsorbentes y absorbentes, por ejemplo el carbón activo, los tamices moleculares, los medios de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de fijación por ejemplo anticuerpos, proteínas de fijación, quelantes selectivos, por ejemplo los éteres corona, los reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares. La selección de los métodos apropiados de separación dependerá de la naturaleza de los materiales en cuestión. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares

en cromatografía, la estabilidad de los materiales en medio ácido y básico en la extracción multifase y similares.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas, por métodos que los expertos conocen bien, como son la cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezclan enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p. ej. un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o el cloruro de ácido de Mosher), por separación de los diastereómeros y conversión (p. ej. por hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (p. ej. biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse también mediante una columna quiral de HPLC.

Puede obtenerse un estereoisómero individual, p. ej. un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica aplicando un método tal como la formación de diastereómeros con agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C.H., J. Chromatogr. 113(3), 283-302, 1975). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier método apropiado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, la separación de los diastereómeros 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, coord., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1993.

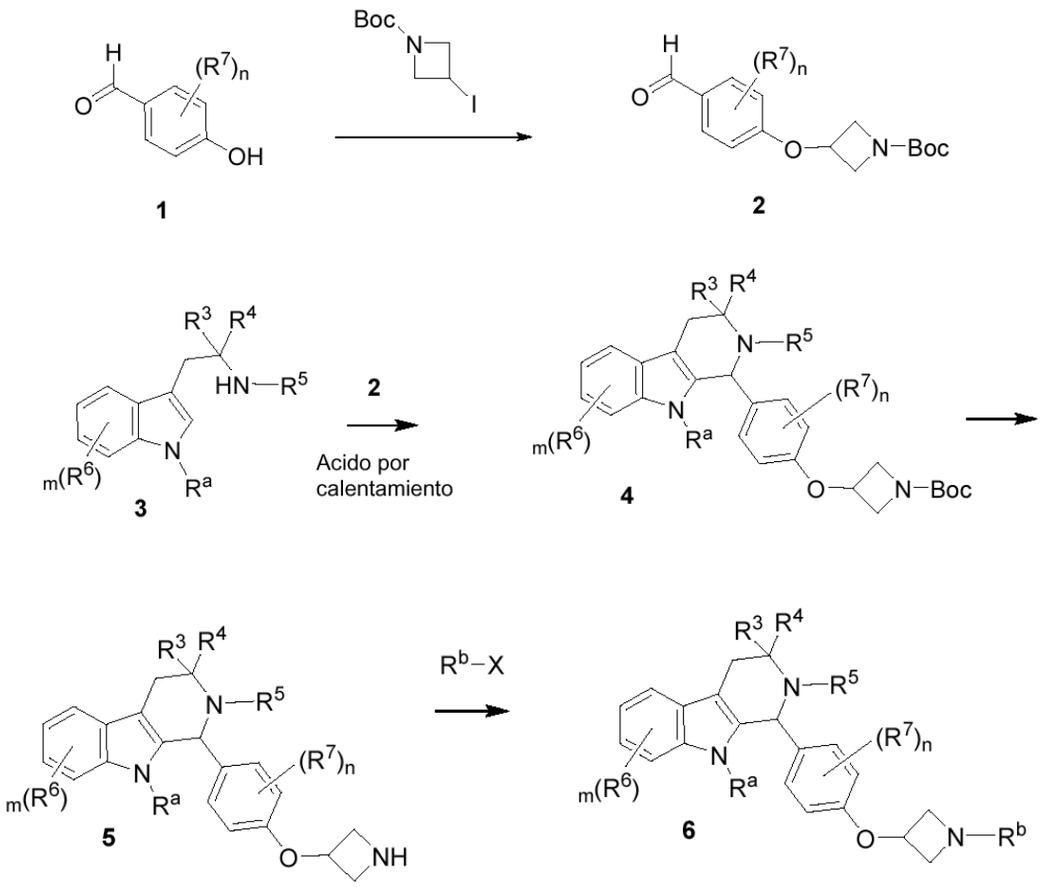
Con el método (1) se pueden formar sales diastereoméricas por reacción con bases quirales enantioméricamente puras, por ejemplo la brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-ß-feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que lleven grupos funcionales ácidos, por ejemplo ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, con la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos

quirales, por ejemplo el ácido alcanforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico o el ácido láctico, se puede conseguir la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, en el método (2) se hace reaccionar el sustrato a resolver con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse por reacción de compuestos asimétricos con agentes derivatizantes quirales enantioméricamente puros, por ejemplo derivados de mentilo, y por posterior separación de los diastereómeros e hidrólisis para formar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica consiste en formar los ésteres quirales, por ejemplo el éster de mentilo, p. ej. el cloroformiato de (-)mentilo, en presencia de una base, o el éster de Mosher, el acetato de α-metoxi-α-(trifluormetil)fenilo (Jacob III., J. Org. Chem. 47, 4165, 1982), de la mezcla racémica y analizar el espectro RMN H^1 para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropoisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropoisoméricos pueden separarse y aislarse por cromatografía en fase normal e inversa, con arreglo a los métodos de separación de naftil-isoquinolinas atropoisoméricas (WO 96/15111). Con el método (3) puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía empleando una fase estacionaria quiral (“Chiral Liquid Chromatography”, W.J. Lough, coord., Chapman and Hall, Nueva York, 1989; Okamoto, J. Chromatogr. 513, 375-378, 1990). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por los métodos aplicados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, por ejemplo la rotación óptica y el dicroísmo circular.

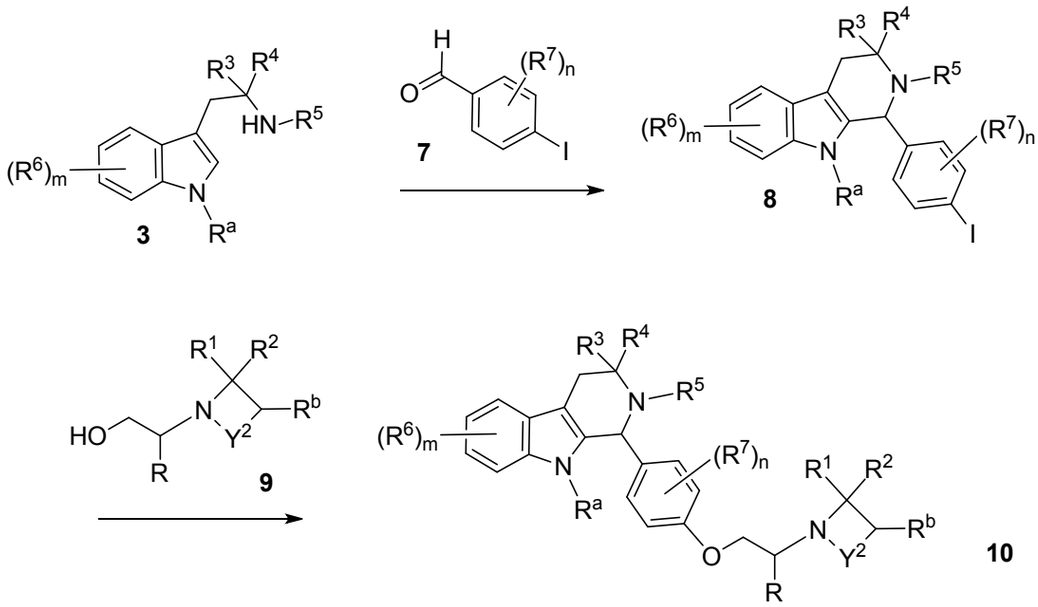
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los procedimientos generales de los esquemas 1-7.

Esquema 1



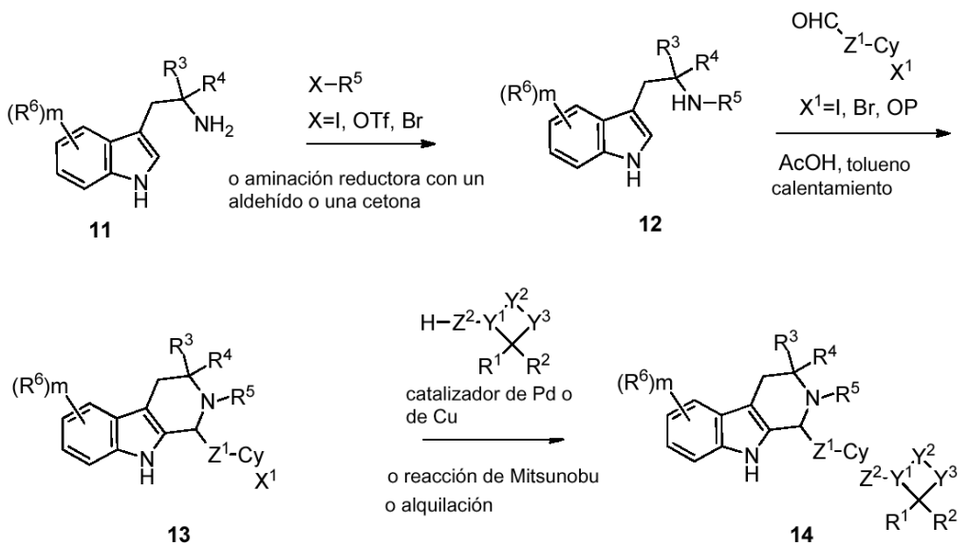
En el esquema 1 se representa la reacción del compuesto intermedio 1 para-hidroxi-benzaldehído con el 3-yodoazetidina-1-carboxilato de tert-butilo para formar el compuesto intermedio 2 del ejemplo, el 3-(4-formilfenoxi)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo. Un compuesto intermedio 1 ilustrativo es el 2,6-difluor-4-hidroxibenzaldehído. Por ciclación del compuesto 2 con aminas bicíclicas 3 se forma el compuesto intermedio 4 tricíclico, la tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-azetidina. Por desprotección en medio ácido del compuesto 4 y alquilación del 5 se forma el compuesto intermedio 6 tricíclico, la tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-azetidina.

Esquema 2:



En el esquema 2 se representa la ciclación de compuestos intermedios 7 de tipo para-yodo-benzaldehído, por ejemplo el 2,6-difluor-4-yodobenzaldehído, con aminas bicíclicas 3 para formar el compuesto intermedio 8 tricíclico, el tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-yodofenilo. Por reacción del 8 con el alcohol 9 se forma el compuesto intermedio 10 tricíclico, el tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-ilo.

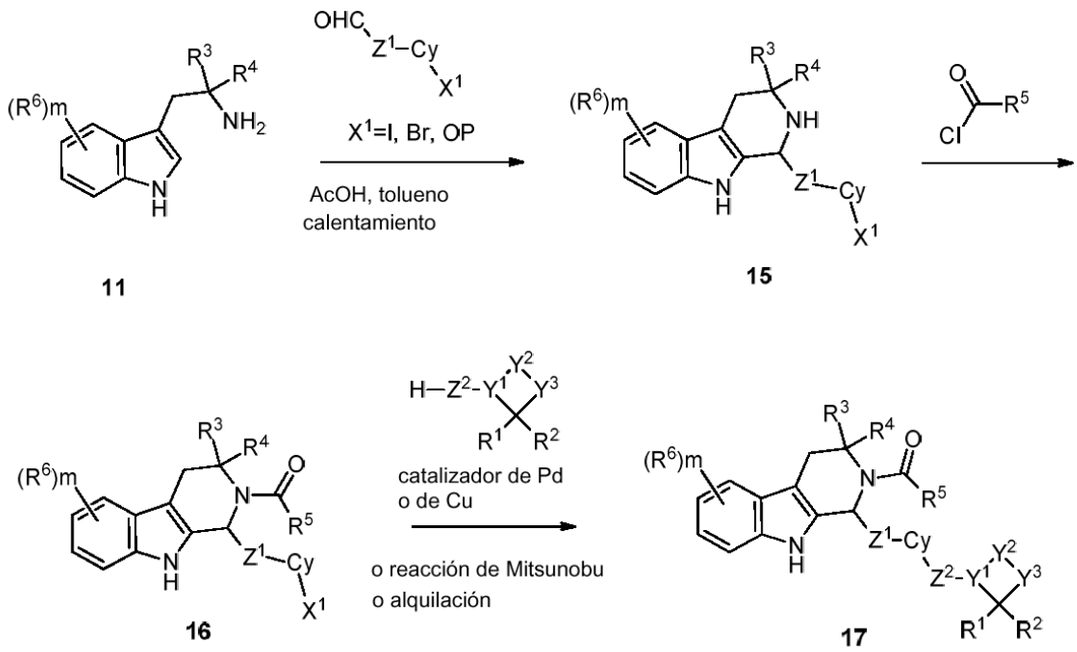
Esquema 3:



En el esquema 3 se representa la reacción de la amina 11 con un reactivo alquilante, en la que el grupo saliente podría ser un yoduro, un bromuro o un triflato, que conduce al compuesto intermedio 12. Como alternativa, la amina 11 podría reaccionar también con un aldehído o cetona para formar el compuesto intermedio 12 por una reacción de aminación reductora. Por condensación del compuesto

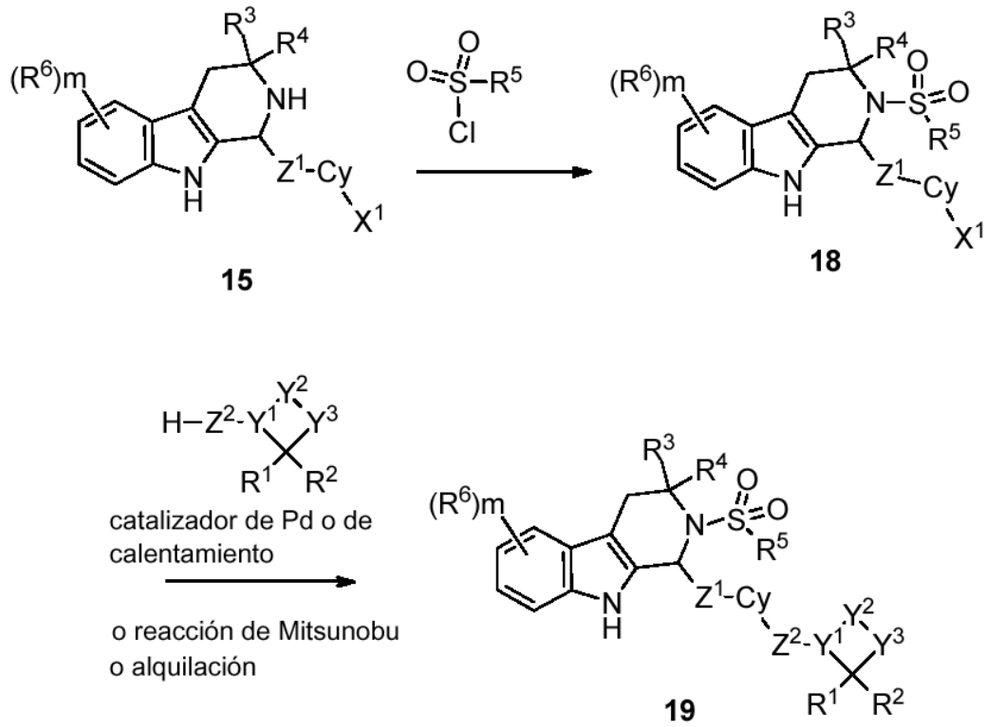
intermedio 12 con un aldehído se produce el compuesto intermedio 13. El yoduro o bromuro del grupo X^1 de Cy podría condensarse a continuación con un alcohol o una amina o un sulfuro o una olefina por una reacción de Ullman o Buchwald o Heck catalizada con Pd o Cu para formar el compuesto 14 deseado. Como alternativa se podría desproteger el fenol protegido (OP) del grupo Cy y después condensarse el fenol resultante con un alcohol por una reacción de Mitsunobu. Como alternativa, se podría alquilar el fenol con un yoduro, un bromuro, un cloruro, un triflato o un mesilato, para formar el compuesto intermedio 14 tricíclico, el tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-ilo.

Esquema 4:



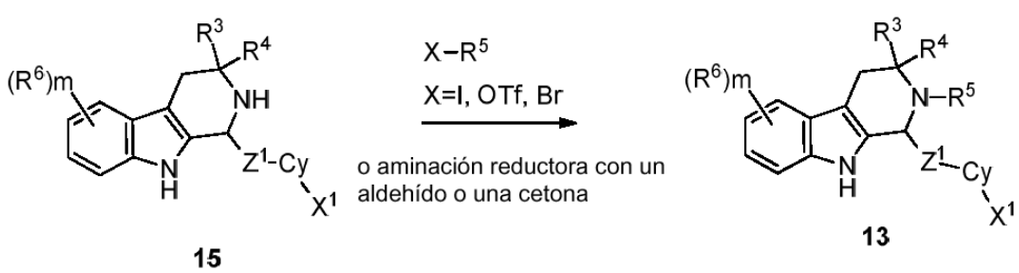
En el esquema 4 se representa la ciclación de Pictet-Spengler de la amina 11 con un aldehído que conduce al compuesto intermedio 15, en el que X^1 es yoduro o bromuro. Por reacción de la amina 15 con un cloruro de ácido se forma la amida 16. Después se puede condensar el grupo yoduro o bromuro X^1 de Cy con un alcohol, una amina, un sulfuro o una olefina por una reacción de Ullman o Buchwald o Heck catalizada con Pd o Cu para formar el compuesto intermedio 17. Como alternativa se podría desproteger el fenol protegido (OP) del grupo Cy del compuesto 16 y después condensarse el fenol resultante con un alcohol por una reacción de Mitsunobu para formar el compuesto 17. Como alternativa se puede alquilar el fenol (OH) con un yoduro, un bromuro, un cloruro, un triflato o un mesilato, para formar el compuesto intermedio 17 tricíclico, la tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-amida.

Esquema 5:



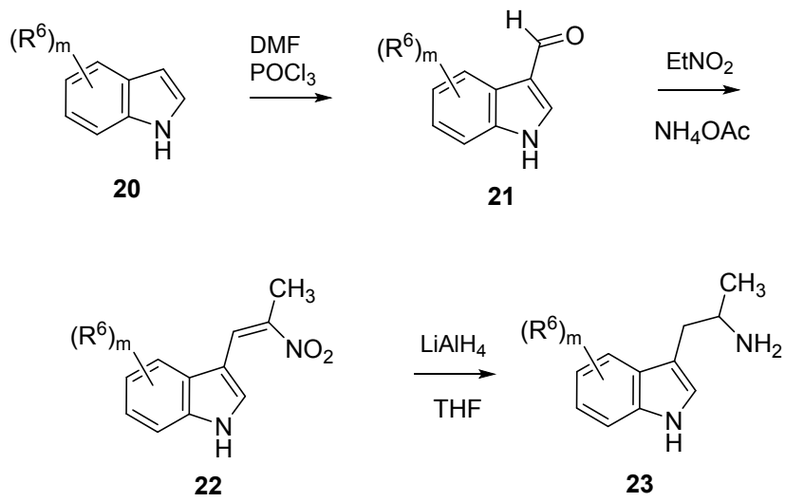
En el esquema 5 se representa la reacción de la amina 15 con un cloruro de sulfonilo para formar la sulfonamida 18, que por una reacción de Ullman o Buchwald o Heck catalizada con Pd o Cu o por reacciones de Mitsunobu o de alquilación se convierte en el compuesto intermedio 19 tricíclico, la tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-1-il-sulfonamida.

Esquema 6:



En el esquema 6 se representa la reacción de la amina 15 con un agente alquilante (R^5-X) para formar el compuesto intermedio 13. Como alternativa se puede hacer reaccionar la amina 15 con un aldehído o cetona y un agente reductor, por ejemplo el cianoborhidruro sódico, para formar el compuesto intermedio 13.

Esquema 7



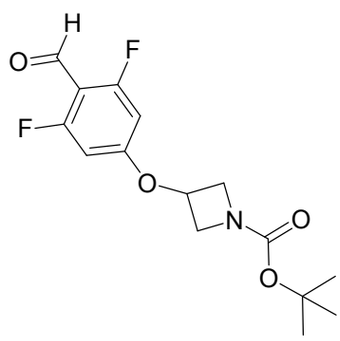
En el esquema 7 se representa el método sintético general para obtener la triptamina 23. Se transforma el indol sustituido 20 en el aldehído 21 en las condiciones de la reacción de Vilsmeier. Por reacción aldólica del aldehído 21 con nitroetano se forma el compuesto 22. Por reducción del 22 con hidruro de litio y aluminio se obtiene la triptamina 23.

Ejemplos

Ejemplo 101

(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol 101

Paso 1: 3-(3,5-difluor-4-formil-fenoxi)-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo 101c

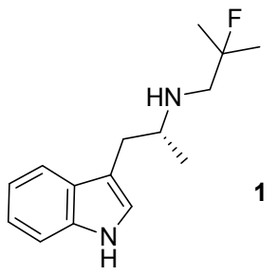


101c

En atmósfera de argón a una solución de 2,6-difluor-4-hidroxi-benzaldehído 101a (CAS nº 532967-21-8, 600 mg, 3,79 mmoles) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se le añaden el carbonato de cesio (3,09 g, 9,48 mmoles) y la 1-Boc-3-yodoazetidina 101b (CAS nº 254454-54-1, 2,68 g, 9,48 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 150 ºC en el microondas durante 1 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se separan los sólidos por filtración, se lava la torta del filtro con tolueno y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se reparte el residuo entre

EtOAc y agua, se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra con vacío. Se adsorbe el producto en bruto sobre tierra de diatomeas HMN (Isolute®, Biotage) y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0% al 30%), obteniéndose el compuesto 101c en forma de aceite amarillo (1,10 g, 93%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): 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).

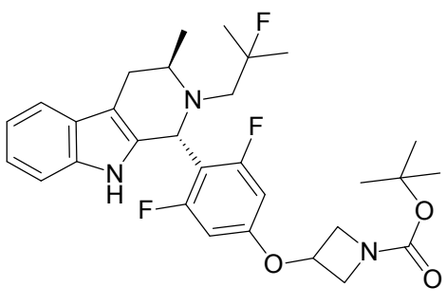
Paso 2: (2-fluor-2-metil-propil)-[(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina 101d



101d

Se obtiene el compuesto 101d con arreglo a WO 2014/191726, página 78.

Paso 3: 3-{3,5-difluor-4-[(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il]-fenoxi}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo 101e

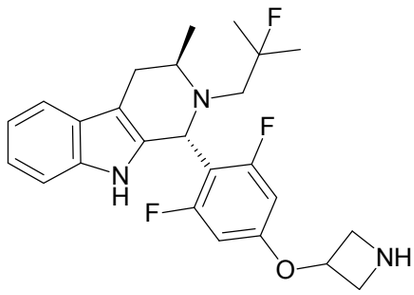


101e

En atmósfera de argón a una solución de la (2-fluor-2-metil-propil)-[(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina 101d, obtenida con arreglo a WO 2014/191726, página 78 (540 mg, 2,17 mmoles) en tolueno (8 ml) se le añaden el 3-(3,5-difluor-4-formil-fenoxi)-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo 101c (818 mg, 2,61 mmoles) y ácido acético (249 µl, 4,34 mmoles). En un tubo sellado protegido de la luz se calienta la mezcla a 80 ºC durante 4 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente (RT) y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (EtOAc) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra con vacío. Se adsorbe el producto en bruto sobre tierra de diatomeas HMN y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0% al 20%), obteniéndose el compuesto 101e en forma de sólido blanco mate (1,10 g, 90%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): 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); CL-EM: 544,5 $[M+H]^+$.

Paso 4: (1R,3R)-1-[4-(azetidin-3-iloxi)-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina 101f



101f

En atmósfera de argón a una mezcla del 3-{3,5-difluor-4-[(1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-beta-carbolin-1-il]-fenoxi}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo 101e (840 mg, 1,54 mmoles) y diclorometano (10 ml) se le añade por goteo el TFA (1,75 ml, 23,1 mmoles) y se agita la mezcla, protegida de la luz, a t. amb. durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica empleando un cartucho SCX-2 (fase móvil: diclorometano/ metanol = 1:1 y después amoníaco 2N en metanol). Se reúnen las fracciones apropiadas y se concentran, obteniéndose el compuesto 101f en forma de sólido blanco mate (54 mg, 8%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): 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 (ancha s, 1H), 1,27 - 1,07 (m, 9H); CL-EM: 442,5 $[M-H]^-$.

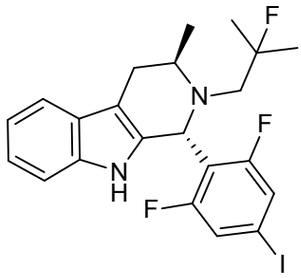
Paso 5: en atmósfera de argón a una mezcla de la (1R,3R)-1-[4-(azetidin-3-iloxi)-2,6-difluor-fenil]-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina 101f (54 mg, 0,12 mmoles) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añaden el 1-bromo-3-fluorpropano (16 µl, 0,16 mmoles; CAS nº 352-91-0) y la etildiisopropilamina (12 µl, 0,24 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t. amb. durante 48 h, protegida de la luz. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente del 0% al 5%) y después se emplea un cartucho C18 (acetonitrilo, agua, ácido fórmico). Se reúnen las fracciones apropiadas y se concentran, obteniéndose el compuesto 101 en forma de sólido amarillo (27 mg, 8%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 11,12 (ancha s, 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); CL-EM: 504,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102

(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol 102

Paso 1: (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina 102b



102b

En atmósfera de argón a una solución de (2-fluor-2-metil-propil)-[(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina 101d, obtenida con arreglo a WO 2014/191726, página 78, (50 mg, 0,20 mmoles) en tolueno (170 µl) se le añaden el 2,6-difluor-4-yodo-benzaldehído 102a (CAS nº 1160573-10-3, 65 mg, 0,24 mmoles) y después el ácido acético (23 µl, 0,40 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 80 ºC en un tubo sellado durante 5 h y después se deja enfriar a t. amb. Se purifica la mezcla en un cartucho SCX-2 (fase móvil: diclorometano/ metanol = 9:1 y después amoníaco 2N en metanol). Se reúnen las fracciones apropiadas, se concentran y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0% al 30%), obteniéndose el compuesto 102b en forma de sólido amarillo (89 mg, 89%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 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); CL-EM: 497,0 $[M-H]^-$.

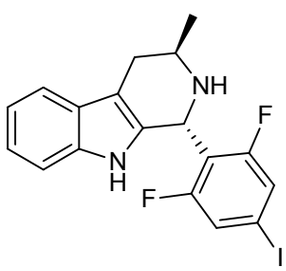
Paso 2: se desgasifica una mezcla de la (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina 102b (82 mg, 0,16 mmoles), 2-(3-fluormetil-azetidin-1-il)-etanol 102c, obtenido con arreglo a WO 2013/090836, página 124 (44 mg, 0,33 mmoles; CAS nº 1443984-69-7, WO 2013/090836), yoduro de cobre (6,2 mg, 0,03 mmoles), carbonato potásico (68 mg, 0,49 mmoles) y butironitrilo (600 µl) con tres ciclos de vacío - argón. Se calienta la

mezcla reaccionante a 135 ºC durante 24 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. Se separa el sólido de la mezcla reaccionante por filtración a través de Celite y se lava el sólido con acetato de etilo. Se reúnen los líquidos filtrados, se lavan con agua (tres veces) y salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil: metanol del 0 al 7% en diclorometano). Se recogen las fracciones apropiadas y se concentran, obteniéndose el compuesto 102 en forma de sólido amarillo (17,2 mg, 21%). RMN H^1 (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 debajo del DMSO-d6), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 1,25 - 1,09 (m, 6H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H); CL-EM: 502,3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 103

1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-metilpropan-1-ona 103

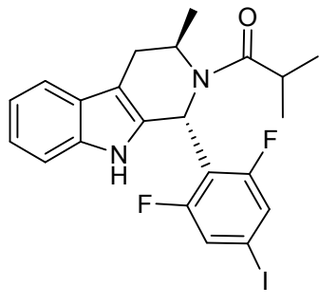
Paso 1: (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodofenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol 103b



103b

En un vial de microondas se introducen la (2R)-1-(1H-indol-3-il)propano-2-amina 103a (710 mg, 3,67 mmoles), después el 2,6-difluor-4-yodo-benzaldehído (1,1 g, 4,03 mmoles) y el acetonitrilo (2,6 ml). Se coloca la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno y se le añade el TFA (0,5 ml, 7,0 mmoles). Después se calienta la mezcla reaccionante a 130 ºC en el microondas durante 1 h y se le añade una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se extrae la mezcla con DCM (3 x 100 ml), se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en hexanos), obteniéndose el compuesto 103b (450 mg, 29%). RMN H^1 (400 MHz, cloroformo deuterado-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 (dq, 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).

Paso 2: 1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-metil-propan-1-ona 103c



103c

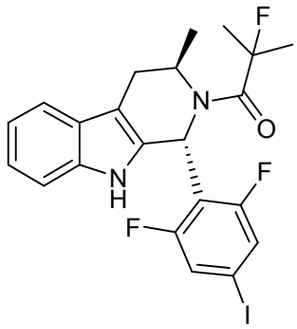
En un matraz de fondo redondo (RBF) se introducen el (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol 103b (50 mg, 0,12 mmoles) y después el bicarbonato sódico (50 mg, 0,59 mmoles) y cloroformo (0,8 ml). Se añade el cloruro de 2-metilpropanoílo (31 mg, 0,2947 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 45 ºC durante 1 h (hora). Se añade la diisopropiletilamina (base de Hunig, 0,1 ml, 0,59 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante hasta que el análisis CL-EM indica que se han consumido los materiales de partida. Se añade una solución acuosa saturada (10 ml) de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla reaccionante con DCM (3 x 50 ml), se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en hexanos), obteniéndose el compuesto 103c (51 mg, 88%). RMN H^1 (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).

Paso 3: en un vial de microondas de 5 ml se introducen la 1-[(1R,3R)-1-(2,6-difluor-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 mmoles) y después el 2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etanol 102c, sintetizado con arreglo a WO 2013/090836, página 124 (27 mg, 0,21 mmoles), el yoduro de cobre (8 mg, 0,04 mmoles) y el carbonato potásico (43 mg, 0,31 mmoles). Se sella el vial y se le añade el butironitrilo (0,7 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 135 ºC durante una noche y se enfría a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, eluyendo con EtOAc. Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran y se purifican por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 103 (16 mg, 31%). RMN H^1 (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 (q, 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); CL-EM: 500,3 $[M+H]^+$

Ejemplo 104

1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ona 104

Paso 1: 1-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ona 104a



104a

En un matraz de fondo redondo se introducen el (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol 103b (100 mg, 0,24 mmoles) y después el cloruro de 2-fluor-2-metil-propanoílo (0,59 ml de una solución 1 M en $CHCl_3$, obtenido por reacción del ácido correspondiente con cloruro de oxalilo), bicarbonato sódico (99 mg, 1,2 mmoles) y cloroformo (1,6 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 45 ºC durante 1 h y se le añade la base de Hunig (0,2 ml, 1,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante hasta que el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM indica que se han consumido todos los materiales de partida. Se añade a la mezcla reaccionante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla con DCM (3 x 50 ml), se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAC del 0 al 100% en hexanos), obteniéndose el compuesto 104a (95 mg, 79%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,54 – 7,31 (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); CL-EM: 513,0 $[M+H]^+$.

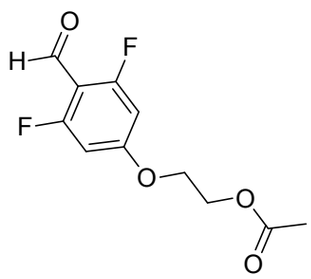
Paso 2: en un vial de microondas de 5 ml se introducen la 1-[(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-fluor-2-metil-propan-1-ona 104a (29 mg, 0,056 mmoles) y después el 2-[3-(fluor-metil)azetidin-1-il]etanol (15 mg, 0,11 mmoles), yoduro de cobre (4 mg., 0,023 mmoles), carbonato potásico (24 mg, 0,17 mmoles) y butironitrilo (0,37 ml). Se desgasifica la solución durante 5 min y se calienta 135 ºC durante una noche. Cuando el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM indica que se han consumido todos los materiales de partida, se enfría la mezcla en bruto a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite®. Se lava el cartucho de Celite con EtOAc, se reúnen los líquidos filtrados, se concentran y se purifican por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 104

(9 mg, 31%). RMN H^1 (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); CL-EM: 518,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(difluormetil)azetidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorfenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol 105

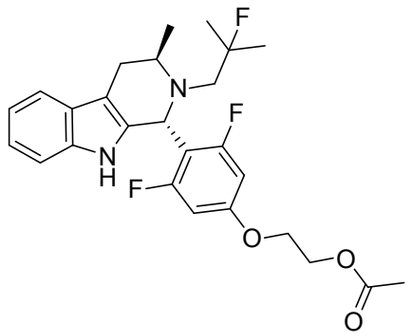
Paso 1: acetato de 2-(3,5-difluor-4-formilfenoxi)etilo 105a



105a

Se calienta a 80 ºC durante 24 h una solución del 2,6-difluor-4-hidroxi-benzaldehído (CAS nº 532967-21-8, 300 mg, 1,89 mmoles) y acetato de 2-bromo-etilo (CAS nº 927-68-4, 0,22 ml, 2 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) y N,N-dimetil-formamida (1 ml). Se añade otra porción del acetato de 2-bromo-etilo (0,11 ml, 1 mmoles) y se continúa el calentamiento a 80 ºC durante 30 h más. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se reparte el residuo entre EtOAc y una solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con más porciones de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se separan, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0% al 33%), obteniéndose el compuesto 105a en forma de polvo blanco (213 mg, 45%). RMN H^1 (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).

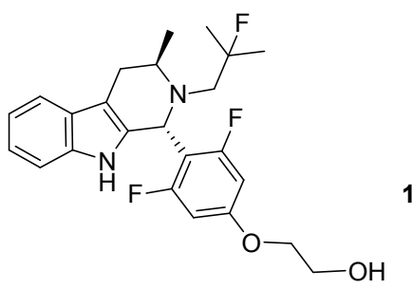
Paso 2: acetato de 2-(3,5-difluor-4-((1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido-[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etilo 105b



105b

En atmósfera de argón a una solución de la (2-fluor-2-metil-propil)-[(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina 101d (213 mg, 0,86 mmoles) y acetato de 2-(3,5-difluor-4-formilfenoxi)etilo 105a (210 mg, 0,86 mmoles) en tolueno (1 ml) se le añade el ácido acético glacial (0,1 ml, 1,72 mmoles). Se sella el matraz y se calienta la mezcla reaccionante a 80 ºC durante 16 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se reparte el residuo entre diclorometano y una solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con más porciones de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se separan, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0% al 20%), obteniéndose el compuesto 105b en forma de espuma blanca (323 mg, 80%). RMN H^1 (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).

Paso 3: 2-(3,5-difluor-4-((1R,3R)-2-(2-fluor-2-metil-propil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etanol 105c

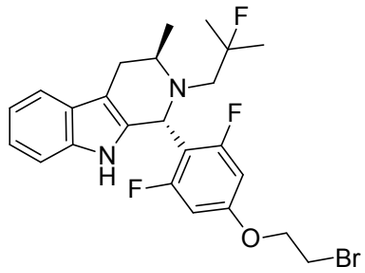


105c

A una solución del acetato de 2-(3,5-difluor-4-((1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etilo 105b (320 mg, 0,675 mmoles) en THF/MeOH (2/1, 6 ml) se le añade hidróxido sódico (1 N, 4 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 70 ºC durante 45 min. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se elimina el disolvente con vacío. Se reparte el residuo entre diclorometano y agua. Se separa la fase orgánica, se seca

con $MgSO_4$, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto 105c en forma de espuma blanca (264 mg, 91%). CL-EM: 431,2 $[M-H]^-$.

Paso 4: (1R,3R)-1-(4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorfenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol 105d



105d

A una solución del 2-(3,5-difluor-4-((1R,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido-[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etanol 105c (130 mg, 0,3 mmoles) en DCM (2,5 ml) se le añaden la trifenilfosfina (94 mg, 0,36 mmoles) y el tetrabromuro de carbono (120 mg, 0,36 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0% al 20%), obteniéndose el compuesto 105d en forma de espuma blanca (142 mg, 95%). RMN H^1 (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).

Paso 5: A una solución de (1R,3R)-1-(4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorfenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol 105d (62 mg, 0,125 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) se le añaden la N,N-diisopropiletil-amina (0,064 ml, 0,375 mmoles) y el clorhidrato de la 3-(difluormetil)azetidina (CAS 1354792-76-9, 27 mg, 0,187 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, después a 45 ºC durante 4 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se extrae la fase acuosa con más porciones de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se separan, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente del 0% al 2,5%), obteniéndose el compuesto 105 en forma de sólido blanco mate (40 mg, 62%). RMN H^1 (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); CL-EM: 520,4 $[M-H]^-$.

Los compuestos 106-125 se obtienen por los procedimientos aquí descritos y se caracterizan por CL-EM $[M+H]^+$:

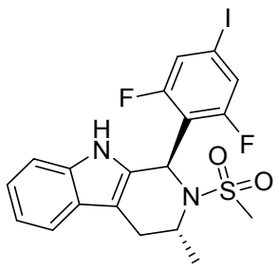
106	520,1
107	486,4
108	532,4
109	518,2
110	
111	469,2
112	487,3
113	498,3
114	514,3
115	500,3
116	486,3
117	486,1
118	500,2
119	500,2
120	484,2
121	472,2
122	516,2
123	502,3

124	528,3
125	514,3

Ejemplo 126

(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol 126

Paso 1: (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodofenil)-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introducen el (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol (50 mg, 0,12 mmoles) y cloroformo (0,15 M, 0,8 ml). Después se añaden de modo sucesivo la N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,35 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (0,014 ml, 0,18 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 45 ºC hasta que el seguimiento de la reacción por CL-EM indica que los materiales de partida se han consumido por completo. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade una solución acuosa saturada de NH_4Cl, se extrae con DCM (3 x 50 ml), se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, eluyendo con iPrOAc del 0 al 50% en heptanos, obteniéndose el compuesto epigrafiado (40 mg, rendimiento = 68%). RMN H^1 (400 MHz, 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 (q, 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). CL-EM: 503,0 $[M+H]^+$.

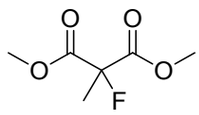
Paso 2: En un vial de 5 ml vial se introducen el (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-3-metil-2-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (40 mg, 0,08 mmoles), el 2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etanol (21 mg, 0,16 mmoles), el yoduro cuproso (6 mg, 0,032 mmoles), el carbonato potásico (33 mg, 0,24 mmoles) y el butironitrilo (0,5 ml). Se desgasifica la solución durante 5 min y después se calienta a 135 ºC durante una noche. Cuando el seguimiento de la reacción por CL-EM indica que la reacción ha finalizado, se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, eluyendo con EtOAc. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por HPLC en fase

inversa, obteniéndose el compuesto 126 (6 mg, rendimiento = 15%). RMN H^1 (400 MHz, 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). CL-EM: 508,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 154

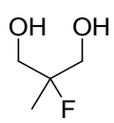
(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)-azetidin-1-il)etoxi)fenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol 154

Paso 1: 2-fluor-2-metilmalonato de dimetilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en la estufa se introducen el hidruro sódico (1,15 equiv., 21 mmoles). Se coloca la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno y se enfría a 0 ºC. Se le añade THF (63 ml). A esta mezcla se le añade por goteo el 2-metilpropanodioato de dimetilo (5,0 g, 34,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 30 min. Después se añade en una porción la N-fluorbencenosulfonimida (1,05 equiv., 19,2 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y con lo cual solidifica, después se le añaden otros 50 ml de THF. Pasadas 1,5 h se añade a la mezcla reaccionante una solución acuosa 2 N de HCl, se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con 3x200 ml de HCl 2 N. Se separa la fase orgánica, se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se recoge el sólido blanco en bruto en 200 ml de heptano, se somete a ultrasonidos y se filtra a través de Celite. Se lavan los sólidos filtrados con 3x200 ml de heptano. Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran, obteniéndose el producto deseado en bruto (3 g, rendimiento = 53%) en forma de aceite amarillo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3,32 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

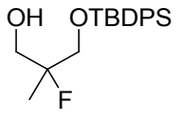
Paso 2: 2-fluor-2-metilpropano-1,3-diol



En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en la estufa se introducen el 2-fluor-2-metil-propanodioato de dimetilo (3 g, 18,3 mmoles) y el THF (90 ml). Se coloca la mezcla reaccionante en atmósfera de N_2 y se enfría a 0 ºC. Se añade por goteo una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 2,75 equiv., 50,3 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfría de nuevo la mezcla reaccionante a 0 ºC, se le añade agua (2 ml) y después

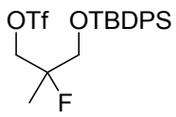
una solución acuosa de NaOH al 15% (2 ml) y agua (4 ml). Se agita la suspensión durante 15 min, se filtra y se concentra, obteniéndose el producto en bruto (1,4 g, rendimiento = 71%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,85 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,22 – 1,15 (d, 3H).

Paso 3: 3-(tert-butildifenilsililoxi)-2-fluor-2-metil-propan-1-ol



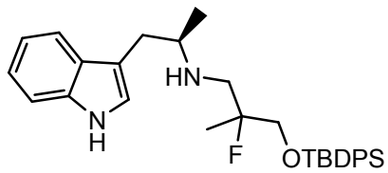
En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en la estufa se introducen el 2-fluor-2-metil-propano-1,3-diol (1,47 g, 1,25 equiv., 13,6 mmoles) y después el imidazol (1,11 g, 1,5 equiv., 16,4 mmoles), el tert-butilclorodifenil-silano (3,0 g, 10,9 mmoles) y el cloroformo (136 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche y después se le añade una solución saturada de NH_4Cl (100 ml). Se extrae la mezcla con DCM (100 ml), se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (iPrOAc del 0 al 100% en heptanos), obteniéndose el producto deseado (1,26 g, 33 rendimiento = %). RMN H^1 (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).

Paso 4: trifluormetanosulfonato de 3-(tert-butildi-fenilsililoxi)-2-fluor-2-metilpropilo



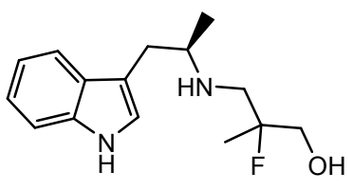
En atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en la estufa se introducen el 3-[tert-butil(difenil)silil]oxi-2-fluor-2-metil-propan-1-ol (1,3 g, 3,8 mmoles) y el diclorometano (63 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0 ºC y se le añade por goteo el anhídrido trifluormetanosulfónico (1,27 g, 1,2 equiv., 4,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h y se lava con HCl 2 N y después con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se separa la fase orgánica, se seca con $MgSO_4$ y se filtra a través de un cartucho de gel de sílice eluyendo con DCM. Se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el producto deseado en bruto (1,8 g, rendimiento = 100%) que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. RMN H^1 (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).

Paso 5: N-((R)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-(tert-butildifenilsililoxi)-2-fluor-2-metilpropano-1-amina



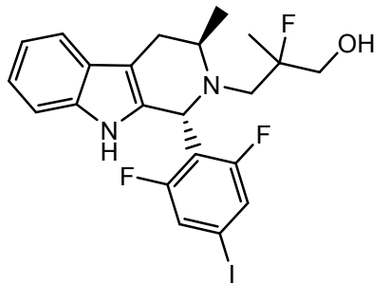
En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en la estufa se introducen la (2R)-1-(1H-indol-3-il)propano-2-amina (600 mg, 3,1 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (0,81 ml, 1,5 equiv., 4,65 mmoles) y el 1,4-dioxano (6 ml) y se coloca la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno. Se añade el trifluormetanosulfonato de [3-[tert-butil(difenil)silil]oxi-2-fluor-2-metil-propilo] (1,95 g, 1,25 equiv., 3,9 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 90 ºC. Cuando el análisis CL-EM indica que los materiales de partida se han consumido, se añade a la mezcla reaccionante una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae la mezcla con EtOAc (3 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en hexanos) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,2 g, rendimiento = 77%). CL-EM: 503,3 $[M+H]^+$.

Paso 6: 3-((R)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-ilamino)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol



En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en la estufa se introduce la 3-[tert-butil(difenil)silil]oxi-2-fluor-N-[(1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-2-metil-propano-1-amina (1,2 g, 2,4 mmoles), después el THF (9,6 ml) y el fluoruro de tetrabutilamonio hidratado (3 ml de una solución 1 M en THF). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente hasta que la CL-EM indica que los materiales de partida se han consumido por completo. Se añade agua a la mezcla reaccionante y se extrae con IPA al 25% en DCM 5 x 100 ml. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (NH_3 2 N en MeOH del 0 al 30% en DCM) se obtiene el compuesto epigrafiado (332 mg, rendimiento = 53%). CL-EM: 265,1 $[M+H]^+$.

Paso 7: 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introducen el 2-fluor-3-[[(1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]amino]-2-metil-propan-1-ol (332 mg, 1,26 mmoles), el 2,6-difluor-4-yodo-benzaldehído (370 mg, 1,1 equiv., 1,38 mmoles) y tolueno (5,5 ml). Se coloca la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno y se le añade ácido acético (2 M). Se calienta la mezcla reaccionante a 90 ºC durante 48 h. Se añade a la mezcla reaccionante una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae vigorosamente con iPrOAc (5 x 100ml). Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Por purificación mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (iPrOAc del 0 al 100% en heptanos) se obtiene el compuesto epigrafiado (475 mg, rendimiento = 74%). CL-EM: 515,1 $[M+H]^+$.

Paso 8: En un vial de microondas de 20 ml se introducen el 3-[(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-2-fluor-2-metil-propan-1-ol (400 mg, 0,78 mmoles), el 2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]-etanol (518 mg, 5 equiv., 3,9 mmoles), el yoduro cuproso (74 mg, 0,5 equiv., 0,39 mmoles) y carbonato potásico (644 mg, 6 equiv., 4,7 mmoles). Se tapa el vial y se coloca la mezcla en atmósfera de nitrógeno. Se añade el butironitrilo (5,2 ml) y se desgasifica la mezcla durante 10 min. Se calienta la mezcla reaccionante a 135 ºC durante 16 h, se filtra a través de Celite y se purifica por HPLC quiral en fase inversa, obteniéndose dos diastereómeros. El compuesto 154 es el diastereómero que eluye en segundo lugar (90 mg, rendimiento = 22%). 154: RMN H^1 (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 (q, 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 quedan ocultos debajo del pico del agua. SFC quiral: columna OX UPC2, elución isocrática con MeOH al 25% con un 0,1% de NH_4OH durante 2,5 min. Tiempo de retención = 1,35 min. CL-EM: 520,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 155

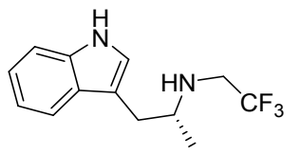
(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-2-fluor-2-metil-propan-1-ol 155

Con arreglo a los procedimientos del ejemplo 154, el compuesto 155 es el diastereómero que eluye en primer lugar (110 mg, rendimiento = 27 %). 155: RMN H^1 (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 quedan ocultos debajo del pico del agua. SFC quiral: columna OX UPC2, elución isocrática con MeOH al 25% con un 0,1% de NH_4OH durante 2,5 min. Tiempo de retención = 0,55 min. CL-EM: 520,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 174

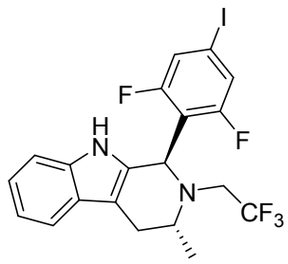
(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,3,4,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indol 174

Paso 1: (R)-1-(1H-indol-3-il)-N-(2,2,2-trifluoretil)-propano-2-amina



Se calienta a 50 ºC durante 6 h una mezcla de (2R)-1-(1H-indol-3-il)propano-2-amina (100 mg, 0,574 mmoles), trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (151 mg, 0,6313 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (371 mg, 2,87 mmoles) y 1,4-dioxano (3,8261 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con EtOAc (2x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (iPrOAc del 0 al 50% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (89 mg, rendimiento = 60,5 %) en forma de aceite incoloro. RMN H^1 (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). CL-EM (ESI) m/z = 257 $[M+H^+]$.

Paso 2: (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodofenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol



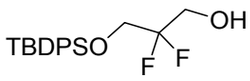
Se calienta a 90 ºC durante 5 h una mezcla de (2R)-1-(1H-indol-3-il)-N-(2,2,2-trifluoretil)propano-2-amina (54 mg, 0,211 mmoles), 2,6-difluor-4-yodo-benzaldehído (62 mg, 0,232 mmoles), ácido acético (110 mg, 1,84 mmoles) y tolueno (1 ml). Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre EtOAc y una solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (2x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, que se emplea sin purificación. CL-EM (ESI) m/z 507 [M+H$^+$].

Paso 3: en un vial de microondas se purga con N_2 durante 5 min una mezcla de (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,3,4,9-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol (107 mg, 0,211 mmoles), 2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etanol (84 mg, 0,632 mmoles), CuI (16 mg, 0,0843 mmoles), K_2CO_3 (87 mg, 0,632 mmoles) y butironitrilo (1,4 ml), se sella el vial y se calienta a 135 ºC durante 23 h. Se filtra la mezcla a través de Celite, se concentra y se purifica por HPLC prep., obteniéndose el compuesto 174 (51 mg, rendimiento = 47 %) en forma de sólido amarillo. RMN H^1 (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). CL-EM (ESI) m/z = 512 [M+H$^+$].

Ejemplo 286

3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-2-il]-2,2-difluor-propan-1-ol 286

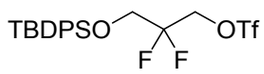
Paso 1: 3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluor-propan-1-ol



A una solución agitada de 2,2-difluorpropano-1,3-diol (200 mg, 1,78 mmoles) en THF (4 ml) se le añade en un baño de aceite el NaH (al 60% en aceite mineral, 71 mg, 1,78 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos. Se añade por goteo el TBDPSCl (490 mg, 1,78 mmoles) a la mezcla reaccionante. Se calienta la mezcla reaccionante a 20 ºC y se continúa la agitación durante 3 horas. Se añade agua (10 ml) lentamente a la mezcla reaccionante y se lava la mezcla resultante con

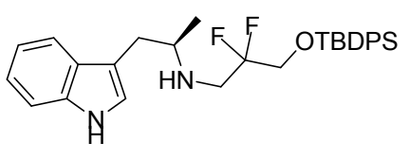
EtOAc (10 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo al 20% en EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (450 mg, 1,28 mmoles, rendimiento = 72 %) en forma de aceite ligeramente amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Paso 2: trifluormetanosulfonato de 3-((tert-butildi-fenilsilil)oxi)-2,2-difluorpropilo



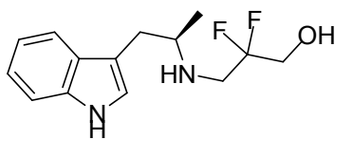
A una solución agitada del 3-[tert-butil(difenil)-silil]oxi-2,2-difluor-propan-1-ol (del paso 1, 400 mg, 1,14 mmoles) y la 2,6-lutidina (0,39 ml, 3,42 mmoles) en DCM (8 ml) se le añade por goteo el Tf_2O (0,38 ml, 2,28 mmoles) sobre un baño de hielo. Se agita la mezcla reaccionante a 20 ºC durante 2 horas. Se vierte lentamente la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (20 ml) y se extrae con DCM (20 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl 1 N (20 ml), una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo al 10% en EtOAc), obteniéndose el producto deseado (500 mg, 1,04 mmoles, 91%) en forma de aceite ligeramente amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Paso 3: (R)-N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluorpropano-1-amina



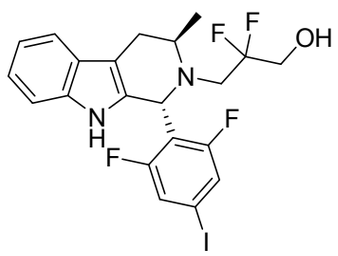
Se agita a 90 ºC durante 12 horas una mezcla del trifluormetanosulfonato de [3-[tert-butil(difenil)silil]oxi-2,2-difluor-propilo] (del paso 2, 8,31 g, 17,22 mmoles), DIPEA (6,1 ml, 34,44 mmoles), la (2R)-1-(1H-indol-3-il)propano-2-amina (3 g, 17,22 mmoles) y el dioxano (60 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua (100 ml) y se lava con EtOAc (100 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,6 g, 87%) en forma de aceite amarillo. CL-EM: 507,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: (R)-3-((1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2,2-difluorpropan-1-ol



A una solución agitada de la (R)-N-(1-(1H-indol-3-il)-propan-2-il)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluor-propano-1-amina (del paso 3, 7,6 g, 15 mmoles) en THF (100 ml) se le añade el TBAF (1,0 M en THF, 30 ml, 30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25 ºC durante 4 horas, se diluye con agua (200 ml) y se extrae con EtOAc (200 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 70% en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,5 g, 87%) en forma de aceite ligeramente amarillo. CL-EM: 268,9 $[M+H]^+$.

Paso 5: 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluor-propan-1-ol



Se agita a 90 ºC durante 12 horas una mezcla del (R)-3-((1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2,2-difluorpropan-1-ol (del paso 4, 2 g, 7,45 mmoles), el HOAc (1,29 ml, 22,36 mmoles), el 2,6-difluor-4-yodo-benzaldehído (2 g, 7,45 mmoles) y tolueno (30 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua (50 ml) y se lava con EtOAc (50 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo al 20% en EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,8 g, 73%) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Paso 6: se agita en atmósfera de N_2 a 135 ºC durante 3 horas una mezcla de 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-yodofenil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-2,2-difluorpropan-1-ol (del paso 5, 1,5 g, 2,89 mmoles), 2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etanol (1,93 g, 14,47 mmoles), CuI (1,65 g, 8,68 mmoles), K_2CO_3 (1,2 g, 8,68 mmoles) y n-PrCN (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua (50 ml) y se lava con DCM (50 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran.

Se purifica el residuo resultante por cromatografía en fase inversa (acetonitrilo del 50 al 80% en NH_4OH al 0,05% en agua), obteniéndose el compuesto 286 (170 mg, 11%) en forma de sólido blanco. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) 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). CL-EM: 524,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 303

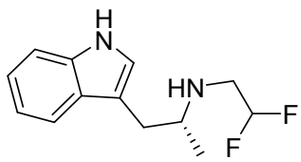
(1R,3R)-2-(2,2-difluoretil)-1-[2,6-difluor-4-[1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il]oxi-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indol 303

Con arreglo a los procedimientos del ejemplo 305 se obtiene el compuesto 303. CL-EM: 494,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 305

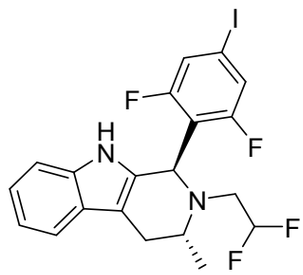
(1R,3R)-2-(2,2-difluoretil)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol 305

Paso 1: (R)-N-(2,2-difluoretil)-1-(1H-indol-3-il)-propano-2-amina



Se calienta a 80 ºC durante 3 horas una mezcla de la (2R)-1-(1H-indol-3-il)propano-2-amina (4,2 g, 24,1 mmoles), el trifluormetanosulfonato de 2,2-difluoretilo (5,16 g, 24,1 mmoles) y la diisopropilamina (8,41 ml, 48,2 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con iPrOAc (150 ml), se lava con agua, salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0 al 5% en DCM, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,6 g, rendimiento = 97 %). RMN H^1 (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); CL-EM: 239,15 $[M+H]^+$.

Paso 2: (1R,3R)-2-(2,2-difluoretil)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol



A una solución de la (R)-N-(2,2-difluoretil)-1-(1H-indol-3-il)propano-2-amina (5,0 g, 21 mmoles) y el 2,6-difluor-4-yodobenzaldehído (5,2 g, 19 mmoles) en tolueno (70 ml) se le añade el ácido acético (2. 4 ml) y se calienta la mezcla a 90 ºC durante 20 h en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra. Se disuelve el residuo en iPrOAc, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua, salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, iPrOAc del 0 al 15 % en heptanos) se obtiene el compuesto epigrafiado (7,8 g, 76 %) en forma de una mezcla 3:1 de los isómeros trans:cis. CL-EM: 489,0 $[M+H]^+$. Se emplea la mezcla tal cual para el paso siguiente.

Paso 3: se desgasifica durante 5 min una mezcla del (1R,3R)-2-(2,2-difluoretil)-1-(2,6-difluor-4-yodo-fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (8,0 g, 16,4 mmoles), el 2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etanol (2,62 g, 19,7 mmoles), el yoduro cuproso (0,94 g, 4,9 mmoles), el carbonato potásico (4,5 g, 32,8 mmoles) y el butironitrilo (33 ml) y se calienta a 140 ºC durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite eluyendo con iPrOAc. Se concentra el líquido filtrado, se purifica por HPLC en fase inversa y se separan los isómeros cis:trans por SFC quiral, obteniéndose el compuesto 305 (3,77 g, rendimiento = 44 %). RMN H^1 (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). CL-EM: 494,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 306

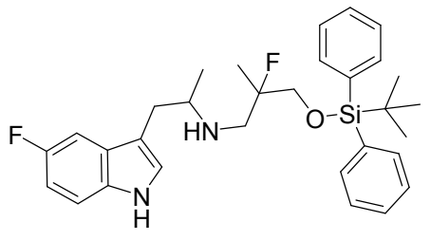
(1S,3R)-2-(2,2-difluoretil)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)azetidin-1-il]etoxi]fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indol 306

Con arreglo a los procedimientos del ejemplo 305 se obtiene el compuesto 306. CL-EM: 494,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 368

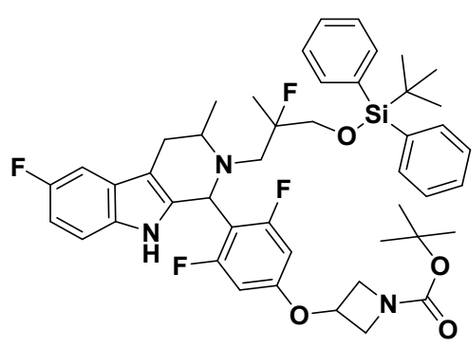
3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol 368

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



En atmósfera de argón a una solución de la 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metil-etilamina (CAS nº 712-08-3, 3,61 g, 18,7 mmoles)) y la DIPEA (4,9 ml, 28,1 mmoles) en dioxano (43 ml) se le añade el trifluor-metanosulfonato de 3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluor-2-metil-propilo, compuesto intermedio XX (3,09 g, 9,48 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 90ºC durante 6 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y agua. Se separa la fase orgánica, se sigue lavando con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente del 0% al 5%), obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (8,0 g, 82%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,82 (ancha s, 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); CL-EM: 521,3 $[M+H]^+$.

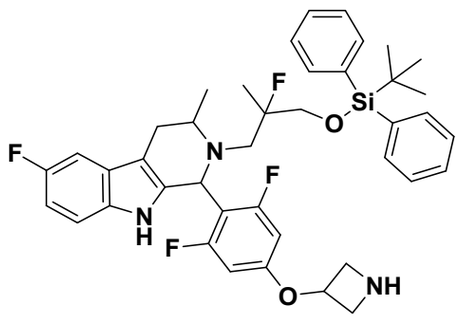
Paso 2: 3-(4-{2-[3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluor-2-metil-propil]-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il}-3,5-difluor-fenoxi)-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la [3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluor-2-metil-propil]-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amina, compuesto intermedio 1a (8 g, 15,3 mmoles) y el 3-(3,5-difluor-4-formil-fenoxi)-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo 101c (5,6 g, 18,1 mmoles) con arreglo al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 101e. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil:

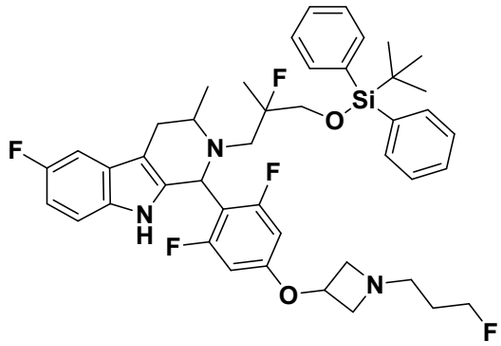
ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0% al 20%), obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca (8,0 g, 64%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,84 (dt, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,23 – 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); CL-EM: 816,5 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-[4-(azetidin-3-iloxi)-2,6-difluor-fenil]-2-[3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluor-2-metil-propil]-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina



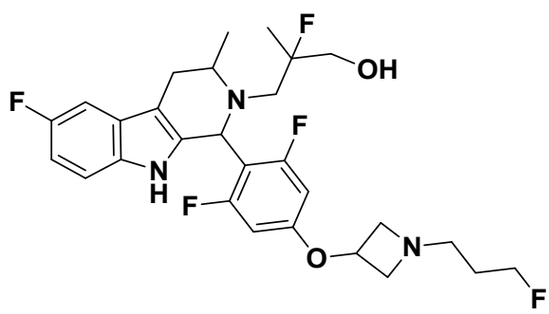
En atmósfera de argón a una mezcla de 3-(4-{2-[3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluor-2-metil-propil]-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il}-3,5-difluor-fenoxi)-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo, compuesto intermedio 2a (8,0 g, 9,80 mmoles) y dioxano (80 ml) se le añade por goteo a 0ºC una solución de ácido sulfúrico concentrado (2,62 ml, 49,0 mmoles) en dioxano (27 ml), se deja calentar la mezcla, protegida de la luz, a t. amb. y se agita durante 3,5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y una solución saturada de $NaHCO_3$, se agita durante 10 min y se separan las fases. Se sigue lavando la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros del compuesto epigrafiado en forma de espuma de color amarillo pálido (7,05 g, rendimiento cuantitativo). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): 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); CL-EM: 716,4 $[M+H]^+$.

Paso 4: 2-[3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluor-2-metil-propil]-1-{2,6-difluor-4-[1-(3-fluor-propil)-azetidin-3-iloxi]-fenil}-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[4-(azetidin-3-iloxi)-2,6-difluor-fenil]-2-[3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-fluor-2-metil-propil]-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina, compuesto intermedio 3a (7,05 g, 9,84 mmoles) y el 1-yodo-3-fluorpropano (2,77 g, 14,7 mmoles; CAS nº 462-40-8) con arreglo al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 101. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente del 0% al 3%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca (5,7 g, 75%). CL-EM: 776,4 $[M+H]^+$.

Paso 5: 3-(1-{2,6-difluor-4-[1-(3-fluor-propil)-azetidin-3-iloxi]-fenil}-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-2-il)-2-fluor-2-metil-propan-1-ol racémico



En atmósfera de argón a una mezcla de la 2-[3-(tert-butil-difenil-silanil-oxi)-2-fluor-2-metil-propil]-1-{2,6-difluor-4-[1-(3-fluor-propil)-azetidin-3-iloxi]-fenil}-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina, compuesto intermedio 4a (5,17 g, 6,66 mmoles) y THF (80 ml) se le añade una solución de TBAF 1M en THF (10 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t. amb. durante 24 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de agua y salmuera y se extrae con EtOAc. Se sigue extrayendo la fase acuosa con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se siguen lavando con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente del 0% al 6%), obteniéndose dos pares de diastereoisómeros (diastereoisómeros 1 y diastereoisómeros 2). El par de diastereoisómeros 1 se sigue purificando por HPLC quiral (ChiralPak IC, IPA al 25% en heptano + 0,1% de dietilamina). El primer pico aislado (rt = 8,2 min) = 368 se aísla en forma de sólido blanco (467 mg, 13%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 7,32 (ancha s,

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 (q, 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); CL-EM: 538,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 369

3-((1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol 369

Con arreglo a los procedimientos del ejemplo 368 se aísla el segundo pico de la HPLC quiral (rt = 15,5 min) = 369 aislado en forma de sólido blanco (480 mg, 13,5%).

Ejemplo 370

3-((1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol 370

Con arreglo a los procedimientos del ejemplo 368, se purifica el par de diastereoisómeros 2 por HPLC quiral (ChiralPak IC, IPA al 35% en heptano + 0,1% de dietilamina). El primer pico aislado se sigue purificando por HPLC quiral (ChiralPak IC, IPA al 35% en heptano + 0,1% de dietilamina): el primer pico aislado (rt = 8,5 min) = 370 se aísla en forma de sólido blanco (165 mg, 5%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 7,53 (ancha s, 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); CL-EM: 538,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 371

3-((1S,3S)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-azetidin-3-il)oxi)fenil)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2-fluor-2-metilpropan-1-ol 371

Con arreglo a los procedimientos del ejemplo 368 se purifica el par de diastereoisómeros 2 por HPLC quiral (ChiralPak IC, IPA al 35% en heptano + 0,1% de dietilamina). El segundo pico aislado (rt = 14 min) = 371 se aísla en forma de sólido blanco (180 mg, 5%).

Si un compuesto o compuesto intermedio de la fórmula I lleva asociado más de un nombre, entonces la estructura química se empleará para definir el compuesto.

Ejemplo 901:

Ensayo de degradación con formación de imágenes de fluorescencia de alto contenido de ERa de células de cáncer de mama

Se siembran células MCF7 de cáncer de mama en el día 1 con una densidad de 10.000 células por hoyo en una placa de 384 hoyos para cultivo de tejidos recubiertos con poli-lisina (Greiner # T-3101-4), en 50 µl/hoyo de RPMI (sin rojo fenol), un 10% de FBS (arrastrado a través de carbón), que contiene L-glutamina. En el día 2 se preparan los compuestos en 2 concentraciones de fuente de compuesto: 100 µM y 1 µM (para lograr a fin de cuentas 2 curvas de valoración que se solapen), en una placa Labcyte de bajo volumen perdido, 10 µl/hoyo y 10 µl de DMSO en los hoyos designados para rellenar y 5 µM de Fulvestrant (compuesto de control) en los hoyos designados. Los compuestos y los controles se dispensan con un dispensador de tipo acústico de Labcyte Echo para entregar los compuestos de una dilución en serie predefinida (1,8 x, 10 puntos, por duplicado) y compuestos apropiados de relleno y de control (el volumen total final transferido es de 417,5 nl y los intervalos de volumen dispensado de compuesto se sitúan entre 2,5 nl y 417,5 nl; 0,84% de DMSO (v/v) final), produciendo en último término un intervalo de concentraciones comprendido entre 0,05 nM y 835 nM. Se incuban las placas de las células a 37 ºC durante 4 horas. La fijación y la permeabilización se llevan a cabo empleando un lavador y dispensador de placas de tipo Biotek EL406 del modo siguiente. Se fijan las células por adición de 15 µl de paraformaldehído del 16% (Electron Microscopy Sciences #15710-S) directamente a los 50 µl de medio de cultivo celular de cada hoyo empleando el casete de bomba peristáltica de 5 µl del Biotek EL406 (la concentración final de formaldehído es de 3,7% p/v). Se incuban las muestras durante 30 minutos. Se aspiran los contenidos de los hoyos y se añaden a cada hoyo 50 µl/hoyo de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene un 0,5% p/v de albúmina de suero bovino, un 0,5% v/v de Triton X-100 (tampón para dilución de anticuerpos). Se incuban las muestras durante 30 minutos. Se aspira el contenido de los hoyos y se lavan 3 veces con 100 µl/hoyo de PBS. La tinción inmunofluorescente de los receptores de estrógenos alfa (ESR1) se lleva a cabo empleando un lavador y dispensador de placas de tipo Biotek EL406 del modo siguiente. Se aspira el líquido sobrenadante de los hoyos y se dispensan 25 µl/hoyo de mAb antiESR1 (F10) (Santa Cruz sc-8002) diluido 1:1000 en tampón de dilución de anticuerpos. Se incuban las muestras a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavan las muestras 4 veces con 100 µl/hoyo de PBS. Se dispensan a cada hoyo 25 µl/hoyo de solución secundaria de anticuerpo (Alexafluor 488 conjugado de IgG anti-ratón (LifeTechnologies #A21202) diluido 1:1000 y Hoechst 33342 1 µg/ml diluido en tampón de dilución de anticuerpos. Se incuban las muestras a temperatura ambiente durante 2

horas. Se lavan las muestras 3 veces con 100 µl/hoyo de PBS empleando un Biotek EL406. Se lleva a cabo la generación cuantitativa de imágenes de fluorescencia de ESR1 empleando un Cellomics Arrayscan V (Thermo). Se obtienen las imágenes de fluorescencia de las muestras (canal 1: XF53 Hoechst (tinción de DNA); canal 2: XF53 FITC (tinción de ESR1)) empleando un Cellomics VTI Arrayscan del modo Bioapplication “Compartmental Analysis” de tipo auto-exposición (basada en los hoyos de control de DMSO) ajustando el “porcentaje de diana de pico” a una saturación de diana del 25% para los dos canales. Se emplea el canal 1 (tinción de DNA) para definir la región nuclear (Circ). Las mediciones de “Mean_CircAvgIntCh2”, que es la intensidad de fluorescencia del Alexafluor 488 (ESR1) dentro de la región nuclear, se llevan a cabo sobre una base celular y se promedian tomando para ello todas las células sometidas a medición. El análisis de los datos se realiza empleando el programa informático Genedata Screener Software, con muestras tratadas con DMSO y Fulvestrant 5 nM que sirven para definir el 0% y el 100% de cambio en el ESR1. Se aplica el método llamado “ajuste robusto” (“Robust Fit”) para definir el punto de inflexión de la curva (EC_{50}) y la meseta de efecto máximo (Sinf). Los datos de la degradación de los compuestos de la fórmula I de los ejemplos se recogen en los valores de la columna ER-alfa MCF7 HCS S_{inf} (%) de la tabla 1.

Ejemplo 902

Ensayo de proliferación celular “in vitro”

Se determina la eficacia de los compuestos moduladores de receptores de estrógenos y de los compuestos quimioterapéuticos mediante un ensayo de proliferación celular aplicando el protocolo siguiente (Mendoza y col., Cancer Res. 62, 5485-5488, 2002).

El ensayo de viabilidad celular luminiscente llamado CellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar el número células viables de un cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, que señala la presencia de las células metabólicamente activas. El ensayo CellTiter-Glo® se ha diseñado para el uso en formados de placas multihoyo, lo cual lo convierte en ideal para la exploración automatizada de alta productividad (HTS), para los ensayos de proliferación y de citotoxicidad celular. Este procedimiento homogéneo de ensayo implica la adición de un solo reactivo (reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células del medio de cultivo suplementado con suero. No se requiere lavar las células, ni quitar el medio ni realizar múltiples pasos de pipeteo. El ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titer-Glo®, incluidos los reactivos y la norma son productos comerciales (Promega Corp., Madison, WI, boletín técnico TB288).

Con este ensayo se evalúa la capacidad de los compuestos para penetrar en las células e inhibir la proliferación de las mismas. El principio del ensayo se basa en la determinación del número de células viables presentes por cuantificación del ATP presente en un ensayo homogéneo, en el que la adición del reactivo Cell Titer-Glo® se traduce en una lisis celular y la generación de una señal luminiscente debida a la reacción con la luciferasa. La señal luminiscente es proporcional a la cantidad de ATP presente.

Procedimiento: Día 1 – siembra de las células en las placas (placas TC de 384 hoyos, negras, de fondo transparente, microclaras, con tapa de Falcon #353962), recolección de las células, siembra de las células a razón de 1000 células por 54 µl por hoyo en las placas de células de 384 hoyos durante el ensayo de 3 días. Medio de cultivo celular: RPMI o DMEM de alto contenido de glucosa, 10% de suero fetal bovino, L-glutamina 2 mM, P/S. Se incuba O/N (durante una noche) a 37 ºC, con un 5% de CO_2.

Día 2 – Se añade el fármaco a las células, dilución de los compuestos, placas DMSO (en series de 1:2 para 9 puntos). Se añaden 20 µl de compuesto de 10 mM en la segunda columna de la placa de 96 hoyos. Se realiza la dilución en serie 1:2 a lo largo de la placa (10 µl + 20 µl 100% DMSO) para un total de 9 puntos empleando placas de polipropileno de tipo Precision Media Plates de 96 hoyos de fondo cónico, de Nunc (cat. # 249946) (dilución 1:50). Se añaden 147 µl de medio a todos los hoyos. Se transfieren 3 µl de DMSO + compuesto de cada hoyo a la placa DMSO a cada uno de los hoyos correspondientes de la Media Plate empleando un Rapidplate® (Caliper, una empresa de Perkin-Elmer). Para los estudios de combinación de 2 fármacos, se transfiere un fármaco 1,5 µl de DMSO + compuesto de cada hoyo a la placa DMSO a cada uno de los hoyos correspondientes de la Media Plate empleando el Rapidplate. Después se transfiere el segundo fármaco, 1,5 µl a la Media Plate.

Adición de fármaco a las células, Cell Plate (dilución 1:10): se añaden 6 µl de medio + compuesto directamente a las células (las células ya tienen 54 µl de medio). Se incuban durante 3 días a 37 ºC, con un 5% de CO_2 en una incubadora que no deberá abrirse con frecuencia.

Día 5 – Se revelan las placas, se descongela el tampón Cell Titer Glo a temperatura ambiente: se retiran las placas de las células a 37 ºC y se equilibran a temperatura ambiente durante aprox. 30 minutos. Se añade el tampón Cell Titer-Glo® al sustrato Cell Titer-Glo® (frasco por frasco). Se añaden 30 µl de reactivo Cell Titer-Glo® (Promega cat. # G7572) a cada hoyo de células. Se coloca la placa en el

agitador durante aprox. 30 minutos. Se lee la luminiscencia en un lector de tipo Analyst HT Plate Reader (medio segundo por hoyo).

Ensayos de viabilidad celular y ensayos de combinación: se siembran las células a razón de 1000-2000 células/hoyo en placas de 384 hoyos durante 16 h. En el día dos, se realizan nueve diluciones 1:2 en serie de los compuestos con DMSO en una placa de 96 hoyos. Se siguen diluyendo los compuestos con el medio de cultivo empleando un robot Rapidplate® (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Después se añaden los compuestos diluidos a hoyos cuadruplicados de placas de células de 3874 hoyos y se incuban a 37 ºC con un 5 % de CO_2. Pasados 4 días, se determinan los números relativos de las células viables por luminiscencia empleando el Cell Titer-Glo® (Promega) con arreglo a las instrucciones del fabricante y se leen en un lector de tipo Wallac Multilabel Reader® (PerkinElmer, Foster City). Se calculan los valores EC50 empleando el programa informático Prism® 4.0 (GraphPad, San Diego). Se dosifican los fármacos de los ensayos de combinación partiendo de concentraciones 4X EC_{50}. En los casos en los que la EC50 del fármaco es >2,5 μM, entonces la concentración máxima empleada es de 10 μM. Se añaden los compuestos moduladores de receptores de estrógenos y los agentes quimioterapéuticos de forma simultánea o por separado después de 4 horas (uno después del otro) en todos los ensayos.

Un ensayo ilustrativo “in vitro” adicional de proliferación celular incluye los pasos siguientes:

1. En cada uno de los 384 hoyos de una placa de paredes opacas se deposita una parte alícuota de 100 ml de cultivo celular que contienen aprox. 10^4 células (ver las líneas celulares y los tipos de tumor en la tabla 3) en promedio.

2. Se preparan hoyos de control que contienen medio y sin células.

3. Se añade el compuesto a los hoyos experimentales y se incuban durante 3-5 días.

4. Se equilibran las placas a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.

5. Se añade un volumen de reactivo CellTiter-Glo® igual al volumen de medio de cultivo celular presente en cada hoyo.

6. Se mezclan los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.

7. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.

8. Se registra la luminiscencia y se traslada a gráficas en forma de RLU = unidades relativas de luminiscencia.

9. Se analizan empleando el método de combinación de Chou y Talalay y el análisis de dosis-efecto con el programa informático CalcuSyn® (Biosoft, Cambridge, UK) con el fin de obtener un índice de Combinación.

Como alternativa se siembran las células en una densidad óptima en una placa de 96 hoyos y se incuban durante 4 días en presencia del compuesto a ensayar. A continuación se añade el colorante azul llamado Alamar Blue™ al medio de ensayo y se incuban las células durante 6 h antes de la lectura con la excitación en 544 nm y la emisión en 590 nm. Los valores EC_{50} se calculan empleando un ajuste sigmoidal de la curva de dosis - respuesta.

Como alternativa se analiza la proliferación - viabilidad después de 48 h del tratamiento con el fármaco empleando el reactivo Cell Titer-Glo® (Promega Inc., Madison, WI). Se emplea el tratamiento con DMSO como control en todos los ensayos de viabilidad. Se calculan los valores IC_{50} empleando el programa informático XL fit (IDBS, Alameda, CA)

Se obtienen las líneas celulares de la ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA) o de la DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, DE). Se cultivan las células en un medio RPMI 1640 suplementado con un 10% de suero bovino fetal, 100 unidades/ml de penicilina, L-glutamina 2 mM y 100 mg/ml de estreptomicina (Life Technology, Grand Island, NY) a 37 ºC con un 5% de CO_2.

Ejemplo 903

Ensayo de proliferación celular “in vitro” de MCF7

Se lavan las células MCF7 con PBS y se depositan en placas en RPMI 1640 (Gibco 11835-030 [-fenol +glutamina]) y un 10% de FBS arrastrado a través de carbón (Gibco 12676-029), en placas de cultivo de tejidos de 384 hoyos recubiertos con polilisina (Greiner), a razón de 25.000 células/ml, 40 µl/hoyo y se incuban durante una noche. Se preparan los compuestos por series de diluciones en DMSO a 500 veces la concentración final deseada empleando un Biomek-FX y se diluyen 50 veces en RPMI 1640. El compuesto de control fulvestrant y el sulfóxido de dimetilo como control negativo de preparan de manera similar. Se transfieren a la placa de las células 5 µl de cada concentración de compuesto individual y de cada compuesto de control. Se añade el fulvestrant a los hoyos de control en una concentración final de 100 nM. Se añade el DMSO a los hoyos de control negativo (0,2% v/v). Se añaden cinco microlitros (5 µl) de estradiol 1 nM (en RPMI 1640 sin rojo fenol (Gibco 11835-030) a cada hoyo de la placa de las células (excepto a los hoyos de control sin

estradiol). Se incuban las células durante 72 horas, después se lisan con el reactivo Cell TiterGlo (Promega #G7572) 40 µl/hoyo y se mide la luminiscencia en un lector de placas de tipo Envision (Perkin Elmer). Se analizan los datos empleando el programa informático Genedata Screener, empleando muestras tratadas con DMSO y fulvestrant para definir el 0% y el 100% de inhibición y se calculan los valores EC50 empleando el ajuste de curvas del método Robust.

Ejemplo 904

Ensayo de antagonista de péptido co-activador de ERa

Se preparan los compuestos de ensayo en una concentración 1 mM en DMSO y se diluyen en serie en una valoración de 12 puntos, de 1 a 3 veces empleando un Biomek FX en placas de polipropileno transparente de 384 hoyos de fondo en V (Greiner cat. # 781280). Se prepara una dilución intermedia del compuesto 3x mezclando 1 ml de cada concentración de la dilución en serie del compuesto con 32,3 ml del tampón llamado TR-FRET Coregulator Buffer E (Life Technologies PV4540). Se transfieren 2 ml de la dilución intermedia del compuesto 3x a una placa negra de 1536 hoyos (Aurora Biotechnologies MaKO 1536 Black Plate, #00028905) empleando un Biomek FX. Se emplea un dispensador de tipo Bioraptr Dispenser® (Beckman Coulter) para entregar: 2 ml por hoyo de “solución ERa 3x”: 22 nM de ERa (receptor de estrógenos alfa humano, dominio de unión del ligando ESR1 marcado con GST, residuos de fragmentación S282-V595, secuencia de tipo salvaje o que contiene las mutaciones: Y537S o D538G) en el tampón TR-FRET Coregulator Buffer E que contiene 7,5 mM ditiotreitol (DTT); y 2 ml de 3x mezcla de ensayo (750 nM de la secuencia del péptido PGC1a - fluoresceína; Life Technologies PV4421), 12 nM de estradiol, 15 nM de anticuerpo antiGST marcado con Tb en tampón TR-FRET Coregulator Buffer E (con 7,5 mM de DTT). Los hoyos de control “sin receptor” reciben el tampón sin proteína ERa-GST. Se centrifugan las placas a 1800 rpm durante 20 segundos en una centrífuga de ciclón en V y se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas con las placas cubiertas. Se realizan mediciones con el lector llamado a Perkin Elmer EnVision Fluorescence Reader empleando el ajuste TR-FRET (espejo superior: Perkin Elmer Lance/DELFIA emisión dual (PE #2100-4160); filtro de excitación: Perkin Elmer UV (TFR) 340 nm (PE #2100-5010); filtros de emisión: Chroma 495 nm/10 nm y 520 nm/25 nm (filtros Chroma # PV003 para la LanthaScreen, 25 mm de diámetro para el EnVision;) luz de excitación: 100%; retraso: 100 us; tiempo de ventana: 200; número de ventanas sucesivas: 1; tiempo entre flashes: 2000 us; número de flashes: 100; número de flashes (2º detector): 100. Los valores de inhibición porcentual se calculan con respecto a los controles sin compuesto (solo DMSO) y a los “controles sin ERa”. El

ajuste de la curva y los cálculos de las IC_{50} se llevan a cabo empleando el programa informático Genedata Screener.

Ejemplo 905

Eficacia “in vivo” en el xenograft (injerto ajeno) de tumor en ratón

Ratones: los ratones hembra con inmunodeficiencia combinada severa (Fox Chase SCID®, C.B-17/IcrHsd, Harlan) o ratones desnudos (sin pelo y sin timo) (Taconic Farms, Harlan) tiene una edad de 8 a 9 semanas y están en un intervalo de peso corporal BW comprendido entre 15,1 y 21,4 gramos en el día 0 del estudio. Los animales tienen acceso a discreción al agua (ósmosis inversa, 1 ppm Cl) y a una dieta de tipo NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet® que consta de 18,0% de proteína en bruto, 5,0% de grasa en bruto y 5,0% de fibra en bruto. Los animales se alojan en jaulas especiales irradiadas para animales de laboratorio ALFA-Dri® bed-o’cobs® en microaisladores estáticos en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas a 21–22 ºC (70–72 ºF) y con una humedad del 40–60%. El PRC cumple de modo específico las recomendaciones de la “Guide for Care and Use of Laboratory Animals” en lo que respecta a confinamiento, cría, procedimientos quirúrgicos, alimentación y regulación de fluidos y cuidados veterinarios. El cuidado de los animales y el programa de uso del PRC está acreditado antes la Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC), que asegura el cumplimiento de las normas aceptadas para el cuidado y el uso de los animales de laboratorio.

Implantación del tumor: se inician los injertos ajenos (xenografts) con células cancerosas. Se cultivan las células en un medio RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal, glutamina 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de sulfato de estreptomicina y 25 µg/ml de gentamicina. Se recolectan las células durante el crecimiento exponencial y se suspenden de nuevo en solución salina tamponada con fosfato (PBS) en una concentración de 5×10^6 ó de 10×10^6 células/ml dependiendo del tiempo de duplicación de la línea celular. Las células tumorales se implantan por vía subcutánea en el flanco derecho y se hace el seguimiento del crecimiento del tumor cuando el tamaño medio se aproxima al intervalo buscado de 100 a 150 mm3. Veintiún días después del día de la implantación del tumor, denominado día 0 del estudio, se dividen los ratones en cuatro grupos, cada uno de ellos está formado por diez ratones que tienen un volumen tumoral individual comprendido entre 75 y 172 mm3 y los volúmenes tumorales medios del grupo se sitúan entre 120 y 121 mm3 (véase el apéndice A). El volumen se calcula aplicando la fórmula:

volumen del tumor (mm^3) = ($w^2 \times l$)/2,

en la que w = anchura y l = longitud del tumor en mm. El peso del tumor se estima suponiendo que 1 mg equivale a 1 mm3 de volumen de tumor.

Agentes terapéuticos: los compuestos moduladores de receptores de estrógenos y los agentes quimioterapéuticos se preparan normalmente a partir de polvos secos, almacenados a temperatura ambiente y protegidos de la luz. Las dosis de fármaco se preparan semanalmente en 0,5% de metilcelulosa: 0,2% de Tween 80 en agua desionizada ("vehículo") y se almacenan a 4ºC. El vehículo (+) es disolvente/tampón con etinil-estradiol (etinil-estradiol, EE2) de 0,1 mg/kg. El vehículo (-) es disolvente/tampón sin etinil-estradiol. Las dosis de los compuestos se preparan cada día de administración diluyendo una parte alícuota de la concentración patrón con una solución salina estéril (NaCl del 0,9%). Todas las dosis se formulan para entregar la dosis establecida en mg/kg en un volumen de 0,2 ml por 20 gramos de peso corporal (10 ml/kg).

Tratamiento: todas las dosis se escalan con respecto a los pesos corporales de los animales individuales y se administran por la vía indicada.

Punto final: se mide el volumen del tumor en 2 dimensiones (longitud y anchura), empleando un pie de rey de tipo Ultra Cal IV (modelo 54 10 111; Fred V. Fowler Company), del modo siguiente: volumen del tumor (mm^3) = (longitud x anchura^2) $\times$ 0,5 y se analizan empleando el Excel versión 11.2 (Microsoft Corporation). Se emplea una estrategia de modelo de efecto mixto lineal (LME) para analizar la medición repetitiva de volúmenes de tumores a partir de los mismos animales a lo largo del tiempo (Pinheiro, J. y col., nlme: linear y nonlinear mixed effects models. R package version 3.1 92. 2009; Tan, N. y col., Clin. Cancer Res. 17(6), 1394–1404, 2011). Esta estrategia está dirigida a mediciones repetidas y a valores aberrantes modestos debidos a cualquier muerte de los animales sin relación con el tratamiento antes del final del estudio. Se emplean reglas flexibles de regresión cúbica para ajustar el perfil no lineal a los cursos temporales del volumen tumoral log2 en cada nivel de dosis. Estos perfiles no lineales se relacionan después con la dosis dentro del modelo mixto. Se calcula la inhibición del crecimiento tumoral en forma de porcentaje del control de vehículo (% de TGI) como porcentaje del área situada debajo de la curva ajustada (AUC) para el grupo de dosis en cuestión por día en relación con el vehículo, empleando la fórmula siguiente: % TGI = 100 $\times$ (1 - AUC_{dosis}/ AUC_{veh}). Aplicando esta fórmula, un valor TGI del 100% indica la estasis del tumor, un valor TGI de $>$ 1% pero $<$ 100% indica un retardo en el crecimiento del tumor y un valor TGI de $>$ 100% indica la regresión del tumor. La respuesta parcial (PR) de un animal se define como una regresión del tumor de $>$ 50% pero $<$ 100% con respecto al volumen inicial del tumor. La respuesta completa (CR) se define

como una regresión del tumor del 100% (es decir, el tumor ya no es medible) en cualquier día durante el estudio.

Toxicidad: Se pesan los animales a diario durante los primeros cinco días del estudio y posteriormente dos veces por semana. Los pesos corporales de los animales se obtienen en una báscula de tipo Adventurer Pro® AV812 (Ohaus Corporation). El cambio de peso en porcentaje se calcula del modo siguiente: cambio de peso corporal (%) = $[(peso_{día\ nuevo} - peso_{día\ 0})/peso_{día\ 0}] \times 100$. Se observan los animales con frecuencia para detectar los signos patentes de cualquier efecto secundario adverso debido al tratamiento y se anotan los signos clínicos de toxicidad cuando se observen. La toxicidad aceptable se define como la pérdida de peso corporal (BW) medio del grupo que sea inferior al 20 % durante el estudio y no se produzca más de una muerte debida al tratamiento (TR) entre los diez animales tratados. Cualquier régimen de dosificación que se traduzca en una toxicidad mayor se considerará que rebasa la dosis máxima tolerada (MTD). Una muerte se clasificará como TR si puede atribuirse a los efectos secundarios del tratamiento puestos de manifiesto por los signos clínicos y/o necropsia o también que puedan clasificarse como TR si son debidos a causas desconocidas durante el período de dosificación o dentro de los 10 días después de la última dosis. Una muerte se clasifica como NTR si no hay indicios de que dicha muerte guarde relación con los efectos secundarios del tratamiento.

Modelo de cáncer de mama en xenograft “in-vivo”; (MCF-7; sensible al tamoxifeno): se implantan por vía subcutánea perdigones (gránulos) de liberación temporal que contienen 0,72 mg de 17-β-estradiol a ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en medio RPMI que contiene un 10% de FBS a 37 ºC en atmósfera con 5% de CO_2. Con las células tripsinizadas se preparan gránulos que se suspenden de nuevo en un 50 % de medio RPMI (sin suero) y un 50 % de Matrigel a razón de 1 x 10^7 células/ml. Se inyectan por vía subcutánea las células MCF-7 (100 µl/animal) en el flanco derecho del animal 2-3 días después de la implantación del perdigón. Se hace el seguimiento del volumen del tumor (longitud x anchura^2/2) dos veces por semana. Cuando los tumores alcanzan un volumen medio de ~200 mm^3 los animales se distribuyen en grupos aleatorios y se inicia el tratamiento. Se tratan los animales con vehículo o compuesto una vez al día durante 4 semanas. Se hace el seguimiento del volumen del tumor y del peso corporal dos veces por semana alo largo del estudio.

Modelo de cáncer de mama por xenograft “in vivo”; (modelo resistente al tamoxifeno): se tratan ratones hembra nu/nu (con perdigones de 17-ß-estradiol suplementarios; 0,72 mg; de liberación lenta durante 60 días) que tienen tumores de

MCF-7 (volumen medio de tumor: 200 mm^3) con tamoxifeno (citrato) por administración oral. Se hace el seguimiento del volumen del tumor (longitud x anchura^2/2) y del peso corporal dos veces por semana. Después de una respuesta antitumoral significativa, en la que el volumen del tumor permanece estático, se observa por primera vez un crecimiento evidente del tumor aproximadamente al cabo de 100 días de tratamiento. A los 120 días de tratamiento se aumenta la dosis de tamoxifeno. Los tumores que crecen con rapidez se consideran resistentes al tamoxifeno y se seleccionan para el pasaje “in vivo” a nuevos animales hospedantes. Se implantan por vía subcutánea fragmentos del tumor resistente al tamoxifeno (~100 mm^3/animal) en el flanco derecho de ratones nu/nu hembra (con perdigones de 17-β-estradiol (0,72 mg; liberación lenta de 60 días)). Los tumores de pasaje se mantienen en selección constante de tamoxifeno y se hace el seguimiento del volumen del tumor (longitud x anchura^2/2) una vez por semana. Cuando el volumen del tumor alcanza los ~150-250 mm^3, se distribuyen los animales en grupos aleatorios de tratamiento (volumen medio de tumor: 200 mm^3) y se da por finalizado el tratamiento con tamoxifeno. Se tratan los animales con vehículo o compuesto una vez al día durante 4 semanas. Se hace el seguimiento del volumen del tumor y del peso corporal dos veces por semana durante todo el estudio.

Ejemplo 906

Ensayo de peso húmedo uterino inmaduro

Se tratan las ratas hembras CD-IGS inmaduras (de 21 días de edad en el momento de la recepción) durante tres días. Se administra la dosis a los animales una vez al día durante tres días. Para el modo antagonista, se administra el vehículo o el compuesto de ensayo por vía oral y pasados 15 minutos se les administra una dosis oral de 0,1 mg/kg de etinil-estradiol. Para el modo agonista, se administra el vehículo o el compuesto de ensayo por vía oral. En el cuarto día, 24 horas después de la dosis, se recoge el plasma para el análisis farmacocinético. Inmediatamente después de la recogida del plasma se eutanizan los animales, se les extrae el útero y se pesa.

Se fijan los úteros y ovarios de 2 animales de cada grupo en formol tamponado neutro del 10 % y se sumergen en parafina, se seccionan y se tiñen para la H&E (SDPath). Se analizan los tejidos teñidos y un patólogo certificado oficial se ocupa de la lectura. Se congelan rápidamente los úteros y ovarios de 4 animales de cada grupo en N_2 líquido para el análisis transcripcional, examinando un conjunto seleccionado de genes modulados por el receptor de estrógeno.

Los ratones se tratan con los compuestos de la fórmula I (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)-oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-

2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol 101 y (1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-(2-(3-(fluormetil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol 102, tamoxifeno, fulvestrant, AZD9496 (WO 2014/191726, ejemplo 1, página 74; US 9155727) y dos controles: vehículo y vehículo más etinil-estradiol (EE). Todos los compuestos se dosifican por vía oral (PO), una vez al día durante 3 días (QDx3). Peso húmedo uterino (UWW): se calculan las relaciones de peso corporal. Se miden por histología las alturas medias de endometrio de las secciones cruzadas uterinas. Se mide la altura de las células de endometrio de la membrana basal de la superficie apical (luminal) empleando un visor deslizante de 20X aumentos. Se omiten las zonas cortadas oblicuas. En el ensayo UWW de modo agonista, los compuestos de la fórmula I 101 y 102 son antagonistas, mientras que el AZD9496 es un agonista parcial.

Ejemplo 907

Ensayo de 10 días de peso húmedo uterino de adultos

Se adquieren ratas CD-IGS hembras (edad: 69 días, Charles River Laboratories) y se distribuyen en grupos. Los animales del grupo 1 se ovariotomizan en las instalaciones del suministrador (Charles River Laboratories) cuando tienen una edad de 60 días y se inicia el estudio 2 semanas después de la cirugía, mientras que los animales de los grupos 2-8 están intactos. Se administran el vehículo o el compuesto de ensayo por vía oral durante 10 días. Dos horas después de la 10ª dosis, la final, se efectúan punciones cardíacas y se recoge el suero para los análisis farmacocinético y de estradiol. Inmediatamente después de la recogida del suero se eutanizan los animales, se les extraen el útero y los ovarios y se pesan.

Aunque la presente invención se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y de ejemplo con el fin de facilitar la comprensión, las descripciones y los ejemplos no deberán tomarse como límites para el alcance de la invención. Las publicaciones de todas las patentes y de la bibliografía científica que se mencionan se incorporan de forma explícita a la presente en su totalidad como referencia.

Señor
JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: PI.-**F. HOFFMANN LA ROCHE AG**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**TETRAHIDRO-PIRIDO[3,4-B]INDOLES COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS**".-Clase C07D 471/04.-Expediente solicitud parental número **NC2017/0003070.**

PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DIVISIONAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza, atentamente me refiero a la solicitud de patente de la referencia con la finalidad de **presentar una solicitud divisional**.

1. Oportunidad para la presentación de la solicitud divisional.

De conformidad con el numeral 1.2.2.3 del Artículo 1 de la Resolución 3719 de 2016, el solicitante podrá presentar una solicitud divisional de patente "*en cualquier momento del trámite*".

Ahora bien, el trámite o procedimiento administrativo aplicable a las actuaciones administrativas surtidas por una entidad de carácter público (como lo es la Superintendencia de Industria y Comercio) se encuentra regulado en la Ley 1437 de 2011 o Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (CPACA), el cual en su artículo 87 establece que el trámite administrativo se entiende finalizado una vez queda en firme el acto administrativo, mencionando adicionalmente los escenarios en los que finaliza el referido trámite:

"***Artículo 87: Firmeza de los actos administrativos.*** *Los actos administrativos quedarán en firme:*
1. Cuando contra ellos no proceda ningún recurso, desde el día siguiente al de su notificación, comunicación o publicación según el caso.

2. Desde el día siguiente a la publicación, comunicación o notificación de la decisión sobre los recursos interpuestos*.*
3. Desde el día siguiente al del vencimiento del término para interponer los recursos, si estos no fueron interpuestos, o se hubiere renunciado expresamente a ellos.
4. Desde el día siguiente al de la notificación de la aceptación del desistimiento de los recursos.
5. Desde el día siguiente al de la protocolización a que alude el artículo 85 para el silencio administrativo positivo". (Negrilla y subrayado fuera de texto).

Dentro de los escenarios referidos, el numeral segundo de ese artículo prevé que el acto administrativo queda en firme desde el día siguiente "*a la publicación, comunicación o notificación de la decisión sobre los recursos interpuestos*". De acuerdo a lo anterior, el trámite administrativo finaliza una se hayan decidido los recursos interpuestos contra el acto administrativo que decide. Adicionalmente, se está en una etapa anterior a la expedición de una resolución que decida un eventual recurso, que es el escenario límite previsto en el numeral 1.2.2.3 del artículo 1 de la Resolución 3719 de 2016 para poder solicitar la división de una solicitud de patente.

Este caso en concreto se enmarca en el escenario ya expuesto, por cuanto la resolución que decidió el trámite de solicitud de patente (N° 69937 del 19 de septiembre de 2018) fue notificada por fijación en línea el 20 de septiembre de 2018 por 1 mes calendario (es decir, hasta el 20 de octubre de 2018) y una vez surtida su notificación empezaron a correr los 10 días hábiles previstos en el artículo 76 del CPACA para la interposición de un recurso de reposición, los cuales vencen el 02 de noviembre de 2018.

Siendo así, la presente solicitud divisional cumple con los requisitos de oportunidad para su presentación, al encontrarse activo su trámite y no existir aún una decisión en firme que indique lo contrario (es decir, una concesión o negación).

2. La solicitud divisional.

De conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000, el Artículo 11 de la Resolución número 00210 de 15 de Enero de 2001, y los numerales 1.2.2.3.2 y 1.2.2.3.2.1 del Artículo 1 de la Resolución No. 3719 de 2016, es deseo del solicitante dividir de manera voluntaria **la presente solicitud de patente en dos (2) solicitudes**, a saber:

i. Una **solicitud original** compuesta por un capítulo reivindicatorio de **26 reivindicaciones,** que encuentra sustento en los capítulos descriptivo y reivindicatorio actualmente presentados en la solicitud original;

ii. Una **solicitud divisional** que comprende **1 reivindicación** que encuentra sustento en los capítulos descriptivo y reivindicatorio actualmente presentados en la solicitud original.

A continuación describo de manera detallada la división de materia en cada una de las solicitudes anteriormente mencionadas:

i) ***Capítulo reivindicatorio de la solicitud original* N° NC2017/0003070:**

"*TETRAHIDRO-PIRIDO[3,4-B]INDOLES MODULADORES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y USOS DE LOS MISMOS*".

La solicitud original ahora cuenta con un **capítulo reivindicatorio modificado** compuesto por **26 reivindicaciones**, las cuales corresponden a las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 27 del capítulo reivindicatorio radicado ante ese Despacho el 4 de Septiembre de 2018.

ii) ***Capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional*:**

"*TETRAHIDRO-PIRIDO[3,4-B]INDOLES COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS*".

La **solicitud divisional** cuenta con un **capítulo reivindicatorio** compuesto por **1 reivindicación**, la cual corresponde a la reivindicación 5 del capítulo reivindicatorio radicado ante ese Despacho el 4 de Septiembre de 2018.

De acuerdo con lo anterior, las 27 reivindicaciones del capítulo reivindicatorio presentado el 04 de septiembre de 2018 en la solicitud original bajo el radicado N° NC2017/0003070, fueron distribuidas en los **2 capítulos reivindicatorios modificados para la solicitud original y la solicitud divisional aquí presentada.** Tal distribución corresponde a una división literal de la materia originalmente reclamada, y por consiguiente, el capítulo modificado cumple a cabalidad con los requerimientos establecidos en los numerales 1.2.2.3.2 y 1.2.2.3.2.1 del Artículo 1 de la Resolución No. 3719 de 2016, respecto a la división de solicitudes de patentes.

En relación con lo anterior, reitero que ambos capítulos reivindicatorios -tanto de la solicitud original como de la nueva solicitud divisional- cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud en estudio, y no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención.

Ahora bien, en vista de que la Resolución N° 3719 de Febrero 2 de 2016 requiere que la memoria descriptiva esté acorde con la división de la materia realizada, indico que el solicitante también desea presentar una descripción modificada para la solicitud divisional.

En vista de lo anterior, la solicitud divisional cuenta ahora con una descripción modificada de 174 páginas, de donde se han eliminado fragmentos del texto que están directamente relacionados con la materia protegida por la solicitud original y materia no patentable. Particularmente, se han eliminado los siguientes apartes del capítulo descriptivo de la solicitud N° NC2017/0003070 tal como fue originalmente presentada:

- Se eliminaron las líneas 15 a 20 de la página 1.
- Se eliminaron las líneas 10 a 18 de la página 2.
- Se eliminó el texto desde la línea 10 de la página 22 hasta la línea 4 de la página 23.
- Se eliminó el texto desde la línea 21 de la página 23 hasta la línea 25 de la página 25.
- Se eliminó la información referente a los compuestos de fórmula Ig, Ih, Ii e Ij de las páginas 29 y 30.
- Se eliminó la información relativa a los compuestos 145, 288-293,304, 310, 311, 314, 315, 340, 354, 365-367, 372, 373, 382, 387-390, 396-401, 404-410, 412-423, 425, 426 y 430-434 de las páginas 49, 95-97, 100, 102, 103, 111, 116, 120, 122, 125, 127, 130-141 y .
- Se eliminó el texto desde la línea 2 de la página 141 hasta la línea 16 de la página 143.
- Se eliminó el texto desde la línea 36 de la página 150 hasta la línea 23 de la página 154.
- Se eliminó el texto desde la línea 7 de la página 177 hasta la línea 5 de la página 179 (Correspondiente al proceso de síntesis del compuesto 145).
- Se eliminó el texto desde la línea 13 de la página 187 hasta la línea 30 de la página 189 (Correspondiente al proceso de síntesis del compuesto 304).
- Se eliminó el texto desde la línea 15 de la página 191 hasta la línea 19 de la página 198 (Correspondiente al proceso de síntesis de los compuestos 340, 365 y 366).
- Se eliminó el texto desde la línea 20 de la página 202 hasta la línea 17 de la página 206 (Correspondiente a los compuestos 431-434 y sus procesos de síntesis).

Por lo tanto, la descripción de la solicitud divisional **cumple a cabalidad con los requerimientos** establecidos en el **numeral 1.2.2.3.2.1 del Artículo 1 de la Resolución No. 3719 de 2016** respecto al contenido de la solicitud fraccionaria.

3. Documentos anexos a la solicitud divisional.

De conformidad con lo anterior, a continuación especifico los documentos anexos a la solicitud divisional que es titulada: **"TETRAHIDRO-PIRIDO[3,4-B]INDOLES COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS"**:

(a) Me permito mencionar que los respectivos pagos por **i)** los derechos que causa el presente fraccionamiento, y **ii)** el pago de Examen de Patentabilidad, se efectuaron a través de la plataforma SIPI el día de hoy 02 de Noviembre de 2018;

(b) Nuevo Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención;

(c) Páginas **1 a 217** del texto de la descripción modificada que corresponde a la materia reclamada en esta solicitud divisional, tal y como se menciona en el presente memorial **con marcas de modificación**;

(d) Páginas **1 a 174** del texto de la descripción modificada que corresponde a la materia reclamada en esta solicitud divisional, tal y como se menciona en el presente memorial **versión en limpio**;

(e) Página **175** que corresponde al capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional, compuesto por **1 reivindicación**, la cual refleja una división literal del capítulo reivindicatorio, de tal manera que se refieren a la reivindicación 5 del capítulo reivindicatorio actualmente presentada en la solicitud original, como se comentó previamente, y que por tanto encuentran pleno sustento en la descripción de la presente invención;

(f) Copia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o a al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.** organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Suiza.; y

(g) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.

4. Reivindicación de prioridad de la solicitud divisional.

En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase

Internacional de las solicitudes 62/093,929 de 18 de diciembre de 2014, 62/110,998 de 2 de febrero de 2015 y 62/142,077 del 2 de abril de 2015.

5. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486 de 2000, respetuosamente solicito a este Despacho se acepte y estudie la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 851

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

[ ] Conversión [X] División [ ] Fusión

[X] Patente de Invención
[ ] Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

[ ] Persona Natural [X] Persona Juridica

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Nombre o denominación / Nombre o razón social

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Nombre del representante legal

Tipo de empresa [ ] Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [X] Otra

Documento de Identificación [X] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número **C.C. 39.690.713**

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Suiza	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	Basilea
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

[X] **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA	C.C. 39.690.713	53.215
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente No.	Expediente No. **NC2017/0003070**	Expediente No.
De:	No. de divisionales **1**	Expediente No.
A:		

5. Comprobante de Pago No	El pago se realizó por medio de la plataforma SIPI **(02-11-18)**	**Fecha**	**2**	**11**	**2018**

6. Anexos

X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
X	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

ALICIA LLOREDA RICAURTE	
Nombre y apellidos	Firma
C.C. 39.690.713 de Usaquén	**53.215**
C.C.	Tarjeta Profesional