(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 766 249**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2018** **PCT/EP2018/052040**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2018** **WO18138303**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2018** **E 18705097 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019** **EP 3494116**

(54) Título: **Moduladores del receptor de estrógeno**

(30) Prioridad:

30.01.2017 US 201762451971 P
22.06.2017 US 201762523695 P
19.09.2017 US 201762560304 P
30.11.2017 US 201762592485 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2020

(73) Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es:

SCOTT, JAMES, STEWART;
MOSS, THOMAS, ANDREW;
HUGHES, SAMANTHA, JAYNE;
NISSINK, JOHANNES, WILHELMUS, MARIA;
BARLAAM, BERNARD, CHRISTOPHE y
YANG, BIN

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 766 249 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores del receptor de estrógeno

Esta memoria descriptiva se refiere a ciertos compuestos de tipo indol y sales farmacéuticamente aceptables de estos que reducen de forma selectiva la expresión del receptor de estrógeno y poseen actividad anticancerígena. Esta memoria descriptiva también se refiere al uso de dichos compuestos de tipo indol y sales farmacéuticamente aceptables de estos en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal, por ejemplo, en la prevención o el tratamiento del cáncer. Esta memoria descriptiva también se refiere a procesos y compuestos intermedios implicados en la preparación de dichos compuestos de tipo indol y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

El receptor de estrógeno alfa (ERα, ESR1, NR3A) y el receptor de estrógeno beta (ERβ, ESR2, NR3b) son receptores de hormonas esteroides que son miembros de la gran familia de receptores nucleares. Con una estructura similar a la de todos los receptores nucleares, el ERα se compone de seis dominios funcionales (denominados A-F) (Dahlman-Wright *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58:773-781) y se clasifica como un factor de transcripción dependiente del ligando porque, después de su asociación con el ligando específico (la hormona esteroide de sexo femenino 17b estradiol (E2)), el complejo se une a secuencias genómicas, denominadas Elementos del Receptor de Estrógeno (ERE) e interacciona con correguladores para modular la transcripción de genes diana. El gen ERα está localizado en 6q25.1 y codifica una proteína de 595 AA, y se pueden producir múltiples isoformas debido a la presencia de sitios de inicio de la traducción y de corte y empalme alternativos. Además del dominio de unión al ADN (Dominio C) y el dominio de unión al ligando (Dominio E), el receptor contiene un dominio N-terminal (A/B), un dominio de bisagra (D) que conecta los dominios C y E, y una extensión C-terminal (dominio F). Mientras que los dominios C y E de ERα y ERβ están bastante conservados (un 96% y 55% de identidad de los aminoácidos, respectivamente), la conservación de los dominios A/B, D y F es escasa (identidad de los aminoácidos inferior a un 30%). Ambos receptores participan en la regulación y el desarrollo del aparato reproductor femenino y, además, desempeñan ciertas funciones en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y en el metabolismo óseo. La acción genómica de los ER se produce en el núcleo de la célula cuando el receptor se une a los ERE directamente (activación directa o vía clásica) o indirectamente (activación indirecta o vía no clásica). En ausencia de ligando, los ER se asocian con proteínas de choque térmico, Hsp90 y Hsp70, y la maquinaria asociada de las chaperonas estabiliza el dominio de unión al ligando (LBD), con lo que lo hace accesible al ligando. El ER unido al ligando se disocia de las proteínas de choque térmico, lo cual provoca un cambio conformacional en el receptor que permite su dimerización, unión al ADN, interacción con coactivadores o correpresores y modulación de la expresión del gen diana. En la vía no clásica, AP-1 y Sp-1 son secuencias de ADN reguladoras alternas utilizadas por ambas isoformas del receptor para modular la expresión génica. En este ejemplo, el ER no interacciona directamente con el ADN sino que lo hace a través de asociaciones con otros factores de transcripción unidos al ADN, p. ej., c-Jun o c-Fos (Kushner *et al.*, *Pure Applied Chemistry* 2003, 75:1757-1769). El mecanismo exacto mediante el cual el ER afecta a la transcripción génica no se comprende bien, pero al parecer está mediado por numerosos factores nucleares que son captados por el receptor unido a ADN. La captación de los correguladores está mediada principalmente por dos superficies proteicas AF2 y AF1, las cuales están localizadas en el dominio E y el dominio A/B, respectivamente. AF1 está regulada por factores de crecimiento y su actividad depende del entorno celular y del promotor, mientras que la actividad de AF2 depende totalmente de la unión al ligando. Aunque los dos dominios pueden actuar de forma independiente, la actividad de transcripción máxima de ER se consigue mediante interacciones sinérgicas a través de los dos dominios (Tzukerman *et al.*, *Mol. Endocrinology*, 1994, 8:21-30). Aunque se considera que los ER son factores de transcripción, estos también pueden actuar a través de mecanismos no genómicos, según ponen de manifiesto los efectos rápidos de ER en tejidos tras la administración de E2 en una escala temporal que se considera demasiado rápida para una acción genómica. Todavía no se sabe con certeza si los receptores responsables de las acciones rápidas del estrógeno son los mismos ER nucleares o receptores de esteroides acoplados a proteína G diferentes (Warner *et al.*, *Steroids* 2006 71:91-95), pero se ha identificado un número cada vez mayor de vías inducidas por E2, p. ej., la vía de MAPK/ERK y la vía de PI3K/Akt y de activación de óxido nítrico-sintasa endotelial. Además de las vías dependientes del ligando, se ha demostrado que ERα posee una actividad independiente del ligando a través de AF-1, que se ha asociado con la estimulación de MAPK mediante la señalización de factores de crecimiento, p. ej., el factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). La actividad de AF-1 depende de la fosforilación de Ser118 y un ejemplo de comunicación cruzada entre ER y la señalización de factores de crecimiento es la fosforilación de Ser118 por parte de MAPK como respuesta a factores de crecimiento tales como IGF-1 y EGF (Kato *et al.*, *Science*, 1995, 270:1491-1494).

Se ha demostrado que un gran número de compuestos estructuralmente diferentes se unen a ER. Algunos compuestos, tales como el ligando endógeno E2, actúan como agonistas del receptor, mientras que otros inhiben de forma competitiva la unión de E2 y actúan como antagonistas del receptor. Estos compuestos se pueden dividir en 2 clases dependiendo de sus efectos funcionales. Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, por sus siglas en inglés) tales como el tamoxifeno tienen la capacidad de actuar tanto como agonistas como antagonistas del receptor, dependiendo del contexto celular y del promotor, así como también de la isoforma de ER diana. Por ejemplo, el tamoxifeno actúa como antagonista en la mama, pero actúa como agonista parcial en el hueso, el sistema cardiovascular y el útero. Al parecer, todos los SERM actúan como antagonistas de AF2 y obtienen sus características de agonistas parciales mediante AF1. Un segundo grupo, del cual fulvestrant es un ejemplo, se clasifica como antagonistas completos y son capaces de bloquear la actividad del estrógeno mediante la inhibición completa de los dominios de AF1 y AF2 mediante la inducción de un cambio único de

conformación en el dominio de unión al ligando (LBD) para la unión del compuesto, lo cual provoca una anulación completa de la interacción entre la hélice 12 y el resto del LBD, lo que bloquea la captación del cofactor (Wakeling *et al.*, *Cancer Res.*, 1991, 51:3867-3873; Pike *et al.*, *Structure*, 2001, 9:145-153).

Los niveles intracelulares de ERα se reducen en presencia de E2 mediante la vía de ubiquitina/proteasoma (Ub/26S). La poliubiquitinilación del ERα unido al ligando está catalizada por al menos tres enzimas; la ubiquitina activada por la enzima activadora de ubiquitina E1 se conjuga mediante E2 con residuos de lisina a través de un enlace isopeptídico mediante la ubiquitina-ligasa E3 y a continuación el ERα poliubiquitinilado se dirige al proteasoma para ser degradado. Aunque la regulación de la transcripción dependiente de ER y la degradación de ER mediada por el proteasoma están relacionadas (Lonard *et al.*, *Mol. Cell*, 2000 5:939-948), la transcripción en sí no es necesaria para la degradación de ERα y el acoplamiento del complejo de iniciación de la transcripción es suficiente para que actúe sobre ERα con el fin de que se produzca la degradación proteasómica nuclear. Se cree que este proceso de degradación inducido por E2 es necesario por su capacidad para activar rápidamente la transcripción como respuesta a requisitos de metabolismo, diferenciación y proliferación celular (Stenoien *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 2001, 21:4404-4412). El fulvestrant también se clasifica como un agente reductor de la expresión del receptor de estrógeno selectivo (SERD, por sus siglas en inglés), un subconjunto de antagonistas que también pueden inducir una reducción rápida de la expresión de ERα mediante la vía proteosómica de 26S. Por el contrario, un SERM tal como el tamoxifeno puede incrementar los niveles de ERα, aunque el efecto sobre la transcripción es similar al observado para un SERD.

Aproximadamente un 70% de los cánceres de mama expresan ER y/o receptores de progesterona, lo cual implica que estas células tumorales dependen de la hormona para su desarrollo. También se cree que otros cánceres tales como el de ovario y el endométrico dependen de la señalización de ERα para su crecimiento. Las terapias para este tipo de pacientes pueden inhibir la señalización de ER ya sea antagonizando la unión del ligando a ER, p. ej., tamoxifeno, que se utiliza para tratar el cáncer de mama ER-positivo en estado inicial y avanzado en un contexto tanto pre- como posmenopáusico; antagonizando y reduciendo la expresión de ERα, p. ej., fulvestrant, que se utiliza para tratar el cáncer de mama en mujeres en las que el cáncer ha avanzado a pesar de la terapia con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas; o bloqueando la síntesis de estrógeno, p. ej., inhibidores de aromatasas, que se utilizan para tratar el cáncer de mama ER-positivo en estado inicial y avanzado. Aunque estas terapias han tenido un impacto enormemente positivo sobre el tratamiento del cáncer de mama, un número considerable de pacientes cuyos tumores expresan ER presentan resistencia de nuevo a terapias existentes de ER o desarrollan resistencia a estas terapias con el tiempo. Se han descrito varios mecanismos diferentes para explicar la resistencia a la terapia con tamoxifeno que ocurre por primera vez, la cual implica principalmente que el tamoxifeno pasa de actuar como antagonista a actuar como agonista, ya sea mediante la afinidad más baja de ciertos cofactores que se unen al complejo tamoxifeno-ERα, que está modificada debido a la sobreexpresión de estos cofactores, o mediante la formación de sitios secundarios que facilitan la interacción del complejo tamoxifeno-ERα con cofactores que normalmente no se unirían al complejo. Por consiguiente, la resistencia podría surgir como resultado del desarrollo en exceso de células que expresan cofactores específicos que dirigen la actividad del complejo tamoxifeno-ERα. También existe la posibilidad de que otras vías de señalización de factores de crecimiento activen directamente el receptor ER o coactivadores para que dirijan la proliferación celular independientemente de la señalización del ligando.

Más recientemente, se han identificado mutaciones en ESR1 como un posible mecanismo de resistencia en muestras de tumores procedentes de pacientes ER-positivos metastásicos y modelos de xenoinjertos procedentes de pacientes (PDX) con frecuencias comprendidas entre un 17 y un 25%. Estas mutaciones se encuentran predominantemente, pero no exclusivamente, en el dominio de unión al ligando y proporcionan proteínas funcionales mutadas; los ejemplos de cambios de aminoácidos incluyen Ser463Pro, Val543Glu, Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn y Asp538Gly, constituyendo los cambios en los aminoácidos 537 y 538 la mayoría de los cambios descritos actualmente. Estas mutaciones no se han detectado previamente en los genomas procedentes de muestras primarias de mama caracterizadas en la base de datos del Atlas del Genoma del Cáncer. De las 390 muestras primarias de cáncer de mama positivas para la expresión de ER, no se detectó ni una sola mutación en ESR1 (Red del Atlas del Genoma del Cáncer, 2012 Nature 490: 61-70). Se cree que las mutaciones del dominio de unión al ligando se han desarrollado como una respuesta de resistencia a las terapias endocrinas de inhibidores de aromatasas, ya que estos receptores mutados presentan una actividad de transcripción basal en ausencia de estradiol. La estructura cristalina de ER, mutado en los aminoácidos 537 y 538, mostró que ambos mutantes favorecían la conformación agonista de ER mediante el desplazamiento de la posición de la hélice 12 para permitir la captación de los coactivadores y mimetizar de este modo el ER natural activado por agonistas. Los datos publicados han demostrado que las terapias endocrinas, tales como tamoxifeno y fulvestrant, se pueden seguir uniendo a un ER mutado e inhibir la activación de la transcripción en cierto grado y que fulvestrant es capaz de degradar Try537Ser pero pueden ser necesarias dosis más elevadas para la inhibición total del receptor (Toy *et al.*, *Nat. Genetics* 2013, 45: 1439-1445; Robinson *et al.*, *Nat. Genetics* 2013, 45: 144601451; Li, S. *et al.* *Cell Rep.* 4, 1116–1130 (2013). Por consiguiente, es posible que el compuesto de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de este (según se describe más adelante en la presente) sea capaz de reducir la expresión de un ER mutado y antagonizarlo, aunque en este punto no se sabe si las mutaciones en ESR1 están asociadas con un resultado clínico modificado.

Independientemente de qué mecanismo de resistencia o combinación de mecanismos tenga lugar, muchos se siguen basando en actividades que dependen de ER y en el hecho de que la eliminación del receptor mediante un mecanismo SERD ofrece la mejor manera de eliminar el receptor ERα de la célula. Actualmente, fulvestrant es el único SERD aprobado

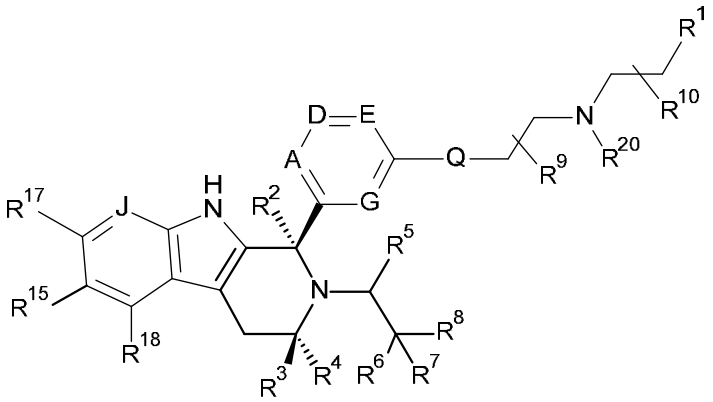
para uso clínico, incluso a pesar de sus propiedades mecanísticas, las propiedades farmacológicas del fármaco han limitado su eficacia, debido a la limitación actual de una dosis mensual de 500 mg, la cual proporciona una regeneración del receptor inferior a un 50% en muestras de pacientes en comparación con la reducción completa de la expresión del receptor observada en experimentos de líneas celulares de mama *in vitro* (Wardell *et al.*, Biochem. Pharm., 2011, 82:122-130). Por lo tanto, se necesitan agentes nuevos que tengan ER como diana y que posean las propiedades farmacéuticas y el mecanismo SERD necesarios para proporcionar un mayor beneficio en el contexto de la resistencia en estado inicial, metastásica y adquirida.

El documento US2016/175289 A1 divulga ciertos tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indoles como moduladores del receptor de estrógeno.

Se ha descubierto que los compuestos de la memoria descriptiva poseen una actividad antitumoral potente y son útiles para inhibir la proliferación celular descontrolada que se produce en una enfermedad maligna. Los compuestos de la memoria descriptiva proporcionan un efecto antitumoral actuando, cuando menos, como SERD. Por ejemplo, los compuestos de la memoria descriptiva pueden mostrar actividad antitumoral a través de su capacidad para reducir la expresión del receptor de estrógeno en una serie de líneas celulares de cáncer de mama diferentes, por ejemplo, contra las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7, CAMA-1, BT474 y/o MDA-MB-134. Cabe esperar que dichos compuestos sean más adecuados como agentes terapéuticos, particularmente para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la memoria descriptiva también pueden exhibir propiedades físicas ventajosas (por ejemplo, menor lipofilicidad, mayor solubilidad acuosa, mayor permeabilidad, menor unión a proteínas plasmáticas y/o mayor estabilidad química) y/o perfiles de toxicidad favorables (por ejemplo, una actividad reducida en hERG) y/o perfiles metabólicos o farmacocinéticos favorables, en comparación con otros SERD conocidos. Por lo tanto, dichos compuestos pueden ser especialmente adecuados como agentes terapéuticos, en particular para el tratamiento del cáncer.

En la presente se describen compuestos de Fórmula (I):



(I)

donde:

A es CR^{11} o N;

G es CR^{12} o N;

D es CR^{13} o N;

E es CR^{14} o N;

J es CR^{19} o N;

Q es O, NH o NMe;

R^1 es CH_2F, CHF_2 o CF_3;

R^2 es H, Me, CH_2F, CHF_2 o CF_3;

R^3 es H o Me;

R^4 es alquilo C_{1-3}, CH_2F, CHF_2, CF_3, $CH_2CH{=}CH_2$, ciclopropilo o ciclobutilo;

R^5 es H, Me, CH_2F, CHF_2, CF_3, CN, CH_2CN, CH_2OMe, CH_2OH, COOH o CH_2SO_2Me;

R^6 es H, Me, F, CH_2F, CHF_2, CF_3, CN, CH_2CN, CH_2OMe, CH_2OH, COOH o SO_2Me;

R^7 es H, Me o F;

R^8 es H, Me o F; o

R^7 y R^8, considerados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo de ciclopropilo, un anillo de ciclobutilo o un anillo de oxetano;

R^9 es H, Me, CH_2OH, CH_2OMe o F;

R^{10} es H, Me, CH_2OH, CH_2OMe o F;

R^{11} es H, F, Cl, CN, alquilo C_{1-3} u O-alquilo C_{1-3} (donde dichos grupos alquilo C_{1-3} están opcionalmente sustituidos con un grupo adicional seleccionado entre OMe, OH, F y CN);

R^{12} es H, F, Cl, CN, Me, OMe o CHF_2;

R^{13} es H, F, Cl, CN, Me o OMe;

R^{14} es H, F, Cl, CN, Me o OMe;

R^{15} es H, F, Cl o Me;

R^{17} es H, F, Cl o Me;

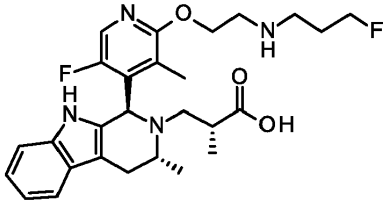
R^{18} es H, F, Cl o Me;

R^{19} es H o F; y

R^{20} es H o Me;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

De acuerdo con un aspecto de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) que es el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico,



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Para que no haya lugar a dudas, en todas las realizaciones y aspectos de la memoria descriptiva que se refieren al compuesto de Fórmula (I) de la presente, el compuesto de Fórmula (I) es el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico. Se sobreentenderá que los ejemplos adicionales de los compuestos de Fórmula (I) descritos en la presente son ejemplos de referencia.

Esta memoria descriptiva también describe composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta memoria descriptiva también describe el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.

Esta memoria descriptiva también describe el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Esta memoria descriptiva también describe combinaciones del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con otro agente antitumoral, para su uso en el tratamiento del cáncer.

El compuesto de Fórmula (I) tiene tres centros quirales y se reconocerá que el compuesto de Fórmula (I) se puede preparar, aislar y/o suministrar con o sin la presencia, además, de uno o más de los otros isómeros enantioméricos y/o diastereoméricos posibles del compuesto de Fórmula (I), en cualesquiera proporciones relativas. La preparación de compuestos enantioméricamente puros/enantioméricamente enriquecidos y/o diastereoméricamente puros/diastereoméricamente enriquecidos puede llevarse a cabo mediante técnicas estándar de química orgánica que son muy conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante la síntesis a partir de materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos, el uso de un catalizador enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido adecuado durante la síntesis, y/o mediante resolución de una mezcla racémica o parcialmente enriquecida de estereoisómeros, por ejemplo, mediante cromatografía quiral.

Para su uso en un contexto farmacéutico, puede ser preferible proporcionar el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sin que estén presentes grandes cantidades de las otras formas estereoisoméricas.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en la composición con un exceso diastereomérico (% de e.d.) ≥ 90%.

En una realización adicional, el % de e.d. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En una realización adicional, el % de e.d. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En una realización adicional, el % de e.d. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En una realización adicional, se proporciona una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en la composición con un exceso enantiomérico (% de e.e.) ≥ 90%.

En una realización adicional, el % de e.e. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En una realización adicional, el % de e.e. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En una realización adicional, el % de e.e. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En una realización adicional, se proporciona una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en la composición con un exceso enantiomérico (% de e.e.) ≥ 90% y un exceso diastereomérico (% de e.d.) ≥ 90%.

En realizaciones adicionales de la composición mencionada anteriormente, el % de e.e. y el % de e.d. pueden adoptar cualquier combinación de valores, tal como se enumera a continuación:

- El % de e.e. es ≤5% y el % de e.d. es ≥ 80%.
- El % de e.e. es ≤5% y el % de e.d. es ≥ 90%.
- El % de e.e. es ≤5% y el % de e.d. es ≥ 95%.
- El % de e.e. es ≤5% y el % de e.d. es ≥ 98%.
- El % de e.e. es ≥ 95% y el % de e.d. es ≥ 95%.
- El % de e.e. es ≥ 98% y el % de e.d. es ≥ 98%.
- El % de e.e. es ≥ 99% y el % de e.d. es ≥ 99%.

En una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que comprende además

opcionalmente una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en la composición con un exceso enantiomérico (% de e.e.) ≥ 90%.

En una realización adicional, el % de e.e. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En una realización adicional, el % de e.e. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En una realización adicional, el % de e.e. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que comprende además opcionalmente una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en la composición con un exceso diastereomérico (% de e.d.) ≥ 90%.

En una realización adicional, el % de e.d. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En una realización adicional, el % de e.d. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En una realización adicional, el % de e.d. en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que comprende además opcionalmente una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en la composición con un exceso enantiomérico (% de e.e.) ≥ 90% y un exceso diastereomérico (% de e.d.) ≥ 90%.

En realizaciones adicionales de la composición farmacéutica mencionada anteriormente, el % de e.e. y el % de e.d. pueden adoptar cualquier combinación de valores, tal como se enumera a continuación:

- El % de e.e. es ≥ 95% y el % de e.d. es ≥ 95%.
- El % de e.e. es ≥ 98% y el % de e.d. es ≥ 98%.
- El % de e.e. es ≥ 99% y el % de e.d. es ≥ 99%.

El compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de este, se pueden preparar, utilizar o suministrar en forma amorfa, forma cristalina o forma semicristalina y el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se puede formar en más de una forma cristalina/polimórfica, incluidas las formas hidratadas (p. ej., un hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato u otra estereoquímica de hidrato) y/o solvatadas. Se debe sobreentender que la presente memoria descriptiva abarca todas y cualquiera de estas formas sólidas del compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de este.

En realizaciones adicionales, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), que puede obtenerse mediante los métodos descritos en la sección de "Ejemplos" más adelante en la presente.

Se pretende que la presente memoria descriptiva incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Se sobreentenderá que los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los isótopos de nitrógeno incluyen ^{15}N.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada del compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal de adición de ácido. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada del compuesto de Fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido del compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido acético, ácido adípico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido D,L-láctico, ácido etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido L-tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido napadisílico, ácido fosfórico, sacarina, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido trifluoroacético.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada adicional del compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal formada dentro del cuerpo humano o animal después de la administración del compuesto de Fórmula (I) a dicho cuerpo humano o animal.

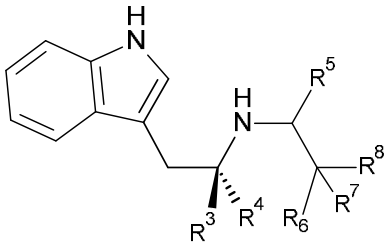
El compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable de este, puede prepararse en forma sólida de cocristal. Se debe sobreentender que un cocristal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de este, forma un aspecto de la presente memoria descriptiva.

Los efectos *in vivo* del compuesto de Fórmula (I) pueden ser ejercidos, en parte, por uno o más metabolitos que se forman en el cuerpo humano o animal después de la administración del compuesto de Fórmula (I).

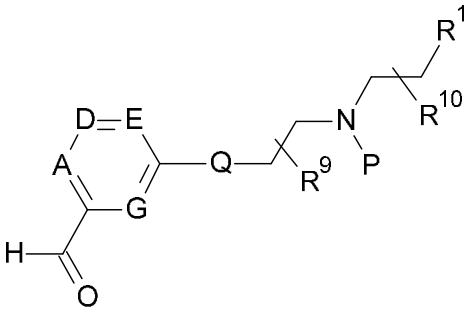
En la presente se describe un proceso para preparar el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un proceso adecuado se ilustra mediante las siguientes variantes representativas del proceso en las que, a menos que se indique de otra forma, A, D, E, G, Q y R^1 a R^{10} tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe conjuntamente con las siguientes variantes representativas del proceso y en los Ejemplos adjuntos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos análogos a aquellos ilustrados que se encuentran dentro de las competencias de un químico orgánico.

El compuesto de Fórmula (I) se puede preparar, por ejemplo, mediante:

a) Reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en condiciones que existe constancia en la técnica que son adecuadas para reacciones de Pictet-Spengler (tales como en presencia de ácido (tal como ácido acético) y en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) y a una temperatura adecuada (tal como 80-100 ºC) con o sin un grupo protector (P) en el nitrógeno que se puede eliminar en condiciones conocidas en la técnica.

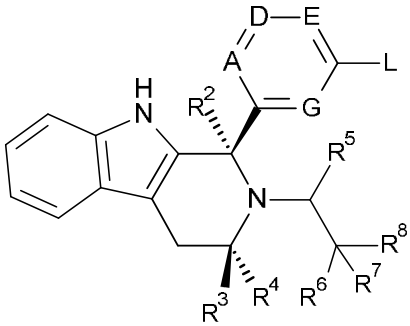


(II)

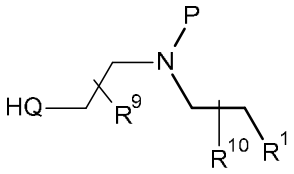


(III)

b) Donde Q es O, NH o NMe, mediante eterificación o aminación de un haluro de arilo adecuado de fórmula (IV), donde L es, por ejemplo, un halógeno (tal como Br) o un grupo trifluorometanosulfonilo (triflato) o un ácido borónico o éster de tipo boronato, con un alcohol o amina de fórmula (V) utilizando un catalizador metálico adecuado (por ejemplo, precatalizador RockPhos de 3.ª generación o precatalizador BrettPhos de 3.ª generación) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, THF o DME) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio o carbonato de potasio) y a una temperatura adecuada (tal como 90-120 ºC) con o sin un grupo protecor (P) en el nitrógeno que se puede eliminar en condiciones conocidas en la técnica.

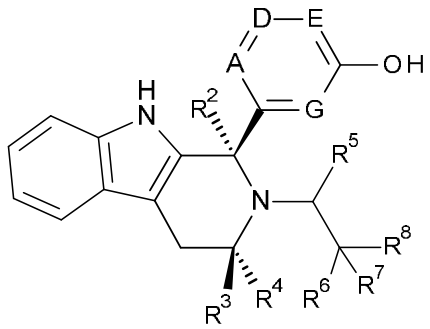


(IV)

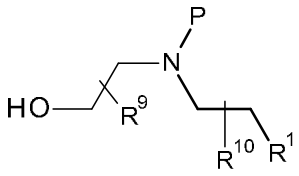


(V)

c) Donde Q es O, mediante alquilación de un compuesto de tipo fenol o hidroxilheteroarilo adecuado de fórmula (VI) con un alcohol de fórmula (V) mediante una reacción de Mitsunobu utilizando reactivos adecuados (tales como trifenilfosfina y (*E*)-diaceno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo) en un disolvente adecuado (tal como DCM) con o sin un grupo protector (P) en el nitrógeno que se puede eliminar en condiciones conocidas en la técnica.

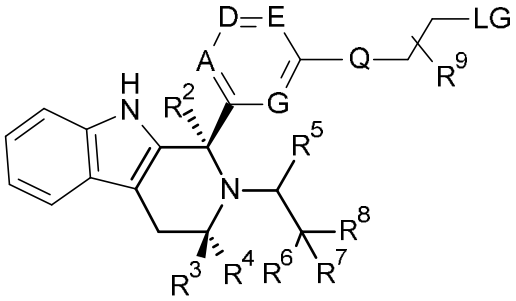


(VI)

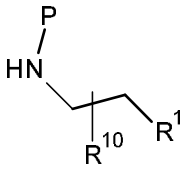


(V)

d) Alquilación de un compuesto adecuado de fórmula (VII), donde LG es un grupo saliente conocido en la técnica, por ejemplo, haluro (tal como Br), trifluorometanosulfonato (triflato) o metanosulfonato (mesilato), con una amina de fórmula (VIII) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio) y a una temperatura adecuada (tal como 80-90 ºC) con o sin un grupo protector (P) en el nitrógeno que se puede eliminar en condiciones conocidas en la técnica.



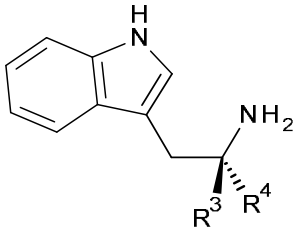
(VII)



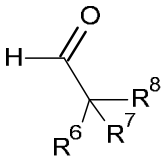
(VIII)

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar, por ejemplo, mediante:

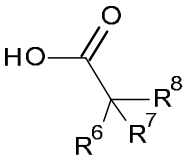
a) Reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un aldehído de fórmula (X) en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF) en presencia de un agente reductor adecuado (tal como triacetoxiborohidruro de sodio) y a una temperatura adecuada (tal como 20-30 ºC);



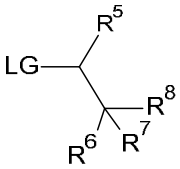
(X)



(XI)



(XII)

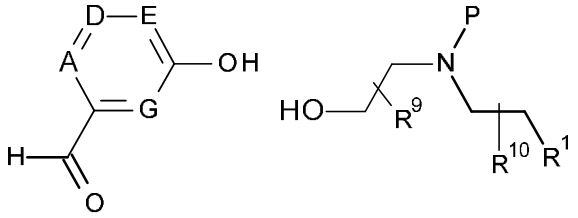


(IX)

b) (i) reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un ácido de fórmula (XI) en condiciones estándar para la formación de un enlace de amida (por ejemplo, en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida (tal como HATU) y una base adecuada (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como DMF)), seguida de (ii) reducción del enlace de tipo amida resultante utilizando un agente reductor adecuado (tal como borano) en un disolvente adecuado (tal como THF) a una temperatura adecuada (tal como 60-70 ºC);

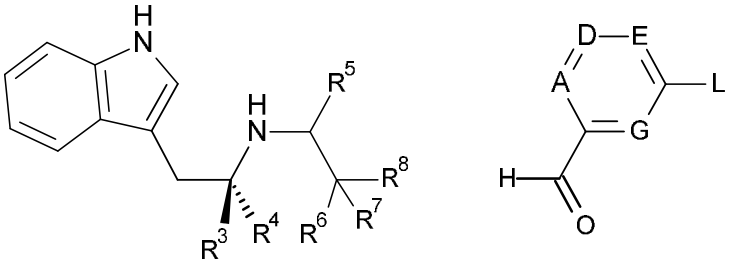
c) reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (XII), donde LG es un grupo saliente adecuado (por ejemplo un átomo de halógeno (tal como bromo o cloro) o trifluorometanosulfonato), en presencia de una base adecuada (tal como diisopropiletilamina) en un disolvente adecuado (por ejemplo DCM o dioxano) y a una temperatura adecuada (tal como 20-85 ºC).

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un alcohol de fórmula (V) en condiciones de las que existe constancia en la técnica que son adecuadas para reacciones de Mitsunobu (tales como en presencia de un reactivo de tipo azodicarboxilato (tal como DEAD) y trifenilfosfina y en un disolvente adecuado (tal como THF) y a una temperatura adecuada (tal como 20-30 ºC).



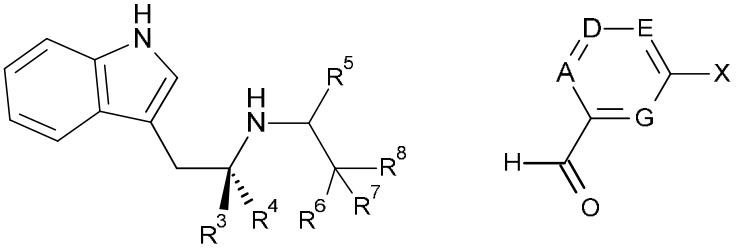
(XIII) (V)

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XIV), donde L es un grupo funcional adecuado tal como haluro (por ejemplo, bromuro o cloruro), triflato, ácido borónico o éster borónico, en condiciones de las que existe constancia en la técnica que son adecuadas para reacciones de Pictet-Spengler tales como en presencia de ácido (tal como ácido acético) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) y a una temperatura adecuada (tal como 80-100 ºC).



(II) (XIV)

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XV), en condiciones de las que existe constancia en la técnica que son adecuadas para reacciones de Pictet-Spengler (tales como en presencia de ácido (tal como ácido acético) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) y a una temperatura adecuada (tal como 80-100 ºC). En ciertos aspectos, X equivale a OH (opcionalmente con un grupo protector) o X equivale a un ácido borónico o éster borónico que se puede convertir en un OH utilizando un oxidante adecuado (tal como peróxido de hidrógeno) en presencia de una base adecuada (tal como hidróxido de sodio) en un disolvente adecuado (tal como THF).

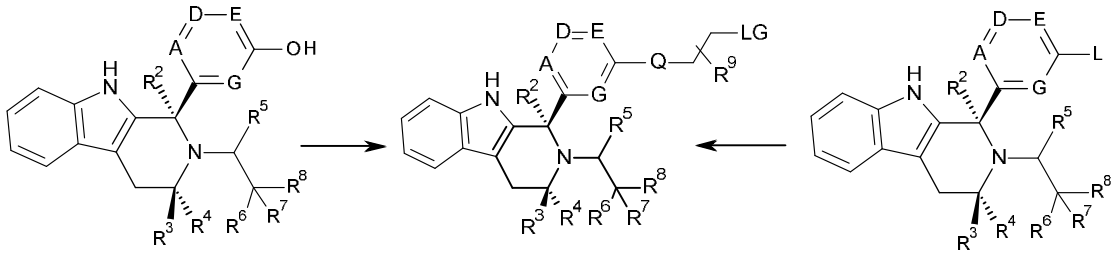


(II) (XV)

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI) utilizando manipulaciones estándar de grupos funcionales, por ejemplo, una reacción de Mitsunobu utilizando reactivos adecuados (tales como trifenilfosfina y (*E*)-diaceno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo) con 2-haloetanol (tal como 2-bromoetan-1-ol) en un disolvente adecuado (tal como DCM).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV) utilizando manipulaciones estándar de grupos funcionales, por ejemplo, una eterificación, donde L es, por ejemplo, un halógeno (tal como Br) o un grupo trifluorometanosulfonilo (triflato) o un ácido borónico o éster borónico, con un diol

adecuado (con monoprotección opcional) utilizando un catalizador metálico adecuado (por ejemplo, precatalizador RockPhos de 3.ª generación) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno o DME) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio). Posteriormente, (con eliminación de la protección cuando sea necesario) el alcohol se puede convertir en un grupo saliente adecuado (por ejemplo, haluro (tal como Br), trifluorometanosulfonato (triflato) o metanosulfonato (mesilato)) en condiciones estándar.



(VI) (VII) (IV)

Se debe sobreentender que también son posibles otras permutaciones de los pasos del proceso en las variantes del proceso descritas anteriormente.

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I), esta se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de dicho compuesto con un ácido adecuado o una base adecuada.

También se apreciará que, en algunas de las reacciones mencionadas anteriormente en la presente, puede ser necesario o deseable proteger cualesquiera funcionalidades sensibles en los compuestos. Los expertos en la técnica estarán familiarizados tanto con los casos en los que se necesita protección o en los que esta es deseable como con los métodos adecuados para dicha protección. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para consultar su ilustración, remítase a T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxi, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoílo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo, o un grupo aroílo, por ejemplo, benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoílo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroílo pueden eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, se puede eliminar un grupo alcoxicarbonilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico, fórmico, fosfórico o trifluoroacético, y se puede eliminar un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, tal como tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo, que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoílo tal como acetilo, un grupo aroílo, por ejemplo, benzoílo, un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo, o un trialquil- o diarilalquilsilano tal como TBDMS o TBDPS. Las condiciones para la desprotección de los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoílo o un grupo aroílo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo, un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido sódico o, por ejemplo, un grupo *t*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o, por ejemplo, un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales conocidas en la técnica química.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los siguientes ensayos se utilizaron para medir los efectos de los compuestos de la presente memoria descriptiva. Para que no haya lugar a dudas, el compuesto de Fórmula (I), el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico, es el Ejemplo 127 de la presente y los ejemplos adicionales son ejemplos de referencia que se proporcionan en beneficio del lector experto.

ENSAYO DE UNIÓN A ERA

La capacidad de los compuestos para unirse al dominio de unión al ligando del receptor de estrógeno alfa aislado (ER alfa–LBD (GST)) se evaluó en ensayos de competición utilizando como punto de evaluación la detección mediante transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) LanthaScreen. Para el punto de evaluación de TR-FRET LanthaScreen, se utilizó un fluoróforo adecuado (Fluormone ES2, ThermoFisher, código del producto P2645) y el dominio de unión al ligando del receptor de estrógeno alfa humano recombinante, residuos 307-554 (expresado y purificado de forma propia) para medir la unión del compuesto. El principio del ensayo consiste en que se añade ER alfa-LBD (GST) a un ligando fluorescente para formar un complejo de receptor/fluoróforo. Se utiliza un anticuerpo anti-GST marcado con terbio (código del producto PV3551) para marcar indirectamente el receptor mediante la unión a su etiqueta GST, y la unión competitiva se detecta mediante la capacidad de un compuesto de ensayo para desplazar el ligando fluorescente, lo que da como resultado una pérdida de señal TR-FRET entre el anticuerpo Tb-anti-GST y el marcador. El ensayo se realizó de la siguiente manera con todas las adiciones de reactivos realizadas utilizando la estación de trabajo microfluídica Beckman Coulter BioRAPTR FRD:

1. Dispensar acústicamente 120 nL del compuesto de ensayo en placas de ensayo negras de 384 pocillos de bajo volumen.

2. Preparar 1x ER alfa–LBD/anticuerpo Tb-antiGST en tampón de cribado ES2 e incubar durante 15 minutos.

3. Dispensar 6 µL del reactivo 1x AR-LBD/anticuerpo Tb-anti-GST en cada pocillo de la placa de ensayo seguidos de 6 µL de reactivo fluoróforo en cada pocillo de la placa de ensayo.

4. Cubrir la placa de ensayo para proteger los reactivos de la luz y la evaporación, e incubar a temperatura ambiente durante 4 horas.

5. Excitar a 337 nm y medir la señal de emisión fluorescente de cada pocillo a 490 nm y 520 nm utilizando el BMG PheraSTAR.

Los compuestos se añadieron directamente desde una microplaca que era la fuente del compuesto, la cual contenía el compuesto diluido en serie (4 pocillos que contenían el compuesto final con una concentración de 10 mM, 0.1 mM, 1 µM y 10 nM, respectivamente), a una microplaca de ensayo utilizando un Labcyte Echo 550. El Echo 550 es un aparato para manipular líquidos que utiliza tecnología acústica para realizar transferencias directas de microplaca a microplaca de soluciones de compuesto en DMSO y el sistema se puede programar para transferir múltiples volúmenes pequeños en nL de compuesto desde los distintos pocillos de la placa fuente para proporcionar la dilución en serie deseada del compuesto en el ensayo, que después se vuelve a llenar para normalizar la concentración de DMSO en todo el rango de dilución.

En total, se añadieron 120 mL de compuesto más DMSO a cada pocillo y los compuestos se evaluaron en un formato de concentración-respuesta de 12 puntos en un intervalo de concentración del compuesto final de 10, 2.917, 1.042, 0.2083, 0.1, 0.0292, 0.0104, 0.002083, 0.001, 0.0002917, 0.0001042 y 0.00001 µM respectivamente. Los datos de respuesta a la dosis de TR-FRET obtenidos con cada compuesto se exportaron a un paquete de software adecuado (tal como Origin o Genedata) para realizar el análisis de ajuste de la curva. La unión competitiva a ER alfa se expresó como un valor de CI_{50}. Este se determinó calculando la concentración de compuesto necesaria para obtener una reducción de un 50% de la unión del compuesto marcador a ER alfa-LBD.

ENSAYO DE REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE ER EN MCF-7

La capacidad de los compuestos para reducir la expresión del receptor de estrógeno (ER) se evaluó en un ensayo de inmunofluorescencia basado en células utilizando la línea humana de células de mama con carcinoma ductal MCF-7. Las células MCF-7 se reavivaron directamente de un criovial (aproximadamente 5×10^6 células) en medio de ensayo (medio de Eagle modificado por Dulbecco exento de rojo de fenol (DMEM); Sigma D5921) que contenía L-glutamina 2 mM y suero fetal de ternera tratado con carbón vegetal/dextrano al 5% (v/v). Las células se inyectaron una vez con una jeringa utilizando una aguja de calibre ancho estéril de 18G x 1.5 pulgadas (1.2×40 mm) y se midió la densidad celular utilizando un contador Coulter (Beckman). Las células se diluyeron adicionalmente en medio de ensayo hasta una densidad de 3.75×10^4 células por mL y se añadieron 40 µL por pocillo a placas de 384 pocillos de color negro con fondo transparente, tratadas para cultivo tisular (Costar, N.º 3712) utilizando una Thermo Scientific Matrix WellMate o Thermo Multidrop. Después de sembrar las células, las placas se incubaron durante toda la noche a 37 °C, con un 5% de CO_2 (incubadora con carrusel de Liconic). Los datos de la prueba se generaron utilizando el reformateador de compuestos LabCyte Echo modelo 555, el cual forma parte

de una celda de trabajo automatizada (celda de trabajo Echo 2 integrada). Se utilizaron soluciones patrón de compuesto (10 mM) de los compuestos de ensayo para generar una placa de dosificación de compuesto de 384 pocillos (Labcyte P-05525-CV1). Se dispensaron 40 µL de cada una de las soluciones patrón de compuesto 10 mM en el primer pocillo del cuadrante y a continuación se realizaron diluciones en serie por etapas 1:100 en DMSO utilizando una unidad de manipulación de líquidos Hydra II (MATRIX UK) para obtener 40 µL de compuesto diluido en los pocillos 2 (0.1 mM), 3 (1 µM) y 4 (0.01 µM) del cuadrante, respectivamente. La adición de 40 µL de DMSO a los pocillos en la fila P de la placa fuente permitió la normalización del DMSO en todo el intervalo de dosis. Para dosificar los pocillos de control, se añadieron 40 µL de DMSO a la fila O1 y se añadieron 40 µL de fulvestrant 100 µM en DMSO a la fila O3 en la placa fuente del compuesto.

El Echo utiliza tecnología acústica para realizar transferencias directas de microplaca a microplaca de soluciones de compuesto en DMSO a placas de ensayo. El sistema se puede programar para transferir volúmenes de tan solo 2.5 nL en múltiples incrementos entre microplacas y al hacerlo genera una dilución en serie del compuesto en la placa de ensayo que después se vuelve a llenar para normalizar la concentración de DMSO en todo el intervalo de dilución. Los compuestos se dispensaron en las placas celulares con una placa fuente de compuesto preparada como anteriormente, lo cual proporcionó un intervalo de dosis de 3 µM a 3 pM por duplicado de 12 puntos con diluciones de 3 veces y una dilución final de 10 veces utilizando la celda de trabajo Echo 2 integrada. A los pocillos de control de señal máxima se les administró DMSO para obtener una concentración final de un 0.3% y a los pocillos de control de señal mínima se les administró fulvestrant para obtener una concentración final de 100 nM correspondientemente. Las placas se incubaron adicionalmente durante 18-22 horas a 37 °C, con un 5% de CO_2 y después se fijaron mediante la adición de 20 µL de solución de formaldehído al 11.1% (v/v) (en solución salina tamponada con fosfato (PBS)) para obtener una concentración final de formaldehído de un 3.7% (v/v). Las células se fijaron a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de lavarlas dos veces con 250 µL de PBS/Proclin (PBS con un conservante biocida) utilizando un lavador de placas BioTek, a continuación se añadieron 40 µL de PBS/Proclin a todos los pocillos y las placas se almacenaron a 4 ºC. El método de fijación descrito anteriormente se realizó en una celda de trabajo Echo 2 integrada. Se realizó una inmunotinción utilizando una celda de trabajo AutoElisa automatizada. Se aspiró PBS/Proclin de todos los pocillos y las células se permeabilizaron con 40 µL de PBS que contenía un 0.5% de Tween™ 20 (v/v) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces en 250 µL de PBS/0.05% (v/v) de Tween 20 con Proclin (PBST con un conservante biocida) y a continuación se añadieron 20 µL de anticuerpo monoclonal de conejo contra ERα (SP1) (Thermofisher) 1:1000 en PBS/Tween™/3% de albúmina de suero bovino (p/v). Las placas se incubaron durante toda la noche a 4 °C (incubadora de carrusel Liconic) y a continuación se lavaron tres veces en 250 µL de PBS/0.05% (v/v) de Tween™ 20 con Proclin (PBST). A continuación, las placas se incubaron con 20 µL/pocillo de un anticuerpo anti-IgG de conejo producido en cabra AlexaFluor 594 o anti-IgG de conejo producido en cabra AlexaFluor 488 (Molecular Probes) con Hoechst en una proporción de 1:5000 en PBS/Tween™/3% (p/v) de albúmina de suero bovino durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, las placas se lavaron tres veces en 250 µL de PBS/0.05% (v/v) de Tween™ 20 con Proclin (PBST con un conservante biocida). Se añadieron 20 µL de PBS a cada pocillo y las placas se cubrieron con un sello de placa negro y se almacenaron a 4 °C antes de leerse. Las placas se leyeron utilizando un Cellomics Arrayscan, realizando la lectura de la fluorescencia a 594 nm (punto de evaluación de 24 h) o 488 nm (punto de evaluación de 5 h) para medir el nivel del receptor ERα en cada pocillo. La intensidad total media se normalizó según el número de células para obtener la intensidad total por célula. Los datos se exportaron a un paquete de software adecuado (tal como Origin) para realizar el análisis de ajuste de la curva. La reducción de la expresión del receptor ERα se expresó como un valor de CI_{50} y se determinó calculando la concentración de compuesto necesaria para obtener una reducción de un 50% de la señal de intensidad total máxima media.

Se generaron los datos que se muestran en la Tabla A (los siguientes datos pueden ser el resultado de un solo experimento o un promedio de dos o más experimentos):

Tabla A

Ejemplo	Valor de CI_{50} para la unión de ER (nM)	Valor de CI_{50} para la reducción de la expresión de ER (nM)
1	12	3.7
2	34	49
3	180	98
4	2.6	0.28
5	45	25
6	2.1	0.19
7	1.5	0.12

8	1.4	0.20
9	1.2	0.088
10	2.9	0.23
11	1.2	0.14
12	0.62	0.059
13	1.6	0.22
14	0.69	0.092
15	0.55	0.079
16	1.7	3.7
17	3.8	1.6
18	10	6.2
19	360	110
20	1.0	0.29
21	2.6	1.6
22	1.4	0.12
23	2.7	0.5
24	2.0	0.85
25	0.88	0.25
26	0.85	0.16
27	2.7	1.6
28	2.8	0.8
29	2.0	0.44
30	2.1	0.32
31	5.4	7.2
32	2.7	0.38
33	1.6	0.081
34	190	- (41%)
35	1.9	1.1
36	2.6	0.35
37	12	35
38	NE	0.19
39	1.4	0.26
40	7.9	0.53
41	12	6.0

42	3.7	1.9
43	82	220
44	1.0	0.14
45	0.78	0.034
46	1.0	0.22
47	2.5	11 (81%)
48	4.4	13
49	1.2	0.15
50	1.0	0.81 (81%)
51	1.2	0.12
52	0.58	0.34
53	150	- (40%)
54	5.9	1.0
55	4.0	0.53
56	39	14
57	2.6	0.34
58	7.9	1.9
59	2.3	3.1
60	0.84	0.12
61	0.79	0.19
62	0.71	0.076
63	1.1	0.32
64	0.96	0.071
65	0.64	0.058
66	0.71	0.34
67	0.70	0.099
68	0.69	0.095
69	1.4	1.5
70	1300	180
71	3.4	2.0 (90%)
72	1.4	0.49
73	9.4	18
74	31	59
75	52	58

76	1.0	0.21
77	7.3	6.2
78	1.3	0.12
79	1.4	0.16
80	2.0	1.2
81	>110	0.17
82	0.80	0.042
83	1.7	0.28 (90%)
84	0.94	0.16 (83%)
85	1.3	0.089
86	0.86	0.17
87	0.54	0.065
88	2.2	0.28
89	0.91	0.14
90	0.65	0.3
91	9.4	15
92	1.6	0.4
93	1.4	0.39
94	3.6	9.2
95	5.6	3.3
96	1.4	0.2
97	2.2	0.66
98	1.9	1.2
99	3.4	3.8
100	5.2	11
101	9.2	27
102	2.0	2.9
103	0.56	0.084
104	0.72	0.17
105	42	39
106	0.92	0.095
107	1.3	0.21
108	1.0	0.3
109	1.2	0.41

110	0.43	0.045
111	0.60	0.07
112	2.0	0.95
113	17	>300
114	0.74	0.2
115	1.0	0.31
116	15	1.1
117	9.2	0.92
118	1.2	5.5
119	6.9	1.0
120	11	2.5
121	2.8	0.53
122	4.9	0.39
123	11	0.96
124	3.9	0.68
125	1.3	0.62
126	1.2	0.43
127	1.8	0.49
128	3.4	1.1
129	8.9	2.6
130	1.8	1.3
131	13	2.4
132	2.0	0.98
133	1.5	1.5
134	5.8	1.6 (85%)
135	160	16
136	2.0	>300
137	1.7	0.52
138	1.6	1.6
139	1.5	0.9
140	1.4	1.0
141	2.8	0.98
142	1.5	0.95
143	2.1	0.39

144	5.6	7.9 (88%)
145	1.1	0.35
146	1.1	0.4
147	51	NE
148	1.1	0.42 (68%)
149	1.5	0.85 (86%)
150	5.2	0.53
151	8.2	1.1
152	1.5	0.38
153	2.2	0.44
154	1.2	0.89 (79%)
155	1.0	0.21
156	1.2	1.4
157	1.8	1.0
158	1.5	1.0
159	0.9	0.18
160	1.9	0.36
161	1.7	1.1
162	1.4	0.48
163	3.3	1.2

[1] Los compuestos evaluados en el ensayo de reducción de la expresión de ER muestran valores de reducción de la expresión (>90%) en el ensayo a menos que se indique lo contrario, en cuyo caso el % de reducción de la expresión se muestra entre paréntesis.

(NE = No evaluado).

ENSAYO DE INMUNOTRANSFERENCIA DE WESTERN

La capacidad de los compuestos para reducir la expresión del receptor de estrógeno (ER) se evaluó mediante inmunotransferencia de Western utilizando líneas celulares humanas de cáncer de mama (MCF-7 y CAMA-1). Las células se colocaron en placas de 12 pocillos tratadas para cultivo tisular con una densidad de $0.5x10^6$/pocillo en RPMI exento de rojo de fenol que contenía L-glutamina 2 mM y un 5% (v/v) de suero fetal de ternera tratado con carbón vegetal (F6765, Sigma). Las células se incubaron con los compuestos (100 nM) o control de vehículo (0.1% de DMSO) durante 48 h a 37 ºC, con un 5% de CO_2 antes de lavar una vez con PBS y someter a lisis con 80 µL de tampón de lisis (Tris/HCl 25 mM, EDTA 3 mM, EGTA 3 mM, NaF 50 mM, ortovanadato de sodio 2 mM, sacarosa 0.27 M, β-glicerofosfato 10 mM, pirofosfato de sodio 5 mM, 0.5% de TritonX-100, pH 6.8) en hielo.

Las células se rasparon, se sometieron a ultrasonidos y se centrifugaron antes de llevar a cabo un ensayo de proteínas (kit de Proteínas DC Bio-Rad, 500-0116) y de preparar muestras con una concentración de proteínas de 1-2 mg/mL en tampón de lisis que contenía tampón de muestra 1xLDS (NP0007, Invitrogen) y agente reductor de muestra 1x NuPAGE (NP0009, Invitrogen). Las muestras se sometieron a ebullición durante 10 min a 95 ºC y posteriormente se congelaron a -20 ºC hasta que estuvieron listas para ser utilizadas.

Se colocaron 10-20 µg de proteína sobre geles de Criterion de 26 pocillos (BioRad 345-0034). Los geles se ejecutaron a 125 V durante 1 h 25 min en tampón de ejecución (Tris Base Sigma 24 mM, glicina 192 mM, SDS 3.5 mM, preparado en agua destilada). A continuación, los geles se transfirieron a 30 V durante 2 h en tampón de transferencia (Tris 25 mM, glicina 192

mM, metanol al 20% (v/v), pH 8.3, preparado en agua destilada) sobre una membrana de nitrocelulosa. La transferencia se tiñó con Ponceau S (P7170, Sigma) y se cortó de acuerdo con marcadores de peso molecular adecuados.

Las membranas se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente en Marvel al 5% (p/v) en solución salina tamponada con fosfato que contenía un 0.05% de Tween™ 20 (PBS/Tween). Las inmunotransferencias se incubaron con anticuerpo monoclonal de conejo anti-ERα (SP1) (Thermofisher) diluido a 1:1000 a 4 ºC durante toda la noche (con agitación suave) y a continuación se realizaron varios lavados con PBS/Tween. El anticuerpo secundario anti-IgG de conejo con HRP (7074 CST) diluido con una dilución de 1:2000 se incubó durante 2 h a temperatura ambiente (con agitación suave) y a continuación se realizaron varios lavados con PBS/Tween. Todos los anticuerpos se prepararon en Marvel al 5% (p/v) en PBS/Tween.

Las inmunotransferencias se revelaron utilizando reactivos quimioluminiscentes Pierce WestDura (Thermo Scientific 34076) y se revelaron/cuantificaron en G-box utilizando el software Syngene. La reducción de la expresión del receptor ERα se normalizó respecto al control de vehículo (0% de reducción de la expresión) y el control de fulvestrant 100 mM (100% de reducción de la expresión) que se ejecutaron en el mismo gel.

La Tabla B muestra los datos generados para los Ejemplos seleccionados (los datos siguientes pueden ser el resultado de un solo experimento o una media de dos o más experimentos):

Tabla B

Ejemplo	Western de CAMA1 % de red. exp. de ER frente a Fv	Western de MCF7 % de red. exp. de ER frente a Fv
1	66	79
4	75	56
6	81	97
7	90	100
8	93	98
9	101	97
10	101	94
11	92	94
12	89	92
13	92	83
14	95	95
15	91	94
16	83	89
19	103	101
20	91	88
21	95	99
22	96	96
23	95	95
35	92	94
40	70	86

44	94	95
45	93	89
46	89	83
51	93	92
55	94	89
57	88	93
58	83	76
60	97	92
61	83	94
62	96	95
63	85	94
64	98	96
65	97	94
76	85	92
88	93	90
90	93	76
92	91	93
96	100	94
97	84	89
107	98	95
110	83	91
111	92	84
117	92	96
121	107	85
123	90	91
124	82	93
126	89	93
127	100	96
133	86	88
137	95	90
140	86	84
141	NE	79
142	80	85
143	71	87

145	87	94
152	90	93

ENSAYO DE HEPATOCITOS HUMANOS

Se evaluó la estabilidad metabólica de los compuestos en hepatocitos humanos utilizando el siguiente protocolo:

1. Preparar soluciones patrón 10 mM de un compuesto y compuestos de control en el disolvente adecuado (DMSO). Colocar el medio de incubación (Medio L-15) en un baño de agua a 37 °C, y permitir que se caliente durante al menos 15 minutos antes de su uso.

2. Añadir 80 µL de acetonitrilo a cada pocillo de la placa de pocillos profundos de 96 pocillos (placa de desactivación).

3. En una placa de 96 pocillos nueva, diluir los compuestos de ensayo 10 mM y los compuestos de control hasta 100 µM combinando 198 µM de acetonitrilo y 2 µM de un patrón 10 mM.

4. Retirar un vial de hepatocitos humanos conservados criológicamente (menos de -150 ºC) (hepatocitos humanos de donante LiverPool 10 obtenidos a partir de Celsis IVT. Chicago, IL (N.º de producto S01205)) de su almacén, garantizando que los viales permanecen a temperaturas criogénicas hasta que tiene lugar el proceso de descongelación. Descongelar las células lo más rápido posible, colocando el vial en un baño de agua a 37 °C y agitando suavemente los viales. Los viales deberían permanecer en el baño de agua hasta que se hayan disuelto todos los cristales de hielo y ya no sean visibles. Tras completar la descongelación, pulverizar el vial con etanol al 70%, transferir el vial a una cabina de bioseguridad.

5. Abrir el vial y verter el contenido en un tubo cónico de 50 mL que contiene medio de descongelación. Colocar el tubo cónico de 50 mL en una centrífuga y centrifugar a 100 g durante 10 minutos. Tras completar la centrifugación, aspirar el medio de descongelación y suspender de nuevo los hepatocitos en medio de incubación suficiente para proporcionar ~1.5×10^6 células/mL.

6. Utilizando Cellometer Vision, contar las células y determinar la densidad de células viables. Las células con viabilidad escasa (< 80% de viabilidad) no son aceptables para su uso. Diluir las células con medio de incubación hasta una densidad celular de trabajo de 1.0×10^6 células viables/mL.

7. Transferir 247.5 µL de hepatocitos a cada pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos. Colocar la placa en un agitador de placas Eppendorf Thermomixer Comfort para permitir el calentamiento de los hepatocitos durante 10 minutos.

8. Añadir 2.5 µL de compuesto de ensayo 100 µM o compuestos de control en un pocillo de incubación que contiene células, mezclar para lograr una suspensión homogénea en 0.5 minutos, que cuando se obtiene, definirá el punto de evaluación de 0.5 min. En el tiempo de 0.5 minutos, transferir 20 µL de la mezcla incubada a los pocillos en una “placa de desactivación” y a continuación someterlos a agitación con vórtex.

9. Incubar la placa a 37 °C a 900 rpm en un agitador de placas Eppendorf Thermomixer Comfort. A los 5, 15, 30, 45, 60, 80, 100 y 120 min, mezclar el sistema de incubación y transferir las muestras de 20 µL de mezcla incubada en cada punto de evaluación a pocillos en una “placa de desactivación” separada, a continuación someterlos a agitación con vórtex.

10. Centrifugar las placas de desactivación durante 20 minutos a 4000 rpm. Se agrupan 4 compuestos diferentes en un casete y se utilizan para el análisis de LC/MS/MS.

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando Microsoft Excel. Las áreas de los picos se determinaron a partir de los cromatogramas iónicos extraídos. Se determinó la eliminación intrínseca *in vitro* (Cl_{int} *in vitro*, en L/min/10^6 células) del compuesto progenitor mediante un análisis de regresión de la curva del Ln de la desaparición porcentual del progenitor frente al tiempo. La eliminación intrínseca *in vitro* (Cl_{int} *in vitro*, en L/min/10^6 células) se determinó a partir del valor de la pendiente utilizando la siguiente ecuación y se muestra en la Tabla C:

Cl_{int} *in vitro* = kV/N

V = volumen de incubación (0.25 mL);

N = número de hepatocitos por pocillo (0.25×10^6 células).

Tabla C

Ejemplo	Cl_{int} (µL/min/10^6 células)
9	4

14	6
55	<1
57	2
121	<1
123	<1
126	<1
127	<1
143	4
145	5
151	<1
152	2
157	2
160	1

PROPIEDADES FÍSICAS

logD

La lipofilicidad de un fármaco es una propiedad física importante que puede influir en muchas propiedades biológicas y metabólicas de un compuesto, por ejemplo, los perfiles de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad de un compuesto. El coeficiente de distribución entre 1-octanol y tampón acuoso, LogDO/W, a pH 7.4 es la medición de la lipofilicidad de un compuesto utilizada más habitualmente. El método actual para la medición de LogDO/W se basa en la técnica de matraz de agitación tradicional, pero con la modificación de medir los compuestos en mezclas de diez al mismo tiempo, utilizando UPLC con espectrometría de masas cuantitativa (MS) como método de medición de las concentraciones relativas de octanol y agua. La capacidad máxima es de 379 compuestos de proyecto (48 combinaciones con 10 compuestos incl. tres compuestos de QC) por experimento. Se utilizan 2 muestras de control de calidad (QC), ciclobenzaprina con LogD moderado y nicardipina con LogD elevado, en todas las combinaciones para garantizar una buena calidad. Se utiliza una muestra de QC adicional de cafeína, con LogD bajo, y se coloca aleatoriamente en todos los ensayos. El método se ha validado de forma exhaustiva frente a metodologías previas de matraz de agitación.

SOLUBILIDAD

Para que un compuesto oral alcance el sitio de acción y para que se produzca la absorción oral desde el intestino, ese compuesto debe estar en solución y, por lo tanto, los compuestos que poseen una alta solubilidad intrínseca pueden ser más adecuados para uso farmacéutico. La solubilidad termodinámica de un compuesto investigado se mide en condiciones estándar. Es una estrategia de matraz de agitación que utiliza soluciones en DMSO 10 mM que se proporcionan a partir del depósito de líquidos de gestión de compuestos y es un método de alto rendimiento. Los compuestos secos se equilibran en un tampón acuoso de fosfato (pH 7.4) durante 24 horas a 25 °C, a continuación la parte con el compuesto disuelto se separa del resto. Las soluciones se analizan y se cuantifican utilizando UPLC/MS/MS, se incorporan muestras de QC en cada ejecución-ensayo para garantizar la calidad del ensayo.

UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS HUMANAS

La unión a proteínas plasmáticas humanas es un factor clave para controlar la cantidad de fármaco libre (no unido) disponible para unirse a la diana y, por lo tanto, desempeña un papel importante en la eficacia observada de los fármacos *in vivo*. Por consiguiente, los compuestos que poseen una fracción libre alta (niveles bajos de unión a proteínas plasmáticas) pueden exhibir una eficacia mejorada con respecto a un compuesto con niveles de exposición y potencia similares. El ensayo de diálisis de equilibrio automatizado en plasma humano utiliza el dispositivo RED (siglas en inglés referentes a la diálisis de equilibrio rápida) y la manipulación de muestras. Por lo general, el ensayo se lleva a cabo durante de dos a tres días, que incluyen el suministro de los resultados. Tras la diálisis durante 18 horas, se preparan muestras de plasma y tampón para el análisis mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas. Por lo general, las muestras se evalúan de forma única y se cuantifican mediante LC/MS/MS utilizando una curva de calibración de 7 puntos en plasma. Los compuestos se combinan juntos en combinaciones de plasma de hasta 10 compuestos. Se utilizan tres compuestos de referencia en cada ejecución, propanolol, metoprolol y varfarina. La varfarina se utiliza como control en cada combinación y

el propanolol y el metoprolol se colocan de forma aleatoria en cada ejecución. Se utiliza una macro de Excel de elaboración propia para la preparación de los archivos para el robot y el espectrómetro de masas y también se utiliza para los cálculos de la fracción no unida (% de fu) en plasma.

La Tabla D muestra los datos para logD, solubilidad y unión a proteínas plasmáticas generados para los Ejemplos seleccionados (los datos siguientes pueden ser el resultado de un solo experimento o una media de dos o más experimentos):

Tabla D

Ejemplo	LogD pH 7.4	Solubilidad (μM)	Unión a proteínas plasmáticas humanas (% libre)
1	3.0	303	6.5
2	3.1	895	3.8
3	3.0	712	2.6
4	2.5	543	10
5	3.0	357	2.8
6	3.2	154	2.2
7	3.7	35	1.5
8	2.6	617	5.6
9	3.6	100	1.6
10	3.6	67	2.0
11	3.4	102	0.85
13	2.6	493	3.5
14	2.4	606	4.0
15	2.9	571	3.2
16	4.1	74	1.2
17	4.0	68	0.36
18	4.5	27	0.55
19	4.6	5	0.49
20	4.6	11	0.24
21	4.6	3	0.10
22	4.2	0.7	0.61
23	3.4	73	3.7
24	3.7	88	0.84
25	4.3	19	0.080
26	4.6	8	0.22
27	4.2	6	0.42
28	3.8	40	1.2

29	>3.2	58	<3.2
30	4.1	39	0.72
31	4.1	40	0.41
32	4.1	55	0.52
33	4.5	8	0.090
34	3.7	151	2.2
35	3.1	222	5.4
36	3.5	183	2
37	3.6	434	2.3
38	NE	NE	0.91
39	3.6	259	NE
40	3.0	366	0.89
41	2.9	242	1.8
42	2.9	349	NE
43	2.2	358	2.8
44	3.3	278	2.3
45	3.3	227	1.2
46	2.8	462	2.4
47	2.7	488	6.1
48	2.8	307	NE
49	2.8	335	NE
50	2.8	461	7.1
51	3.2	122	2.3
52	3.0	426	3.3
53	0.1	>1000	80
54	0.9	>1000	18
55	0.9	875	26
56	2.7	445	4.6
57	1.3	>1000	17
58	0.4	>1000	38
59	0.9	>1000	28
60	3.0	351	1.9
61	3.0	446	2.0
62	3.3	302	1.2

63	3.1	273	0.97
64	2.7	944	5.4
65	3.0	462	1.9
66	3.0	441	1.3
67	4.0	80.6	1.6
68	3.2	56.6	1.2
69	3.6	150	2.2
70	2.2	231	23
71	3.8	<1.6	0.44
72	5.2	<0.2	<0.1
73	4.4	7	0.24
74	4.1	0.9	0.61
75	4.5	0.9	0.08
76	3.1	147	4.6
77	2.4	410	5.5
78	4.0	26	0.21
79	4.8	3.9	<0.4
80	4.5	13	0.12
81	2.6	736	2.9
82	2.9	475	1.9
83	2.9	595	2.5
84	2.4	640	6
85	3.1	224	1.0
86	2.9	385	2.6
87	3.1	71	1.6
88	3.4	118	0.58
89	2.7	670	<3.4
90	2.8	365	1.1
91	2.9	280	0.93
92	2.7	468	NE
93	4.3	0.5	0.34
94	2.4	698	7
95	2.5	869	4.6
96	2.4	960	7.1

97	1.8	>1000	6.8
98	2.3	594	NE
99	2.1	285	NE
100	2.5	>1000	NE
101	3.3	329	8.4
102	3.8	251	1.4
103	2.9	660	2
104	3.0	431	2.8
105	3.4	136	1
106	3.9	264	0.34
107	3.6	120	1
108	3.2	375	2.3
109	>3.6	176	1.9
110	3.1	939	NE
111	3.1	469	1.4
112	3.2	92	1.5
113	4.1	<1.6	NE
114	3.3	276	1.7
115	2.1	983	11
116	0.3	>1000	58
117	0.8	948	46
118	1.8	111	8.4
119	1.3	>1000	31
120	NE	NE	NE
121	1.4	>1000	30
122	1.1	>1000	18
123	1.1	954	36
124	1.3	958	14
125	0.9	978	7.4
126	1.2	966	15
127	1.8	952	24
128	1.0	973	15
129	1.5	953	23
130	1.5	854	7.8

131	1.2	>1000	32
132	0.6	914	34
133	1.2	772	16
134	0.6	>1000	36
135	0.5	>1000	32
136	1.1	328	2.1
137	1.4	>1000	11
138	1.6	995	8.3
139	1.0	916	13
140	1.7	775	5.7
141	1.5	638	5.2
142	1.4	796	6.2
143	1.5	>1000	28
144	NE	NE	NE
145	1.8	>1000	15
146	1.9	887	14
147	NE	NE	19
148	1.5	788	10
149	2.2	523	5.3
150	1.3	924	32
151	1.0	>1000	45
152	1.9	860	20
153	1.9	>1000	22
154	3.5	49	2.7
155	2.3	978	9.2
156	1.7	882	18
157	1.2	943	29
158	1.8	>1000	21
159	1.7	>1000	13
160	1.7	951	32
161	1.3	>1000	6.3
162	1.8	>1000	27
163	0.7	>1000	49

(NE = No evaluado)

ENSAYO DE UNIÓN A HERG

Los canales de potasio hERG (gen humano relacionado con el gen éter a go-go) son esenciales para la actividad eléctrica normal en el corazón. La arritmia puede ser inducida por un bloqueo de los canales hERG por parte de un grupo diverso de fármacos. Este efecto secundario es un motivo habitual para el fracaso de los fármacos en ensayos de seguridad preclínicos [Sanguinetti *et al.*, *Nature*, 2006, 440, 463-469] y, por lo tanto, el hecho de minimizar la actividad bloqueadora del canal hERG puede ser una propiedad deseable para los candidatos a fármacos.

El propósito del ensayo de unión a hERG es evaluar los efectos de los compuestos de ensayo sobre el canal de potasio dependiente del voltaje codificado por el gen humano relacionado con el gen éter a go-go (hERG) utilizando una línea celular CHO de expresión constitutiva en el sistema de pinzamiento zonal de membrana automático Syncropatch 384PE de Nanion.

El ensayo se realizó como se indica a continuación utilizando todos los reactivos a temperatura ambiente, a menos que se indique otra cosa.

Las preparaciones de los reactivos incluyen:

1. Solución interna “IC700” utilizada para perfundir el lado inferior del chip (en mM), KF 130, KCl 20, $MgCl_2$ 1, EGTA 10 y HEPES 10 (todos de Sigma-Aldrich; pH 7.2–7.3 utilizando KOH 10 M, 320 mOsm) y complementada con escina 25 µM.

2. Tampón externo y celular (en mM), NaCl 137, KCl 4, HEPES 10, D-glucosa 10, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1 (pH 7.4, NaOH)

3. Tampón de "referencia" NMDG utilizado para establecer un valor de referencia estable antes de la adición de compuestos de ensayo, NaCl 80, KCl 4, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, NMDG Cl 60, D-Glucosa monohidratada 5, HEPES 10 (pH 7.4 NaOH 298 mOsm)

4. Potenciador de sellado utilizado para mejorar la calidad de sellado de las células, NaCl 80, KCl 3, $CaCl_2$ 10, HEPES 10, $MgCl_2$ 1 (pH 7.4 NaOH)

Preparaciones de células:

1. Si se utiliza un cultivo celular; las células se deben incubar a 30 °C durante aproximadamente 4-6 días antes de utilizarlas. El día del ensayo, las células se levantan utilizando acutasa y se suspenden de nuevo en 20 mL de tampón celular hasta obtener una densidad de 0.8 a 1e6 células/mL.

2. Si se utilizan crioviales listos para el ensayo; se descongelan rápidamente dos crioviales a 37 °C y se pipetean lentamente en 23 mL de solución externa.

3. Todas las preparaciones de las células deben incubarse durante 15 min en el instrumento de agitación para células Hotel fijado a 10 °C antes de iniciar el ensayo

Preparaciones de compuestos:

Todos los compuestos se dispensaron acústicamente por cuadruplicado utilizando un Labcyte Echo. Se utilizó una solución patrón 10 mM para generar 6 placas fuente de compuesto, cada una a una concentración diferente, para permitir la dosificación acumulativa en las células (0.03167 mM, a continuación 0.1 mM, después 0.3167 mM, 1 mM, 3.167 mM, 10 mM). Se añadieron 90 µL de tampón de referencia a cada pocillo de las placas fuente que contenían 600 nL de compuesto para obtener una concentración final de compuesto de 0.1 µM, 0.39 µM, 1.2 µM, 3.9 µM, 12.5 µM y 39.6 µM, respectivamente.

Ensayo de hERG (todos los pasos de dispensación se llevaron a cabo utilizando el equipo de manipulación de líquidos del Syncropatch de Nanion)

1. Rellenar chips de 4 orificios de resistencia media de 384 pocillos con 40 µL de tampón externo y perfundir tampón interno en el lado inferior de la placa.

2. Dispensar 20 µL de células en cada pocillo del chip y a continuación 20 µL de potenciador de sellado.

3. Retirar 40 µL de reactivo de cada pocillo hacia la estación de lavado, dejando un volumen residual de 40 µL.

4. Dispensar 40 µL de tampón de referencia con un paso de retirada de 40 µL, y después de 3 min, repetir este paso.

5. Dispensar 40 µL de compuesto en la placa 1 (0.03167 mM), realizar registros en ‘tiempo real' durante 3 min de exposición antes de la retirada de 40 µL. Este paso se repite para 5 placas más de compuesto posteriores con concentraciones crecientes para generar una curva acumulativa de concentración-efecto en cada pocillo del chip de Syncropatch.

Se indujeron corrientes mediadas por hERG utilizando un protocolo de voltaje por pasos que consistía en un voltaje de mantenimiento continuo de -80 mV, con un paso de 500 ms a 60 mV seguido de un paso de 500 ms a -40 mV cada 15 segundos. La magnitud de la corriente de hERG se midió automáticamente a partir de los trazados de los que se había restado la fuga con el software de Nanion tomando el pico de la corriente de "cola" de hERG a -40 mV cada 15 segundos y tomando las tres últimas de estas respuestas para cada concentración para generar la curva de concentración-efecto.

El cálculo de los resultados se realizó utilizando el paquete APC de Genedata. Para la normalización rutinaria de los datos de los pocillos con los grupos de pocillos de control Neutro e Inhibidor como referencia, el analizador de ensayos GeneData utiliza la siguiente ecuación para normalizar los valores de la señal con respecto al intervalo de señales deseado:

$$N(x) = CR + \frac{x - \langle cr \rangle}{\langle sr \rangle - \langle cr \rangle} (SR - CR)$$

x es el valor medido de la señal de partida de un pocillo

<cr> es la mediana de los valores medidos de la señal para los pocillos de Referencia central (Neutro) en una placa

<sr> es la mediana de los valores medidos de la señal para los pocillos de Referencia de escala (Inhibidor) en una placa

CR es el valor normalizado de la mediana deseada para la Referencia central (Neutro)

SR es el valor normalizado de la mediana deseada para la Referencia de escala (Inhibidor)

La Tabla E muestra los datos de unión a hERG para los Ejemplos seleccionados (los datos siguientes pueden ser el resultado de un único experimento o una media de dos o más experimentos):

Tabla E

Ejemplo	CI_{50} de hERG (μM)	Ejemplo	CI_{50} de hERG (μM)
1	4.4	76	4.2
6	5.4	77	5.4
7	3.8	79	10
8	4.6	80	10
9	9.6	81	3.9
10	3.6	82	4.3
11	5.4	83	4
12	8.2	84	2.8
13	2.6	85	4.2
14	5.1	86	3.9
15	4.6	87	2.4
17	4.1	88	4.8
18	4.5	89	6.1
20	3.8	90	5
22	4.2	91	2.6
23	5.4	92	23
24	7	93	6.6
25	5.2	94	9.9

26	4.1	95	7.2
27	4.8	96	10
28	3.6	97	18
29	5.1	98	>32
30	2.3	99	20
31	11	100	19
32	5.8	101	7.1
33	5.3	102	7.2
34	3.4	103	4.3
35	5.6	104	4.3
36	8.7	105	3.5
37	3.5	106	7.3
38	5	107	8.1
39	3.9	108	6
40	4.1	110	2.8
41	4.9	111	5.1
42	7.1	112	19
43	3.1	114	5.9
44	2.9	115	11
45	1.5	117	>40
46	2.7	119	>40
47	3.2	121	>40
48	2.7	123	>40
49	5.6	125	>40
50	5.3	126	>40
51	4.1	128	>40
52	5.5	132	>40
53	>40	133	>40
54	>40	137	>40
55	>40	138	>40
57	>40	140	>40
58	>40	143	>40
59	>40	145	>40
60	4.4	149	>40

61	2.7	151	>40
62	5	152	>40
63	4.7	154	4.3
64	6.1	156	>40
65	9.4	157	>40
66	5.4	158	>40
67	5.7	159	>40
68	2	161	>40
69	2.7	162	>40
70	6.3		
71	5.8		
73	6.7		
74	12		
75	7.7		

PERMEABILIDAD

Para maximizar la absorción oral, un fármaco debe tener suficiente flujo transmembranal y además debe evitarse el eflujo por parte de la glicoproteína P. El sistema utilizado de forma más generalizada para predecir la absorción oral consiste en la determinación de la tasa de permeación de los compuestos a través de monocapas de una línea celular Caco-2 de adenocarcinoma de colon humano.

PERMEABILIDAD BIDIRECCIONAL DE CACO-2 HUMANA DE A A B Y DE B A A

Se utilizó un ensayo automático para determinar la permeabilidad bidireccional (eflujo y captación) de los compuestos en células Caco-2 que se llevó a cabo durante 2 horas a un pH de 7.4. Las muestras se analizaron mediante LC/MS/MS para estimar los coeficientes de permeabilidad aparente (Pap) de los compuestos a través de monocapas de células Caco-2 y los resultados se proporcionan en unidades de $x10^{-6}$ cm/s.

La relación de eflujo (RE) se puede determinar utilizando la siguiente ecuación:

$RE = P_{ap\ (B\text{-}A)} / P_{ap\ (A\text{-}B)}$

donde $P_{ap\ (B\text{-}A)}$ indica el coeficiente de permeabilidad aparente en la dirección de basolateral a apical y $P_{ap\ (A\text{-}B)}$ indica el coeficiente de permeabilidad aparente en la dirección de apical a basolateral.

PERMEABILIDAD PASIVA DE CACO-2 HUMANA PAP DE A A B

Se utilizó un ensayo automático para determinar la permeabilidad pasiva de los compuestos en monocapas de células Caco-2 que se llevó a cabo durante 2 horas con un pH apical de 6.5 y un pH basolateral de 7.4. El ensayo de inhibición AB de Caco-2 se lleva a cabo con inhibición química de los tres transportadores de eflujo principales ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP) y ABCC2 (MRP2) en células Caco-2. La incubación para la determinación tanto apical como basolateral se realiza con un cóctel de inhibidores (quinidina 50 μM, sulfasalazina 20 μM y benzbromarona 100 μM). Las muestras se analizaron mediante LC/MS/MS para estimar los coeficientes de permeabilidad aparente (Pap) de los compuestos a través de monocapas de células Caco-2 y los resultados se proporcionan en unidades de $x10^{-6}$ cm/s.

La Tabla F muestra los datos de permeabilidad generados para los Ejemplos seleccionados (los datos siguientes pueden ser el resultado de un único experimento o una media de dos o más experimentos):

Tabla F

Ejemplo	Pap bidireccional de Caco-2 ($x10^{-6}$	Relación de eflujo	Pap pasiva de Caco-2 ($x10^{-6}$

	cm/s)	bidireccional de Caco-2	cm/s)
9	1.0	1.0	NE
10	1.4	1.6	NE
11	3.6	1.4	NE
14	4.4	1.3	13
52	8.8	1.0	NE
55	0.55	23	<0.7
57	0.15	105	<1.2
59	0.035	480	<0.3
64	2.6	6.1	NE
76	6.4	0.55	NE
117	0.27	34	<0.3
119	0.85	25	3.5
121	0.20	58	NE
122	0.58	40	<1.0
123	1.1	16	<1.0
124	1.1	23	1.9
125	0.13	130	<0.6
126	0.46	52	1.2
127	0.43	48	2.0
133	0.29	51	2.5
137	0.35	64	4.6
138	0.16	94	1.8
139	0.26	54	<0.9
140	0.51	36	4.0
141	0.54	36	3.4
142	0.34	40	3.2
143	3.2	11	3.3
144	0.50	35	4.0
145	5.6	3.4	17
151	2.2	9.5	4.3
152	11	2.2	16
155	7.3	2.6	23

156	4.6	4.2	9.2
157	3.6	5.6	12
160	4.4	6.4	4.2

(NE = No evaluado)

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, agentes de granulación y desintegración, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes conservantes y antioxidantes. Un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado adicional puede ser un agente quelante. Las formulaciones en forma de comprimidos pueden no estar recubiertas o se pueden recubrir, ya sea para modificar su desintegración y la absorción posterior del principio activo dentro del aparato digestivo, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, utilizando en ambos casos agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de uso común en la técnica.

Como alternativa, las composiciones para uso oral se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal o en un aceite mineral. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han mencionado anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar añadiendo un antioxidante.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. También pueden estar presentes otros excipientes tales como edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la memoria descriptiva también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o una mezcla de cualquiera de estos. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, que se han mencionado anteriormente. Un preparado inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un sistema de disolventes o diluyente atóxico aceptable para la administración parenteral.

Las composiciones para la administración por inhalación se pueden presentar en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Pueden emplearse propulsores para aerosoles convencionales, tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol se diseña convenientemente para dispensar una cantidad medida de principio activo. También pueden ser adecuados los inhaladores de polvo seco.

Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Director del Comité editorial), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, la administración oral a seres humanos generalmente requerirá, por ejemplo, de 1 mg a 2 g de agente activo (más adecuadamente de 100 mg a 2 g, por ejemplo, de 250 mg a 1.8 g, tal como de 500 mg a 1.8 g, particularmente de 500 mg a 1.5 g, de manera conveniente de 500 mg a 1 g), que se administran combinados con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 98 por ciento en peso de la composición total. Se sobreentenderá que, si se requiere una dosis más alta, pueden ser necesarias formas farmacéuticas múltiples, por

ejemplo, dos o más comprimidos o cápsulas, con la dosis de principio activo dividida de forma conveniente entre ellos. Normalmente, las formas farmacéuticas unitarias contendrán de aproximadamente 10 mg a 0.5 g de un compuesto de esta memoria descriptiva, aunque una forma farmacéutica unitaria puede contener hasta 1 g. De manera conveniente, una sola forma farmacéutica sólida puede contener entre 1 y 300 mg de principio activo.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de los compuestos de la presente memoria descriptiva variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad del estado de la patología, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con los principios de uso común en medicina.

Cuando los compuestos de la presente memoria descriptiva se utilicen con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrarán de forma que se suministre una dosis diaria comprendida en el intervalo, por ejemplo, de 1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, que se podrá administrar en dosis divididas si fuese necesario. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así pues, por ejemplo, para la administración intravenosa, se utilizará generalmente una dosis comprendida en el intervalo, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. De forma similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis comprendida en el intervalo, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimido.

En un aspecto de la memoria descriptiva, los compuestos de la presente memoria descriptiva o sales farmacéuticamente aceptables de estos se administran como comprimidos que comprenden de 10 mg a 100 mg del compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable de este), donde se administran uno o más comprimidos según sea necesario para alcanzar la dosis deseada.

Como se ha mencionado anteriormente, existe constancia de que la señalización a través ERα provoca tumorigénesis mediante uno o más de los efectos de la mediación de la proliferación de células cancerosas y otras células, la mediación de eventos angiogénicos y la mediación de la motilidad, migración y capacidad invasora de las células cancerosas. Hemos descubierto que los compuestos de la presente memoria descriptiva poseen una actividad antitumoral potente que se cree que se obtiene mediante el antagonismo y la reducción de la expresión del ERα que participa en los pasos de transducción de señales que provocan la proliferación y supervivencia de las células tumorales y la capacidad invasora y migratoria de las células tumorales metastásicas.

Por lo tanto, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser valiosos como agentes antitumorales, en particular como inhibidores selectivos de la proliferación, supervivencia, motilidad, diseminación y capacidad invasora de las células cancerígenas de mamífero, con lo que provocan la inhibición del crecimiento tumoral y la supervivencia, así como la inhibición del crecimiento de tumores metastásicos. En particular, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser valiosos como agentes antiproliferativos y antiinvasivos en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad con tumores sólidos. En particular, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de ERα y que participan en los pasos de transducción de señales que producen la proliferación y supervivencia de células tumorales y la capacidad migratoria e invasora de las células tumorales metastásicas. Además, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de los tumores que están mediados únicamente o en parte por el antagonismo y la reducción de la expresión de ERα, es decir, los compuestos se pueden utilizar para producir un efecto inhibidor de ERα en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso como medicamento en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente para su uso en un animal de sangre caliente tal como un ser humano como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de una enfermedad con tumores sólidos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en la prevención o tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad con tumores sólidos en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de ERα que participan en las etapas de transducción de señales que producen la proliferación, supervivencia, capacidad invasora y migratoria de las células tumorales.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso con el fin de proporcionar un efecto inhibidor sobre ERα.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso con el fin de proporcionar un efecto inhibidor selectivo sobre ERα.

En la presente se describen compuestos que se pueden unir al dominio de unión al ligando de ERα y que degradan de forma selectiva el receptor de estrógeno. En ensayos bioquímicos y basados en células, se ha demostrado que los compuestos de la presente memoria descriptiva se unen de forma potente al receptor de estrógeno y reducen los niveles celulares de ERα, por consiguiente, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones sensibles a estrógenos (incluidas las enfermedades que han desarrollado resistencia a terapias endocrinas), es decir, para el uso en el tratamiento de cáncer de mama y diferentes tipos de cáncer ginecológico (incluido el cáncer endometrial, cervical y de ovario) y diferentes tipos de cáncer que expresan proteínas ERα mutadas, las cuales pueden ser mutaciones nuevas o que hayan surgido como resultado del tratamiento con una terapia endocrina anterior tal como un inhibidor de aromatasas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en el tratamiento de cánceres de mama o ginecológicos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, endometrio, ovario o cuello uterino.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en el tratamiento de cáncer de mama.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, donde el cáncer ha desarrollado resistencia a una o más terapias endocrinas diferentes.

En una característica de la memoria descriptiva, el cáncer que se ha de tratar es cáncer de mama. En un aspecto adicional de esta característica, el cáncer de mama es positivo para receptores de estrógeno (ER+vo). En una realización de este aspecto, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se dosifica combinado con otro agente anticancerígeno tal como un agente antihormonal como se ha definido en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en el tratamiento de cáncer de mama ER+vo.

El tratamiento contra el cáncer definido en la presente se puede aplicar como una única terapia o puede incluir, además de los compuestos de la memoria descriptiva, cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir uno o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de estos, como se utilizan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano, temozolomida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la polocinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes antihormonales tales como los antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano);

(iii) inhibidores de la función del factor de crecimiento y sus rutas de señalización en sentido descendente: se incluyen los moduladores de Ab de cualquier diana del factor de crecimiento o receptor del factor de crecimiento, revisados por Stern *et al.* *Critical Reviews in Oncology/Haematology*, 2005, 54, págs. 11-29); también se incluyen inhibidores de bajo peso molecular de dichas dianas, por ejemplo, inhibidores de la cinasa - los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-EGFR cetuximab [Erbitux, C225] e inhibidores de la tirosín cinasa, incluidos los inhibidores de la familia del receptor erbB, tales como inhibidores de la tirosín cinasa del receptor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGFR/erbB1), tales como gefitinib o erlotinib, inhibidores de la tirosín cinasa erbB2, tales como lapatinib, e inhibidores mixtos de erb1/2, tales como afatanib; existen estrategias similares para otras clases de factores de crecimiento y sus receptores, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos o sus receptores, incluidos c-met y ron; inhibidores de la insulina e inhibidores de la familia del factor de crecimiento de la insulina o sus receptores (IGFR, IR), inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas o sus receptores (PDGFR), e inhibidores de la señalización mediada por otras tirosín cinasas receptoras tales como c-kit, AnLK y CSF-1R; también se incluyen los moduladores que se dirigen a las proteínas de señalización en la ruta de señalización de la PI3-cinasa, por ejemplo, los inhibidores de las isoformas de PI3-cinasa, tales como PI3K-α/β/γ y ser/thr cinasas tales como AKT, mTOR (tal como AZD2014), PDK, SGK, PI4K o PIP5K; también se incluyen inhibidores de serín/treonín cinasas no enumerados anteriormente, por ejemplo, inhibidores de raf tales como vemurafenib, inhibidores de MEK tales como selumetinib (AZD6244), inhibidores de Abl tales como imatinib o nilotinib, inhibidores de Btk tales como ibrutinib, inhibidores de Syk tales como fostamatinib, inhibidores de aurora cinasa (por ejemplo, AZD1152), inhibidores de otras ser/thr cinasas tales como JAK, STAT e IRAK4, e inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina, por ejemplo, inhibidores de CDK1, CDK7, CDK9 y CDK4/6 tal como palbociclib;

iv) moduladores de las vías de señalización de daños del ADN, por ejemplo, inhibidores de PARP (por ejemplo, Olaparib), inhibidores de ATR o inhibidores de ATM;

v) moduladores de vías apoptóticas y de muerte celular tales como moduladores de la familia Bcl (por ejemplo, ABT-263 / Navitoclax, ABT-199);

(vi) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales antivascular bevacizumab (Avastin™) y, por ejemplo, un inhibidor de tirosín cinasa del receptor de VEGF tal como sorafenib, axitinib, pazopanib, sunitinib y vandetanib (y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina αvβ3 y angiostatina)];

(vii) agentes que producen daños vasculares tales como Combretastatina A4;

(viii) agentes antiinvasión, por ejemplo, inhibidores de la familia de c-Src-cinasas como dasatinib (*J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función de receptores activadores del plasminógeno de tipo urocinasa o anticuerpos contra la heparanasa;

(ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, estrategias *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas tales como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de los linfocitos T, estrategias que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y estrategias que utilizan anticuerpos antiidiotípicos. Algunos ejemplos específicos incluyen anticuerpos monoclonales que tienen como diana PD-1 (p. ej., BMS-936558) o CTLA4 (p. ej., ipilimumab y tremelimumab);

(x) terapias basadas en iARN o antisentido, por ejemplo, las que están dirigidas a las dianas enumeradas.

(xi) estrategias de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, estrategias para reemplazar genes aberrantes tales como el gen p53 aberrante o los BRCA1 o BRCA2 aberrantes, estrategias GDEPT (terapia con profármacos activados enzimáticamente dirigida por genes) tales como las que utilizan citosina-desaminasa, timidina-cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como la terapia génica para tratar la resistencia a múltiples fármacos.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una sustancia antitumoral adicional para el tratamiento conjunto del cáncer.

De acuerdo con este aspecto de la memoria descriptiva, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente antitumoral, en particular cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en los apartados (i) – (xi) anteriormente. En particular, el agente antitumoral enumerado en los apartados (i)-(xi) anteriormente es el estándar de atención médica para el cáncer específico que se ha de tratar; el experto en la técnica comprenderá el significado de "estándar de atención médica".

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con otro agente antitumoral, en particular un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en los apartados (i) - (xi) anteriormente en la presente.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con otro agente antitumoral, en particular un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en el apartado (i) anteriormente.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en el apartado (i) anteriormente.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un taxoide tal como, por ejemplo, taxol o taxotere, de manera conveniente taxotere.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con otro agente antitumoral, en particular un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en el apartado (ii) anteriormente en la presente.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cualquiera de los agentes antihormonales enumerados en el apartado (ii) anteriormente, por ejemplo, cualquiera de los antiestrógenos enumerados en el apartado (ii) anteriormente o, por ejemplo, un inhibidor de aromatasa enumerado en el apartado (ii) anteriormente.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de mTOR tal como AZD2014.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de PI3Kα tal como el compuesto 1-(4-(5-(5-amino-6-(5-*tert*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazin-2-il)-1-etil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de CDK4/6 tal como palbociclib.

En un aspecto, la combinación anterior del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente antitumoral enumerado en el apartado (ii) anteriormente, o un inhibidor de mTOR (tal como AZD2014), o un inhibidor de PI3K-α (tal como el compuesto 1-(4-(5-(5-amino-6-(5-*tert*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazin-2-il)-1-etil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona) o un inhibidor de CDK4/6 (tal como palbociclib), son adecuadas para su uso en el tratamiento de cánceres de mama o ginecológicos tales como cáncer de mama, endometrio, ovario o cuello uterino, en particular cáncer de mama tal como cáncer de mama ER+vo.

En la presente, cuando se utiliza el término "combinación" o "combinado", se debe sobreentender que se refiere a la administración simultánea, secuencial o por separado. En un aspecto de la memoria descriptiva, "combinación" o "combinado" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la memoria descriptiva, el término "combinación" o "combinado" se refiere a la administración por separado. En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, el término "combinación" o "combinado" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración sea secuencial o por separado, la dilación en la administración del segundo componente no deberá ser tal que haga perder el efecto beneficioso de la combinación. Cuando una combinación de dos o más componentes se administre de forma secuencial o por separado, se deberá sobreentender que la pauta posológica para cada componente puede ser diferente e independiente a la de los demás componentes. Convenientemente, los compuestos de la presente memoria descriptiva se administran una vez al día.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en los apartados (i) - (xi) anteriormente en la presente, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con cualquiera de los agentes antihormonales enumerados en el apartado (ii) anteriormente, por ejemplo, cualquiera de los antiestrógenos

enumerados en el apartado (ii) anteriormente o, por ejemplo, un inhibidor de aromatasa enumerado en el apartado (ii) anteriormente, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de mTOR, tal como AZD2014, asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de PI3Kα tal como el compuesto 1-(4-(5-(5-amino-6-(5-*tert*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazin-2-il)-1-etil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona, asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de CDK4/6 (tal como palbociclib), asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en los apartados (i) – (xi) anteriormente en la presente, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con cualquiera de los agentes antihormonales enumerados en el apartado (ii) anteriormente, por ejemplo, cualquiera de los antiestrógenos enumerados en el apartado (ii) anteriormente o, por ejemplo, un inhibidor de aromatasa enumerado en el apartado (ii) anteriormente, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de mTOR, tal como AZD2014, asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de PI3Kα tal como el compuesto 1-(4-(5-(5-amino-6-(5-*tert*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazin-2-il)-1-etil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona, asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de CDK4/6 (tal como palbociclib), asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas anteriores del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente antitumoral enumerado en el apartado (ii) anteriormente, o un inhibidor de mTOR (tal como AZD2014), o un inhibidor de PI3K-α (tal como el compuesto 1-(4-(5-(5-amino-6-(5-*tert*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazin-2-il)-1-etil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona) o un inhibidor de CDK4/6 (tal como palbociclib), son adecuadas para su uso en el tratamiento de cánceres de mama o ginecológicos tales como cáncer de mama, endometrio, ovario o cuello uterino, en particular cáncer de mama tal como cáncer de mama ER+vo.

En un aspecto, las combinaciones, composiciones farmacéuticas y usos para tratar el cáncer anteriores son para el tratamiento de cánceres de mama o ginecológicos tales como cáncer de mama, endometrio, ovario o cuello uterino, en particular cáncer de mama tal como cáncer de mama ER+vo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente memoria descriptiva, se proporciona un kit que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en los apartados (i) - (xi) anteriormente en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente memoria descriptiva, se proporciona un kit que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en los apartados (i) o (ii) anteriormente en la presente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente memoria descriptiva, se proporciona un kit que comprende:

a) el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una primera forma farmacéutica unitaria;

b) un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en los apartados (i) – (xi) anteriormente en la presente en una segunda forma farmacéutica unitaria; y

c) un medio de envase para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente memoria descriptiva, se proporciona un kit que comprende:

a) el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una primera forma farmacéutica unitaria;

b) un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en los apartados (i) – (ii) anteriormente en la presente en una segunda forma farmacéutica unitaria; y

c) un medio de envase para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente memoria descriptiva, se proporciona un kit que comprende:

a) el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una primera forma farmacéutica unitaria;

b) un agente antitumoral seleccionado entre un agente antitumoral enumerado en el apartado (ii) anteriormente, un inhibidor de mTOR (tal como AZD2014), un inhibidor de PI3Kα, tal como el compuesto 1-(4-(5-(5-amino-6-(5-*tert*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazin-2-il)-1-etil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona, y un inhibidor de CDK4/6, tal como palbociclib, en una segunda forma farmacéutica unitaria; y

c) un medio de envase para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas.

La terapia combinada que se ha descrito anteriormente se puede añadir a la terapia estándar de atención médica que se lleva a cabo habitualmente de acuerdo con su programa de prescripción común.

Aunque el compuesto de Fórmula (I) es valioso principalmente como agente terapéutico para su uso en animales de sangre caliente (incluido el ser humano), este también es útil siempre que sea necesario inhibir ER-α. Por lo tanto, es útil como estándar farmacológico para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

ATENCIÓN MÉDICA PERSONALIZADA

Otra divulgación de la presente memoria descriptiva se basa en la identificación de un vínculo entre el estado del gen que codifica ERα y la susceptibilidad potencial al tratamiento con el compuesto de Fórmula (I). En particular, el estado del gen de ERα puede indicar que un paciente tiene menos probabilidades de responder a la terapia hormonal existente (tal como inhibidores de aromatasa), al menos en parte debido a que se considera que algunas mutaciones de ERα surgen como mecanismos de resistencia a los tratamientos existentes. Por tanto, se puede utilizar favorablemente un SERD, en particular un SERD que pueda administrarse por vía oral potencialmente con dosis mayores sin provocar inconvenientes excesivos, para tratar pacientes con mutaciones en ERα que puedan ser resistentes a otras terapias. Esto proporciona, por lo tanto, oportunidades, métodos y herramientas para seleccionar pacientes para su tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), en particular pacientes con cáncer. La presente memoria descriptiva se refiere a herramientas y métodos para la selección de pacientes (incluida la medicina personalizada). La selección se basa en si las células tumorales a tratar poseen un gen ERα mutado o de origen natural. Por lo tanto, se puede utilizar el estado del gen ERα como biomarcador para indicar que puede ser favorable seleccionar el tratamiento con un SERD. Para que no haya lugar a dudas, se considera que el compuesto de Fórmula (I), como se describe en la presente es activo de manera similar contra genes ERα mutados y de origen natural, al menos aquellas mutaciones en el gen ERα identificadas hasta la fecha de presentación de esta solicitud.

Es obvio que se necesitan biomarcadores que se encuentren enriquecidos en, o que seleccionen, pacientes cuyos tumores respondan al tratamiento con un SERD tal como el compuesto de Fórmula (I). Los biomarcadores para la selección de pacientes que identifican a los pacientes que es más probable que respondan a un agente frente a otro son ideales en el tratamiento del cáncer, ya que reducen el tratamiento innecesario de pacientes con tumores que no responden a los efectos secundarios potenciales de dichos agentes.

Un biomarcador se puede describir como "una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica". Un biomarcador es cualquier indicador identificable y mensurable asociado con una afección o enfermedad particular donde existe una correlación entre la presencia o el nivel del biomarcador y algún aspecto de la afección o enfermedad (que incluye la presencia, el nivel o nivel cambiante, el tipo, la etapa, la susceptibilidad a la afección o enfermedad o la capacidad de respuesta a un fármaco utilizado para tratar la afección o enfermedad). La correlación puede ser cualitativa, cuantitativa o tanto cualitativa como cuantitativa. Habitualmente, un biomarcador es un compuesto, fragmento de compuesto o grupo de compuestos. Dichos compuestos pueden ser cualesquiera compuestos que se encuentran en un organismo o que son producidos por este, e incluyen proteínas (y péptidos), ácidos nucleicos y otros compuestos.

Los biomarcadores pueden tener un poder predictivo y, por tanto, se pueden utilizar para predecir o detectar la presencia, nivel, tipo o etapa de afecciones o enfermedades particulares (incluida la presencia o el nivel de microorganismos o toxinas particulares), la susceptibilidad (incluida la susceptibilidad genética) a afecciones o enfermedades particulares o la respuesta

a tratamientos particulares (incluidos tratamientos farmacológicos). Se cree que los biomarcadores desempeñarán una función cada vez más importante en el futuro del descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante la mejora de la eficacia de programas de investigación y desarrollo. Los biomarcadores se pueden utilizar como agentes de diagnóstico, monitores del avance de una enfermedad, monitores del tratamiento e indicadores del resultado clínico. Por ejemplo, varios proyectos de investigación de biomarcadores están intentando identificar marcadores de cánceres específicos y de enfermedades cardiovasculares e inmunológicas específicas. Se cree que el desarrollo de nuevos biomarcadores validados conducirá tanto a reducciones significativas en los costos de desarrollo de fármacos y atención médica como a mejoras significativas en el tratamiento para una amplia variedad de enfermedades y afecciones.

Para diseñar ensayos clínicos de forma óptima y obtener la mayor información a partir de estos ensayos, se puede requerir un biomarcador. El marcador puede ser mensurable en tejidos sustitutos y tumorales. Idealmente, estos marcadores también se correlacionarán con la eficacia y, por lo tanto, podrían utilizarse en última instancia para la selección de pacientes.

Se cree que los tumores que contienen ERα de origen natural son susceptibles al tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, como primera opción de tratamiento. Los tumores también pueden responder al tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), como segunda opción, tercera opción o posterior de terapia y esto puede ser útil, en particular, en los casos donde los tumores contienen ERα mutado y por lo tanto pueden ser resistentes a las terapias existentes tales como los AI. En una situación de resistencia puede necesitarse una dosis mayor del compuesto de Fórmula (I), que en tumores de origen natural.

La memoria descriptiva proporciona un método para determinar la sensibilidad de las células frente al compuesto de Fórmula (I). El método comprende determinar el estado del gen ERα en dichas células. Una célula se define como sensible al compuesto de Fórmula (I), si inhibe el aumento del número de células en un ensayo de crecimiento celular (ya sea a través de la inhibición de la proliferación celular y/o a través de un aumento de la muerte celular). Los métodos de la memoria descriptiva son útiles para predecir qué células tienen más probabilidades de responder al compuesto de Fórmula (I), mediante la inhibición del crecimiento.

Una muestra "representativa del tumor" puede ser la muestra tumoral real aislada o puede ser una muestra que ha sido procesada adicionalmente, p. ej., una muestra de ácido nucleico amplificado por PCR de la muestra tumoral.

Definiciones:

En esta sección de atención médica personalizada:

El término "alelo" se refiere a una forma particular de un locus genético, que se distingue de otras formas por su secuencia de nucleótidos o aminoácidos particular.

Las "reacciones de amplificación" son reacciones de ácidos nucleicos que dan como resultado la amplificación específica de ácidos nucleicos diana respecto a ácidos nucleicos que no son diana. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una reacción de amplificación muy conocida.

El término "cáncer" se utiliza en la presente para referirse al crecimiento neoplásico que surge de la transformación celular hasta un fenotipo neoplásico. Dicha transformación celular a menudo implica una mutación genética.

Un "gen" es un segmento de ADN que contiene toda la información para la biosíntesis regulada de un producto de ARN, que incluye un promotor, exones, intrones y otros elementos de la secuencia que pueden estar ubicados en las regiones flanqueantes 5' o 3' (no en las partes transcritas del gen) que controlan la expresión.

La expresión "estado del gen" se refiere a si el gen es natural o no (es decir, mutado).

El término "etiqueta" se refiere a una composición que puede producir una señal detectable que indica la presencia del polinucleótido diana en una muestra de ensayo. Las etiquetas adecuadas incluyen radioisótopos, cromóforos nucleotídicos, enzimas, sustratos, moléculas fluorescentes, restos quimioluminiscentes, partículas magnéticas, restos bioluminiscentes y similares. En este sentido, una etiqueta es cualquier composición detectable por medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, eléctricos, ópticos o químicos.

La expresión "variación no sinónima" se refiere a una variación (variante) en la secuencia codificante de un gen o que se solapa con ella que da como resultado la producción de una secuencia de polipéptidos distinta (alterada). Estas variaciones pueden o no afectar a la función de la proteína e incluyen variantes con cambio de sentido (que dan como resultado la sustitución de un aminoácido por otro), variantes sin sentido (que dan como resultado un polipéptido truncado debido a la generación de un codón de terminación prematura) y variantes de inserción/deleción.

La expresión "variación sinónima" se refiere a una variación (variante) en la secuencia codificante de un gen que no afecta a la secuencia del polipéptido codificado. Estas variaciones pueden afectar a la función de la proteína de forma indirecta (por

ejemplo, alterando la expresión del gen), pero en ausencia de evidencia de lo contrario, por lo general, se asume que son inocuas.

La expresión “ácido nucleico” se refiere a moléculas de ARN y ADN monocatenario o bicatenario que incluyen ácidos nucleicos naturales que se encuentran en la naturaleza y/o ácidos nucleicos artificiales, modificados, que tienen bases o esqueletos modificados, tal como se conocen en la técnica.

El término "cebador" se refiere a una secuencia de oligonucleótidos de ADN monocatenario que puede actuar como punto de iniciación para la síntesis de un producto de extensión de cebadores que sea complementario a la hebra de ácido nucleico que se ha de copiar. La longitud y la secuencia del cebador deben ser tales que puedan iniciar la síntesis de los productos de extensión. Un cebador típico contiene al menos aproximadamente 7 nucleótidos de longitud de una secuencia sustancialmente complementaria a la secuencia diana, pero se prefieren los cebadores algo más largos. Habitualmente, los cebadores contienen aproximadamente 15-26 nucleótidos, pero también pueden emplearse cebadores más largos o más cortos.

Un "sitio polimórfico" es una posición en un locus en la cual se encuentran al menos dos secuencias alternativas en una población.

El término "polimorfismo" se refiere a la variación de la secuencia observada en un individuo en el sitio polimórfico. Los polimorfismos incluyen sustituciones, inserciones, deleciones y microsatélites de nucleótidos y pueden, aunque no necesariamente, dar como resultado diferencias detectables en la expresión génica o función de la proteína. A falta de evidencia de un efecto en la expresión o función de la proteína, por lo general se considera que los polimorfismos comunes, incluidas las variantes no sinónimas, están incluidos en la definición de secuencia génica de origen natural. El NCBI (dbSNP: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/) mantiene un catálogo de polimorfismos humanos y anotaciones asociadas, que incluye la validación, frecuencias observadas y asociación de enfermedades. Cabe señalar que el término "polimorfismo", cuando se utiliza en el contexto de secuencias génicas, no se debería confundir con el término "polimorfismo" cuando se utiliza en el contexto de la forma en estado sólido de un compuesto, que es la naturaleza cristalina o amorfa de un compuesto. Un experto en la técnica comprenderá el significado que se pretende expresar según su contexto.

El término "sonda" se refiere a oligonucleótidos específicos de secuencias monocatenarias que tienen una secuencia que es exactamente complementaria a la secuencia diana del alelo que se ha de detectar.

La "respuesta" se define según mediciones tomadas de acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) que implican la clasificación de los pacientes en dos grupos principales: aquellos que muestran una respuesta parcial o enfermedad estable y aquellos que muestran signos de enfermedad progresiva.

La expresión “condiciones de hibridación rigurosas” se refiere a una incubación durante toda la noche a 42 °C en una solución que comprende formamida al 50%, 5x SSC (NaCl 750 mM, citrato trisódico 75 mM), fosfato de sodio 50 mM (pH 7.6), 5x solución de Denhardt, sulfato de dextrano al 10% y 20 pg/mL de ADN de esperma de salmón troceado desnaturalizado, con posterior lavado de los filtros en 0.1x SSC a aproximadamente 65 °C.

La "supervivencia" abarca una supervivencia global y la supervivencia sin progresión de los pacientes.

La "supervivencia global" (SG) se define como el tiempo desde el inicio de la administración del fármaco hasta el fallecimiento por cualquier causa. La "supervivencia sin progresión" (SSP) se define como el tiempo desde el inicio de la administración del fármaco hasta la primera aparición de enfermedad progresiva o fallecimiento por cualquier causa.

En la presente se describe un método para seleccionar a un paciente para su tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el método proporcionar una muestra que contiene células tumorales de un paciente; determinar si el gen ERα en la muestra que contiene células tumorales del paciente es de origen natural o mutado; y seleccionar a un paciente para su tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), basándose en lo anterior.

El método puede incluir o excluir el propio paso de aislamiento de la muestra del paciente. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la memoria descriptiva, se proporciona un método para seleccionar a un paciente para su tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el método determinar si el gen ERα en una muestra que contiene células tumorales aislada previamente del paciente es de origen natural o mutado, y seleccionar a un paciente para su tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), basándose en lo anterior.

El paciente se puede seleccionar para su tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) si el ADN de las células tumorales tiene un gen ERα mutado. También se puede seleccionar el paciente cuyo ADN de las células tumorales posee un gen ERα de origen natural para su tratamiento con el compuesto de Fórmula (I).

A efectos de la presente memoria descriptiva, se pretende que un estado del gen de origen natural indique la expresión normal o apropiada del gen y la función normal de la proteína codificada. Por el contrario, se pretende que el estado mutado indique la expresión de una proteína con función alterada, correspondiente a los roles conocidos de los genes ERα mutados

en el cáncer (tal como se describe en la presente). Cualquier número de alteraciones genéticas o epigenéticas, incluidas, sin carácter limitante, la mutación, amplificación, deleción, reorganización genómica o cambios en el perfil de metilación, puede dar como resultado un estado mutado. Sin embargo, si dichas alteraciones dan igualmente como resultado una expresión adecuada de la proteína normal o una variante funcionalmente equivalente, entonces se considera que el estado del gen es de origen natural. Los ejemplos de variantes que habitualmente no darían como resultado un estado del gen mutado funcional incluyen las variantes de codificación sinónimas y los polimorfismos comunes (sinónimos o no sinónimos). Tal como se expone más adelante, el estado del gen se puede evaluar mediante un ensayo funcional o se puede inferir a partir de la naturaleza de las desviaciones detectadas a partir de una secuencia de referencia.

El estado de origen natural o mutado del gen ERα se determina mediante la presencia o ausencia de variaciones de ácido nucleico no sinónimas en los genes. Las variaciones no sinónimas observadas que corresponden a polimorfismos comunes conocidos sin efectos funcionales anotados no contribuyen a un estado del gen mutado.

Otras variaciones en el gen ERα que significan un estado mutado incluyen variaciones del sitio de corte y empalme que reducen el reconocimiento de una unión de intrón/exón durante el procesamiento de pre-ARNm a ARNm. Esto puede dar como resultado la omisión de exones o la inclusión de una secuencia normalmente intrónica en el ARNm cortado y empalmado (retención de intrones o utilización de uniones de corte y empalme crípticas). Esto puede dar como resultado, a su vez, la producción de una proteína aberrante con inserciones y/o deleciones con respecto a la proteína normal. Por lo tanto, en determinados casos, el gen tiene un estado mutado si existe una variante que altera la secuencia de reconocimiento del sitio de corte y empalme en una unión de intrón/exón.

Para ESR1, existen secuencias de referencia disponibles para el gen (número de acceso en GenBank: NG_008493), el ARNm (número de acceso en GenBank: NM_000125) y la proteína (número de acceso en GenBank: NP_000116 o acceso en Swiss-Prot: P03372). Un experto en la materia será capaz de determinar el estado del gen ESR1, es decir, si un gen ESR1 particular es de origen natural o mutado, basándose en la comparación de la secuencia de ADN o proteína con la de origen natural.

Será evidente que las secuencias génicas y de ARNm descritas para el gen ERα son secuencias representativas. En individuos normales existen dos copias de cada gen, una copia materna y una paterna, que tendrán probablemente algunas diferencias en la secuencia, es más, en una población existirán numerosas variantes alélicas de la secuencia génica. Otras secuencias consideradas de origen natural incluyen aquellas que poseen uno o más cambios sinónimos en la secuencia de ácido nucleico (donde los cambios no alteran la secuencia de la proteína codificada), polimorfismos comunes no sinónimos (p. ej., polimorfismos de la línea germinal) que alteran la secuencia de la proteína pero no afectan a la función de la proteína y cambios de secuencia intrónicos que no están en el sitio de corte y empalme.

Existen numerosas técnicas disponibles para el experto en la materia para determinar el estado del gen de ERα. El estado del gen se puede determinar mediante la determinación de la secuencia de ácido nucleico. Esto se podría llevar a cabo mediante la secuenciación directa del gen entero o el análisis de sitios específicos dentro del gen, p. ej., sitios habitualmente mutados.

Muestras

La muestra del paciente que se ha de evaluar para determinar el estado del gen puede ser cualquier muestra de tejido tumoral o que contiene células tumorales obtenida o que puede obtenerse a partir del individuo. La muestra de prueba es convenientemente una muestra de sangre, frotis bucal, biopsia u otro fluido o tejido corporal obtenido a partir de un individuo. Los ejemplos particulares incluyen: células tumorales circulantes, ADN circulante en el plasma o suero, células aisladas del fluido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario, esputo pulmonar para pacientes con tumores en el pulmón, una biopsia aspirativa con aguja fina de un paciente con cáncer de mama, orina, sangre periférica, un raspado de células, un folículo piloso, una punción en la piel o una muestra bucal.

Se apreciará que la muestra de prueba puede ser igualmente una secuencia de ácido nucleico que corresponda a la secuencia en la muestra de prueba, es decir, que toda o parte de la región en el ácido nucleico de la muestra se puede amplificar en primer lugar utilizando cualquier técnica conveniente, p. ej., la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), antes del análisis. El ácido nucleico puede ser ADN genómico o ARN de células enteras o fraccionadas. Por ejemplo, el ARN es ARN de células enteras y se utiliza directamente como molde para etiquetar una primera hebra de ADNc utilizando cebadores aleatorios o cebadores de poli A. El ácido nucleico o la proteína en la muestra de prueba puede extraerse de la muestra de acuerdo con metodologías estándar (remítase a Green & Sambrook, Eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (2012, 4.ª edición, Vol. 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)

Los métodos de diagnóstico descritos pueden realizarse utilizando una muestra tomada previamente a partir del individuo o paciente. Dichas muestras se pueden preservar congelándolas o se pueden fijar y embeber en formalina-parafina u otro medio. Como alternativa, se puede obtener y utilizar una muestra que contiene células tumorales frescas.

Los métodos descritos se pueden aplicar utilizando células de cualquier tumor. Los tumores adecuados para su tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) se han descrito anteriormente en la presente.

Métodos para la detección de ácidos nucleicos

La detección de ácidos nucleicos ERα mutados puede emplearse, en el contexto de la presente memoria descriptiva, para seleccionar el tratamiento con fármacos. Dado que las mutaciones en estos genes ocurren a nivel de ADN, los métodos de la memoria descriptiva pueden basarse en la detección de mutaciones o diferencias en ADN genómico, así como transcritos y proteínas en sí. Puede ser deseable confirmar las mutaciones en el ADN genómico mediante el análisis de transcritos y/o polipéptidos para garantizar que la mutación detectada se expresa realmente en el sujeto.

Será evidente para el experto en la técnica que existe un gran número de procedimientos analíticos que se pueden utilizar para detectar la presencia o ausencia de nucleótidos variantes en una o más posiciones en un gen. En general, la detección de una variación alélica requiere una técnica de discriminación de mutaciones, opcionalmente una reacción de amplificación (tal como una basada en la reacción en cadena de la polimerasa) y opcionalmente un sistema de generación de señales. Existen multitud de técnicas de detección de mutaciones disponibles en la técnica y estas se pueden utilizar combinadas con un sistema de generación de señales del cual existen muchos disponibles en la técnica. Se revisan muchos métodos para la detección de variaciones alélicas en Nollau *et al.*, *Clin. Chem.*, 1997, 43, 1114-1120; Anderson SM. *Expert Rev Mol Diagn.*, 2011, 11, 635-642; Meyerson M. *et al.*, *Nat Rev Genet.*, 2010, 11, 685-696; y en libros de texto estándar, por ejemplo, "*Laboratory Protocols for Mutation Detection*", Ed. de U. Landegren, Oxford University Press, 1996 y "*PCR*", 2.ª edición de Newton & Graham, BIOS Scientific Publishers Limited, 1997.

Como se mencionó anteriormente, la determinación de la presencia o ausencia de una diferencia o pluralidad de diferencias particular en el gen ERα en un paciente con cáncer se puede llevar a cabo de varias maneras. Dichas pruebas se realizan habitualmente utilizando ADN o ARN recolectado a partir de muestras biológicas, p. ej., biopsias de tejido, orina, heces, esputo, sangre, células, raspados de tejido, aspirados de mama u otros materiales celulares y se pueden realizar mediante una variedad de métodos que incluyen, sin carácter limitante, PCR, hibridación con sondas aleloespecíficas, detección de mutaciones enzimáticas, escisión química de apareamientos erróneos, espectrometría de masas o secuenciación de ADN, incluida la minisecuenciación.

Las técnicas de detección de mutaciones adecuadas incluyen las técnicas de sistema de mutación refractario a la amplificación (ARMS), extensión lineal del sistema de mutación refractario a la amplificación (ALEX), sistema de cebado de oligonucleótidos competitivos (COPS), Taqman, balizas moleculares, polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) y PCR basada en sitios de restricción y transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET).

Tal como se describe en la presente, el método empleado para determinar el nucleótido o nucleótidos dentro de un gen biomarcador se selecciona entre: amplificación aleloespecífica (PCR aleloespecífica) - tal como un sistema de mutación refractario a la amplificación (ARMS), secuenciación, ensayo de discriminación alélica, hibridación, polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) o ensayo de ligación de oligonucleótidos (OLA).

Tal como se describe en la presente, la hibridación con sondas aleloespecíficas puede llevarse a cabo mediante: (1) oligonucleótidos aleloespecíficos unidos a una fase sólida (p. ej., membranas de nailon, silicio, vidrio) con la muestra etiquetada en solución, por ejemplo, como en muchas aplicaciones con chips de ADN o (2) una muestra unida (a menudo ADN clonado o ADN amplificado por PCR) y oligonucleótidos etiquetados en solución (ya sea aleloespecíficos o cortos para permitir la secuenciación mediante hibridación). Las pruebas de diagnóstico pueden implicar un grupo de variantes, a menudo en un soporte sólido, que permita la determinación simultánea de más de una variante. Dichas sondas de hibridación son muy conocidas en la técnica (remítase, por ejemplo, a Green & Sambrook, Eds., *Molecular Cloning*: *A Laboratory Manual*, (2012, 4.ª edición, Vol. 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.) y pueden abarcar dos o más sitios variantes.

Tal como se describe en la presente, la detección de la presencia o ausencia de al menos una mutación proporciona el hecho de poner en contacto el ácido nucleico ERα que contiene un posible sitio de mutación con al menos una sonda de ácido nucleico. La sonda se hibrida preferentemente con una secuencia de ácido nucleico que incluye un sitio variante y que contiene bases nucleotídicas complementarias en el sitio variante en condiciones de hibridación selectivas. La hibridación se puede detectar con una etiqueta detectable utilizando etiquetas conocidas por un experto en la técnica. Dichas etiquetas incluyen, sin carácter limitante, etiquetas radiactivas, fluorescentes, colorantes y enzimáticas.

Tal como se describe en la presente, la detección de la presencia o ausencia de al menos una mutación proporciona el hecho de poner en contacto el ácido nucleico ERα que contiene un posible sitio de mutación con al menos un cebador de ácido nucleico. El cebador se hibrida preferencialmente con una secuencia de ácido nucleico que incluye un sitio variante y que contiene bases nucleotídicas complementarias en el sitio variante en condiciones de hibridación selectivas.

Los oligonucleótidos utilizados como cebadores para la amplificación específica pueden contener la base nucleotídica complementaria respecto a la mutación de interés en el centro de la molécula (de modo que la amplificación dependa de la hibridación diferencial; remítase, p. ej., a Gibbs, *et al.*, 1989. *Nucl. Acids Res.*, 17, 2437-248) o en el extremo 3'-terminal de un cebador donde, en condiciones apropiadas, el apareamiento erróneo puede prevenir o reducir la extensión de la polimerasa (remítase, p. ej., a Prossner, 1993, *Tibtech*, 11 238).

Tal como se describe en la presente, la detección de la presencia o ausencia de al menos una mutación comprende secuenciar al menos una secuencia de ácido nucleico y comparar la secuencia obtenida con la secuencia de ácido nucleico de origen natural conocida.

Como alternativa, la presencia o ausencia de al menos una mutación comprende la determinación por espectrometría de masas de al menos una secuencia de ácido nucleico.

Tal como se describe en la presente, la detección de la presencia o ausencia de al menos una variante de ácido nucleico comprende realizar una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se amplifica la secuencia de ácido nucleico diana que contiene la variante hipotética y se determina la secuencia de nucleótidos del ácido nucleico amplificado. El hecho de determinar la secuencia de nucleótidos del ácido nucleico amplificado comprende secuenciar al menos un segmento de ácido nucleico. Como alternativa, los productos de amplificación pueden analizarse utilizando cualquier método capaz de separar los productos de amplificación de acuerdo con su tamaño, incluida la electroforesis en gel automatizada y manual, y similares.

Las mutaciones en el ácido nucleico genómico se detectan convenientemente mediante técnicas basadas en el cambio de la movilidad en los fragmentos de ácido nucleico amplificados. Por ejemplo, Chen *et al.*, *Anal Biochem* 1996, 239, 61-9, describen la detección de mutaciones de una sola base mediante un ensayo competitivo de cambios de la movilidad. Además, los ensayos basados en la técnica de Marcelino *et al.*, *BioTechniques* 1999, 26, 1134-1148 se pueden adquirir de proveedores comerciales.

En un ejemplo particular, se puede utilizar el análisis de heterodúplex capilar para detectar la presencia de mutaciones basándose en un cambio de la movilidad de ácidos nucleicos dúplex en sistemas capilares como resultado de la presencia de apareamientos erróneos.

La generación de ácidos nucleicos para el análisis a partir de muestras generalmente requiere la amplificación de los ácidos nucleicos. Muchos métodos de amplificación se basan en una reacción en cadena enzimática (tal como la reacción en cadena de la polimerasa, una reacción en cadena de la ligasa o una replicación de secuencia autosostenida) o a partir de la replicación de todo o parte del vector en el cual se ha clonado. Por ejemplo, la amplificación de acuerdo con la memoria descriptiva es una amplificación exponencial, según exhibe, por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa.

En la bibliografía se han descrito muchos métodos de amplificación de señales y dianas, por ejemplo, los artículos de revisión generales de estos métodos en Landegren, U. *et al.*, *Science*, 1988 242, 229-237 y Lewis, R., *Genetic Engineering News* 1990, 10, 54-55. Estos métodos de amplificación pueden utilizarse en los métodos de esta memoria descriptiva e incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR *in situ*, reacción de amplificación de la ligasa (LAR), hibridación de ligasa, replicasa de bacteriófago Qβ, sistema de amplificación basado en la transcripción (TAS), amplificación genómica con secuenciación de transcrito (GAWTS), amplificación basada en la secuencia de ácido nucleico (NASBA) e hibridación *in situ*. Los cebadores adecuados para su uso en varias técnicas de amplificación se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método de amplificación de ácidos nucleicos que se describe, entre otras, en las patentes de EE. UU. N.os 4 683 195 y 4 683 202. La PCR consiste en ciclos repetidos de reacciones de extensión de cebadores generados por la ADN-polimerasa. El ADN diana se desnaturaliza con calor y se hibridan dos oligonucleótidos, que se unen a la secuencia diana en hebras opuestas del ADN que se ha de amplificar. Estos oligonucleótidos se convierten en cebadores para su uso con la ADN-polimerasa. El ADN se copia por extensión de los cebadores para realizar una segunda copia de ambas hebras. Mediante la repetición del ciclo de desnaturalización por calor, hibridación y extensión de los cebadores, el ADN diana se puede amplificar un millón de veces o más en aproximadamente de dos a cuatro horas. La PCR es una herramienta de biología molecular que se debe utilizar junto con una técnica de detección para determinar los resultados de la amplificación. Una ventaja de la PCR es que aumenta la sensibilidad amplificando la cantidad de ADN diana en de 1 millón a 1000 millones de veces en aproximadamente 4 horas. La PCR se puede utilizar para amplificar cualquier ácido nucleico conocido en un contexto de diagnóstico (Mok *et al.*, *Gynaecologic Oncology*, 1994, 52: 247-252).

Para detectar mutaciones de una sola base, también se puede utilizar una técnica de amplificación aleloespecífica, tal como el sistema de mutación refractario a la amplificación (ARMS™) (Newton *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 1989, 17, 2503-2516). En las condiciones de amplificación por PCR apropiadas, un apareamiento erróneo de una sola base ubicada en el extremo 3' del cebador es suficiente para la amplificación preferencial del alelo perfectamente apareado (Newton *et al.*, 1989, *supra*), lo que permite la discriminación de especies estrechamente relacionadas. La base de un sistema de amplificación que utiliza los cebadores descritos anteriormente es que los oligonucleótidos con un residuo 3' apareado erróneamente no funcionarán como cebadores en la PCR en condiciones adecuadas. Este sistema de amplificación permite el genotipado únicamente mediante la inspección de las mezclas de reacción después de la electroforesis en gel de agarosa.

El análisis de los productos de amplificación se puede realizar utilizando cualquier método que pueda separar los productos de amplificación según su tamaño, incluida la electroforesis en gel manual y automatizada, espectrometría de masas y similares.

Los métodos de aislamiento, amplificación y análisis de ácidos nucleicos son rutinarios para un experto en la técnica y se pueden encontrar ejemplos de los protocolos en, por ejemplo, Green & Sambrook, Eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (2012, 4.ª edición, Vol. 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.). Una fuente de protocolos particularmente útil para los métodos utilizados en la amplificación por PCR es *PCR (Basics: From Background to Bench)* de M. J. McPherson, S. G. Mailer, R. Beynon, C. Howe, Springer Verlag; 1.ª edición (15 de octubre de 2000), ISBN: 0387916008.

La presente memoria descriptiva también describe kits predictivos y de diagnóstico que comprenden cebadores degenerados para amplificar un ácido nucleico diana en el gen ERα e instrucciones que comprenden el protocolo de amplificación y análisis de los resultados. El kit también puede comprender, como alternativa, tampones, enzimas y recipientes para realizar la amplificación y análisis de los productos de amplificación. El kit también puede ser un componente de un kit de diagnóstico o cribado que comprenda otras herramientas tales como micromatrices de ADN u otros soportes. Tal como se describe en la presente, el kit también proporciona uno o más moldes de control tales como ácidos nucleicos aislados a partir de una muestra de tejido normal y/o una serie de muestras que representen variantes diferentes en los genes de referencia.

Tal como se describe en la presente, el kit proporciona dos o más pares de cebadores, siendo cada par capaz de amplificar una región diferente del gen de referencia (ERα) (cada región un sitio de posible variante) con lo que se proporciona un kit para el análisis de la expresión de diversas variantes génicas en una muestra biológica en una reacción o varias reacciones en paralelo.

Los cebadores en los kits se pueden etiquetar, por ejemplo, se pueden etiquetar mediante fluorescencia, para facilitar la detección de los productos de amplificación y el consiguiente análisis de las variantes de ácidos nucleicos. El kit también puede permitir que se detecte más de una variante en un análisis. Un kit combinado comprenderá, por lo tanto, cebadores que puedan amplificar segmentos diferentes del gen de referencia. Los cebadores se pueden etiquetar de forma diferenciada, por ejemplo, utilizando diferentes etiquetas fluorescentes, para diferenciar entre las variantes.

Los términos "eficaz" y "eficacia", tal como se utilizan en la presente, incluyen tanto la eficacia farmacológica como la seguridad fisiológica. La eficacia farmacológica se refiere a la capacidad del tratamiento para dar como resultado un efecto biológico deseado en el paciente. La seguridad fisiológica se refiere al nivel de toxicidad u otros efectos fisiológicos adversos a nivel celular, de órganos y/u organismo (a menudo denominados efectos secundarios) que resultan de la administración del tratamiento. La expresión “menos eficaz” se refiere a que el tratamiento da como resultado un nivel terapéuticamente significativo inferior de eficacia farmacológica y/o un nivel terapéuticamente superior de efectos fisiológicos adversos.

También se describe en la presente el uso del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para tratar a un paciente con cáncer en cuyas células tumorales se ha identificado que poseen un gen ERα mutado.

También se describe en la presente una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), para su uso en la prevención y tratamiento de un cáncer con células tumorales en las que se ha identificado que portan un gen ERα mutado.

Las formas mutadas de ERα determinadas/identificadas se encuentran en todas las posiciones a lo largo del gen.

Al utilizar tumores tales como el cáncer de mama como ejemplo, las formas mutadas particulares de ERα determinadas/identificadas son las que se encuentran en las posiciones Ser463Pro, Val543Glu, Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn y Asp538Gly.

Ejemplos

Tal como se señala anteriormente el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto del Ejemplo 127, los ejemplos adicionales son ejemplos de referencia que se proporcionan en beneficio del lector experto.

A continuación se ilustrará la memoria descriptiva en los siguientes ejemplos en los que, generalmente:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 17 a 25 °C y en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno, a menos que se indique otra cosa;

(ii) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria o utilizando un equipo Genevac o evaporador Biotage v10 al vacío y se realizaron procedimientos de tratamiento después de la eliminación de los sólidos residuales por filtración;

(iii) se realizaron purificaciones por cromatografía flash en un Teledyne Isco CombiFlash Rf o Teledyne Isco CombiFlash Companion automatizado utilizando columnas de sílice RediSep Rf Gold preempaquetadas (20-40 µm, partículas esféricas), cartuchos GraceResolv (sílice Davisil) o cartuchos Silicycle (40 - 63 µm).

(iv) la cromatografía preparativa se llevó a cabo en un instrumento de HPLC preparativa Gilson con recolección por UV o mediante cromatografía de fluidos supercríticos en un instrumento de SFC-MS Waters Prep 100 con recolección activada por MS y UV o un instrumento de SFC Thar MultiGram III con recolección por UV;

(v) la cromatografía preparativa quiral se llevó a cabo en un instrumento Gilson con recolección por UV (inyector 233 / recolector de fracciones, bombas 333 y 334, detector UV 155) o un instrumento Varian Prep Star (2 x bombas SD1, detector UV 325, recolector de fracciones 701) con una bomba que opera con un inyector Gilson 305;

(vi) los rendimientos, cuando estén presentes, no son necesariamente los máximos que pueden obtenerse;

(vii) en general, las estructuras de los productos finales de Fórmula (I) se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN); los valores de los desplazamientos químicos de la RMN se midieron en la escala delta [los espectros de resonancia magnética de protón se determinaron utilizando un instrumento Bruker Avance 500 (500 MHz) o Bruker Avance 400 (400 MHz)]; las mediciones se realizaron a temperatura ambiente, a menos que se indique de otra manera; se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; dd, doble doblete; ddd, doble doblete de doblete; dt, doble triplete; sa, señal amplia

(viii) en general, los productos finales de Fórmula (I) también se caracterizaron mediante espectroscopía de masas tras una cromatografía líquida (LCMS o UPLC); la UPLC se llevó a cabo utilizando un instrumento UPLC Waters equipado con un espectrómetro de masas SQ Waters (temp. de la columna 40, UV = 220-300 nm, espec. masas = ESI con intercambio positivo/negativo) con una tasa de flujo de 1 mL/min utilizando un sistema de disolventes constituido por desde un 97% de A + un 3% de B hasta un 3% de A frente a un 97% de B durante 1.50 min (tiempo total del análisis con equilibración de vuelta a las condiciones de partida, etc.: 1.70 min), donde A = ácido fórmico al 0.1% en agua (para casos ácidos) o amoniaco al 0.1% en agua (para casos básicos) y B = acetonitrilo. Para el análisis ácido, la columna utilizada fue Waters Acquity HSS T3 de 1.8 µm 2.1 x 50 mm, para el análisis de base, la columna utilizada fue Waters Acquity BEH 1.7 µm 2.1 x 50 mm; la LCMS se realizó utilizando Waters Alliance HT (2795) equipada con un espectrómetro de masas Waters ZQ ESCi y una columna Phenomenex Gemini -NX (50 x 2.1 mm 5 µm) con una tasa de flujo de 1.1 mL/min desde un 95% de A hasta un 95% de B en 4 min con un mantenimiento de 0.5 min. El modificador se mantuvo con una proporción constante de un 5% de C (acetonitrilo:ácido fórmico al 0.1% en agua 50:50) o D (acetonitrilo:hidróxido de amonio al 0.1% en agua 50:50 (0.88 SG)) dependiendo de si se trataba de un método ácido o básico.

(ix) la purificación por intercambio iónico se llevó a cabo generalmente utilizando un cartucho SCX-2 (sílice funcionalizada con ácido propilsulfónico de Biotage, fabricada utilizando un silano trifuncional, sin protección de los extremos).

(x) la pureza de los intermedios se evaluó mediante análisis por cromatografía de capa fina, espectro de masas, HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) y/o NMR;

(xi) el precatalizador RockPhos de 3.ª generación se obtuvo de Strem Chemicals Inc. y de Sigma-Aldrich.

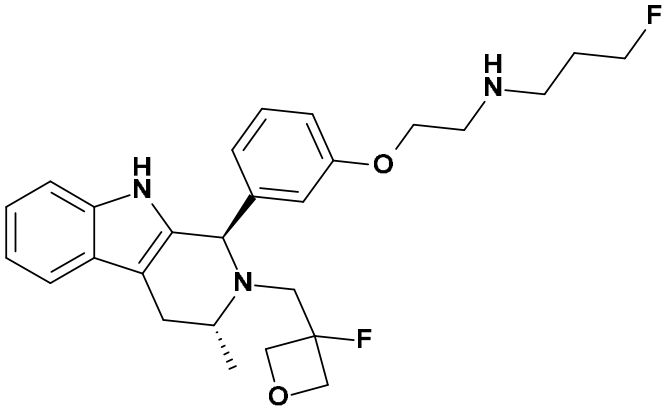
(xii) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Precatalizador Brettphos de 3.ª generación	metanosulfonato de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio (II)
Cbz	Benciloxicarbamato
$CDCl_3$	cloroformo deuterado
Conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución

MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Precatalizador RockPhos de 3.ª Generación	metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-3-metoxi-6-metil-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2-aminobifenil)]paladio (II)
ta/TA	temperatura ambiente
sat.	saturado/a
sol.	solución
TBAF	fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
TBDMS	*tert*-butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Precatalizador XPhos de 2.ª generación	cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio (II)

EJEMPLO 1

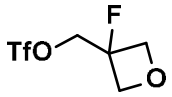
3-FLUORO-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)PROPAN-1-AMINA



Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.33 mL, 4.35 mmol) a una solución agitada de (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (67 mg, 0.12 mmol) en DCM (3.3 mL) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -5 °C durante 1 hora. Se añadió $NaHCO_3$ saturado (5 mL) cuidadosamente y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían los compuestos deseados se evaporaron a sequedad para obtener 3-fluoro-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina (35 mg, 63%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 22°C): 1.16 (3H, d), 1.83 - 1.95 (2H, m), 2.60 (1H, dd), 2.77 - 2.86 (3H, m), 2.88 - 3 (3H, m), 3.10 - 3.21 (1H, m), 3.29 - 3.39 (1H, m), 3.98 - 4.05 (2H, m), 4.40 (1H, dd), 4.48 (1H, t), 4.58 (1H, t), 4.59 - 4.74 (2H, m), 4.82 (1H, dd), 4.97 (1H, s), 6.78 - 6.83 (2H, m), 6.87 (1H, d), 7.10 - 7.23 (3H, m), 7.27 - 7.30 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 470.

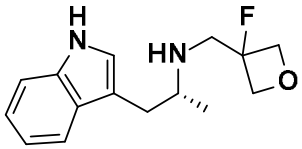
El (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

PREPARACIÓN DE TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE (3-FLUOROOXETAN-3-IL)METILO



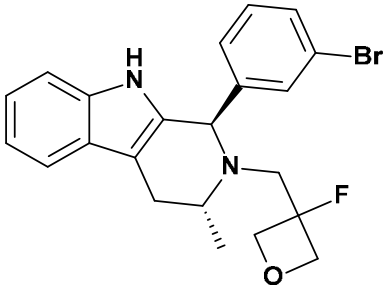
Se añadió 2,6-lutidina (0.441 mL, 3.79 mmol) a una solución agitada de (3-fluorooxetan-3-il)metanol (335 mg, 3.16 mmol) en DCM anhidro (15 mL) a -10 °C. A continuación, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0.560 mL, 3.32 mmol) gota a gota con una jeringa durante 3 minutos y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a -10 °C durante 40 minutos. Se retiró el baño de refrigeración y la solución se lavó sucesivamente con HCl acuoso frío (1 N; 2 x 5 mL) y $NaHCO_3$ acoso saturado (2 x 5 mL), a continuación se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Tras secar al vacío, se obtuvo el trifluorometanosulfonato de (3-fluorooxetan-3-il)metilo (431 mg, 57%) como un aceite de color amarillo pálido, el cual se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 4.53 - 4.67 (2H, m), 4.79 - 4.95 (4H, m).

PREPARACIÓN DE (*R*)-*N*-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-1-(1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-AMINA



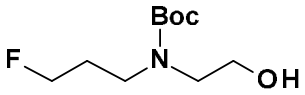
Una solución de trifluorometanosulfonato de (3-fluorooxetan-3-il)metilo (431 mg, 1.81 mmol) en DCM (3 mL) se añadió gota a gota a una solución agitada de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (287 mg, 1.65 mmol) y diisopropiletilamina (0.345 mL, 1.97 mmol) en DCM (7 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 8 horas y a continuación se diluyó con DCM y se lavó con agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 30 a un 100% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*R*)-*N*-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (384 mg, 89%) como una goma incolora. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.12 (3H, d), 2.82 (2H, dd), 2.95 - 3.07 (3H, m), 3.12 (1H, t), 4.49 (2H, ddd), 4.67 (1H, dd), 4.70 - 4.78 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.05 - 7.14 (1H, m), 7.18 (1H, td), 7.29 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.34 (1H, s a). *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(3-BROMOFENIL)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



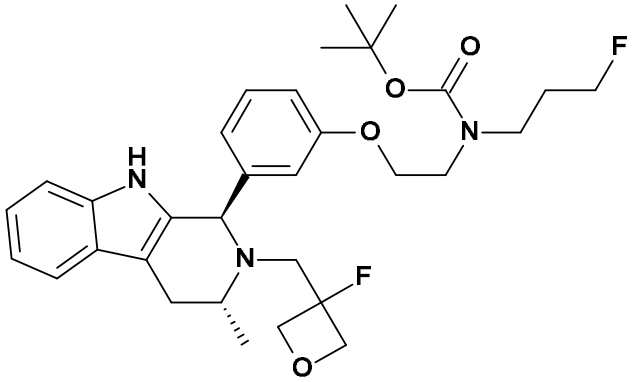
Se añadió ácido acético (1.0 mL) a una solución agitada de (*R*)-*N*-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (700 mg, 2.67 mmol) y 3-bromobenzaldehído (311 µL, 2.67 mmol) en tolueno (9.3 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 90 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM (50 mL) y NaOH 1 M (25 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (1*R*,3*R*)-1-(3-bromofenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (809 mg, 71%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.18 (3H, d), 2.60 (1H, dd), 2.79 (1H, dd), 2.92 (1H, t), 3.18 (1H, dd), 3.23 - 3.30 (1H, m), 4.37 (1H, dd), 4.69 (2H, ddd), 4.86 (1H, dd), 5.02 (1H, s), 7.11 - 7.23 (4H, m), 7.31 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 7.64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 429.

PREPARACIÓN DE 3-FLUOROPROPIL(2-HIDROXIETIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Una solución de 1-yodo-3-fluoropropano (7.0 g, 37 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió a una suspensión de etanolamina (4.50 mL, 74.5 mmol) y carbonato de potasio (25.7 g, 186 mmol) en acetonitrilo (60 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a continuación se diluyó con DCM (20 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (19.0 mL, 81.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 4% de metanol en DCM para proporcionar (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (3.82 g, 46%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 1.4 (9H, s), 1.70 - 2.00 (2H, m), 3.10 - 3.20 (2H, m), 3.30 (2H, d), 3.50 (2H, d), 4.30 - 4.60 (2H, m), 4.60 (1H, t a). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 244.

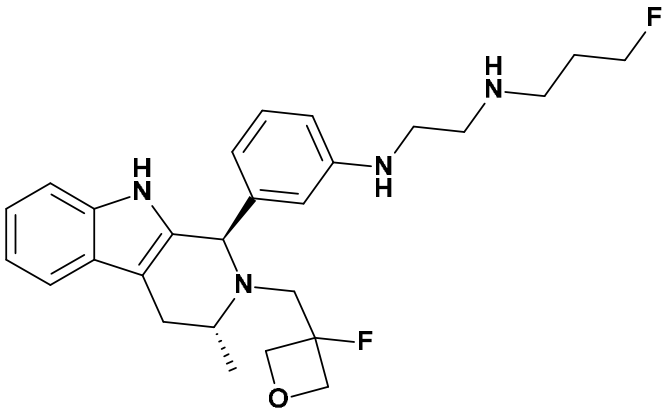
PREPARACIÓN DE (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



En un matraz, se introdujeron (1*R*,3*R*)-1-(3-bromofenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (100 mg, 0.23 mmol), carbonato de cesio (190 mg, 0.58 mmol) y RockPhos de 3.ª generación (19.75 mg, 0.02 mmol), y el matraz se sometió al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno 3 veces. Se añadió una solución de (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (103 mg, 0.47 mmol) en tolueno desgasificado (0.78 mL) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar, la reacción se repartió entre agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para obtener (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (77 mg, 58%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): 1.16 (3H, d), 1.35 - 1.51 (9H, m), 1.97 (2H, s), 2.52 - 2.65 (1H, m), 2.84 (1H, dd), 2.88 - 2.98 (1H, m), 3.15 (1H, dd), 3.32 - 3.44 (3H, m), 3.49 - 3.60 (2H, m), 3.97 - 4.09 (2H, m), 4.40 (2H, dd), 4.50 (1H, s), 4.57 - 4.66 (1H, m), 4.65 - 4.73 (1H, m), 4.75 - 4.84 (1H, m), 4.95 (1H, s), 6.76 - 6.84 (2H, m), 6.86 (1H, d), 7.09 - 7.18 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.66 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 570.

EJEMPLO 2

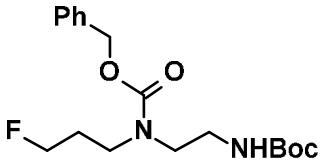
***N*-1-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENIL)-*N*-2-(3-FLUOROPROPIL)ETAN-1,2-DIAMINA**



Se agitaron (2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)amino)etil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo (55 mg, 0.09 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (19.4 mg, 0.02 mmol) en etanol (1 mL) en una atmósfera de hidrógeno a 21 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y los sólidos se filtraron a través de Celite, la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con DCM (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían los compuestos deseados se evaporaron a sequedad para obtener *N*1-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)-*N*2-(3-fluoropropil)etan-1,2-diamina (25 mg, 59%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.15 (3H, d), 1.79 - 1.92 (2H, m), 2.59 (1H, dd), 2.75 (2H, t), 2.82 – 3.00 (4H, m), 3.06 - 3.20 (3H, m), 3.36 - 3.45 (1H, m), 4.05 (1H, s), 4.39 - 4.49 (2H, m), 4.54 - 4.64 (2H, m), 4.69 (1H, dd), 4.78 (1H, dd), 4.88 (1H, s), 6.51 - 6.57 (2H, m), 6.62 (1H, d), 7.08 - 7.18 (3H, m), 7.26 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 469.

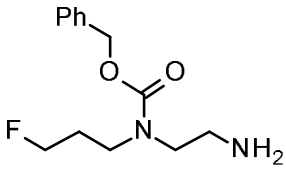
El (2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)amino)etil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

PREPARACIÓN DEL (2-((*TERT*-BUTOXICARBONIL)AMINO)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE BENCILO



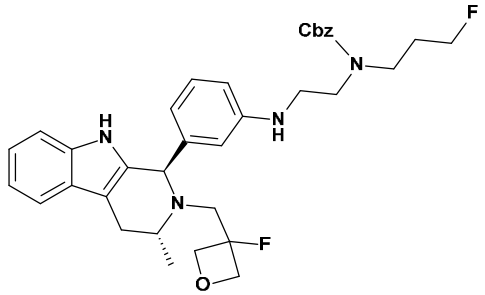
Una solución de 1-yodo-3-fluoropropano (3.52 g, 18.7 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió a una suspensión de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (5.0 g, 31 mmol) y carbonato de potasio (8.63 g, 62.4 mmol) en acetonitrilo (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y a continuación se añadió DCM (50 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió DIPEA (7.10 mL, 40.7 mmol) seguida de una adición lenta gota a gota de cloroformiato de bencilo (4.56 mL, 32.0 mmol). Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 80% de acetato de etilo en hexano, para obtener (2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo (2.1 g, 21%) como un aceite. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C): 1.37 (9H, s), 1.74 - 1.98 (2H, m), 3.01 - 3.13 (2H, m), 3.19 - 3.41 (4H, m), 4.29 - 4.63 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, s a), 7.30 - 7.39 (5H, m).

PREPARACIÓN DE (2-AMINOETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE BENCILO



Se añadió ácido trifluoroacético (3.48 mL, 45.1 mmol) a una solución de (2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo (1.6 g, 4.5 mmol) en DCM (16 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (2-aminoetil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo (1.1 g, 98%) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C): 1.73 - 1.98 (2H, m), 2.88 (2H, s a), 3.37 (4H, c), 4.45 (2H, dt), 5.09 (2H, s), 6.43 (2H, s a), 7.25 -7.49 (5H, m).

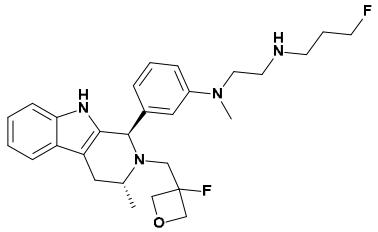
PREPARACIÓN DE (2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENIL)AMINO)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE BENCILO



Se añadió BrettPhos Pd G3 (42.2 mg, 0.05 mmol) a una mezcla desgasificada de (1*R*,3*R*)-1-(3-bromofenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (200 mg, 0.47 mmol), (2-aminoetil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo (154 mg, 0.61 mmol) y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmol) en THF (4.3 mL) a 21 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó a 70 °C durante 16 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 80% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)amino)etil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo (110 mg, 39%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.15 (3H, d), 1.90 (2H, s), 2.59 (1H, dd), 2.81 - 2.99 (2H, m), 3.04 - 3.17 (1H, m), 3.19 - 3.61 (8H, m), 4.33 - 4.62 (4H, m), 4.66 - 4.91 (3H, m), 5.14 (2H, d), 6.32 - 6.70 (3H, m), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.28 - 7.39 (6H, m), 7.49 - 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 603.

EJEMPLO 3

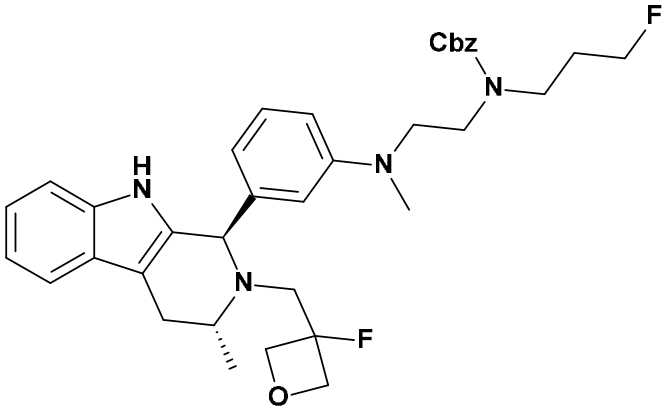
***N*-1-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENIL)-*N*-2-(3-FLUOROPROPIL)-*N*-1-METILETAN-1,2-DIAMINA**



Una solución de (2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)(metil)amino)etil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo (55.5 mg, 0.09 mmol) en etanol (2 mL) se hidrogenó en la celda de hidrogenación H-Cube utilizando un cartucho de paladio sobre carbón al 10% de 30 mm, a 21 °C, 30 bar y una tasa de flujo de 1 mL/minuto durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían los compuestos deseados se evaporaron a sequedad para obtener *N*1-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)-*N*2-(3-fluoropropil)-*N*1-metiletan-1,2-diamina (1.5 mg, 3%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.16 (3H, d), 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.60 (1H, dd), 2.70 (2H, t), 2.78 (2H, t), 2.87 (1H, dd), 2.91 (3H, s), 2.92 - 2.99 (1H, m), 3.06 - 3.18 (1H, m), 3.35 - 3.45 (3H, m), 4.40 - 4.49 (2H, m), 4.53 (1H, t), 4.60 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 4.78 (1H, dd), 4.90 (1H, s), 6.56 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 6.75 (1H, s), 7.07 - 7.17 (3H, m), 7.26 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.61 (1H, s). *m/z*:ES+[M+H]+483.

El (2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)(metil)amino)etil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

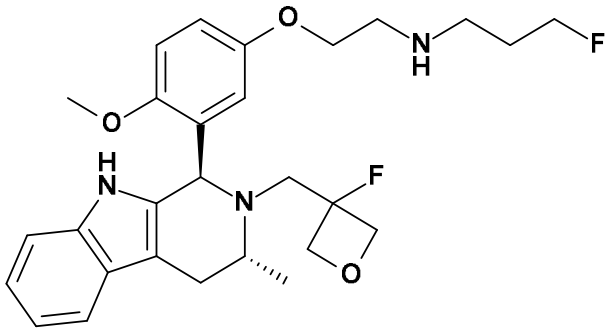
PREPARACIÓN DE (2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENIL)(METIL)AMINO)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE BENCILO



Se añadió yodometano (6.25 µL, 0.10 mmol) a una suspensión de carbonato de potasio (18.9 mg, 0.14 mmol) en una solución de (2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)amino)etil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo (55 mg, 0.09 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 3 horas. Se añadió más yodometano (6.25 µL, 0.10 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener (2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)(metil)amino)etil)(3-fluoropropil)carbamato de bencilo (56 mg, 100%) como un aceite naranja, el cual se utilizó sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 617.

EJEMPLO 4

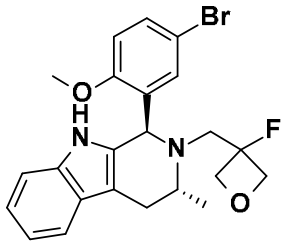
3-FLUORO-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-4-METOXIFENOXI)ETIL)PROPAN-1-AMINA



Se disolvió (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (220 mg, 0.37 mmol) en DCM (3.5 mL) y se trató con TFA (0.28 mL, 3.7 mmol) gota a gota. Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 5 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (columna Xbridge C18, sílice de 5 µm, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud, 20 mL/min), eluyendo con de un 50 a un 80% de acetonitrilo en agua que contenía un 0.2% de NH_4OH (pH 10) durante 6 minutos. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-fluoro-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)propan-1-amina (183 mg, 60%) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C): 1.07 (3H, d), 1.53 - 1.79 (3H, m), 2.52 - 2.60 (2H, m), 2.62 - 2.89 (4H, m), 3.03 - 3.36 (3H, m), 3.75 (2H, t), 3.80 (3H, s), 4.38 - 4.74 (4H, m), 4.42 (2H, dt), 5.36 (1H, s), 6.13 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 6.94 (3H, s), 7.16 - 7.23 (1H, m), 7.43 (1H, d), 10.50 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 500.

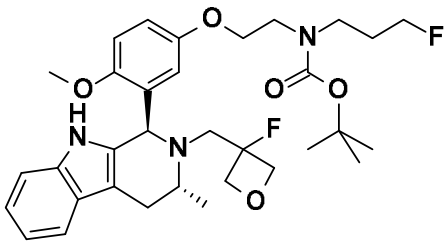
El (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(5-BROMO-2-METOXIFENIL)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Se disolvieron (*R*)-*N*-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (346 mg, 1.32 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1) y 5-bromo-2-metoxibenzaldehído (265 mg, 1.23 mmol) en tolueno (6.0 mL). Se añadió ácido acético (0.67 mL) y la reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc y se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (513 mg, 91%) como una espuma de color amarillo claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C): 1.09 (3H, d), 2.52 - 2.61 (1H, m) 2.62 - 2.88 (2H, m), 3.06 - 3.29 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.34 - 4.79 (4H, m), 5.38 (1H, s), 6.61 (1H, d), 6.94 - 7.09 (3H, m), 7.19 - 7.27 (1H, m), 7.39 - 7.51 (2H, m), 10.56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 459.

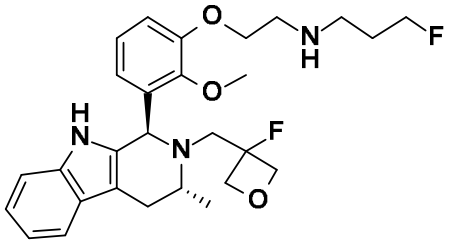
PREPARACIÓN DE (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-4-METOXIFENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Se suspendieron (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (250 mg, 0.54 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo(181 mg, 0.82 mmol) y carbonato de cesio (355 mg, 1.09 mmol) en tolueno (3 mL) en un matraz con forma de pera de 25 mL secado en el horno. La suspensión se desgasificó (se sometió al vacío y se volvió a rellenar con hidrógeno) y a continuación se añadió el precatalizador RockPhos de 3.ª generación (18 mg, 0.02 mmol). A continuación, se acopló un condensador a la reacción y se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (220 mg, 67%) como una espuma amarilla. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C): 1.08 (3H, d) 1.17 - 1.39 (9H, m), 1.61 - 1.86 (2H, m), 2.53 - 2.63 (1H, m), 2.65 - 2.90 (2H, m), 3.06 - 3.30 (4H, m), 3.32 - 3.45 (2H, m), 3.75 - 3.90 (5H, m), 4.31 (2H, dt), 4.42 - 4.76 (4H, m), 5.37 (1H, s), 6.13 (1H, d), 6.72 - 6.91 (1H, m), 6.91 - 7.10 (3H, m), 7.13 - 7.28 (1H, m), 7.44 (1H, d), 10.50 (1H, s). m/z: ES+ [M+H]+ 600.

EJEMPLO 5

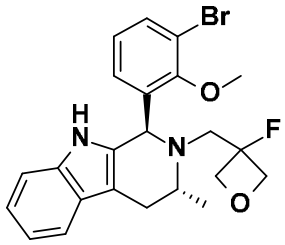
3-FLUORO-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-2-METOXIFENOXI)ETIL)PROPAN-1-AMINA



Se disolvió (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (168 mg, 0.28 mmol) en DCM (2.5 mL) y se trató con TFA (0.22 mL, 2.8 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Xbridge C18, sílice de 5 µm, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud, 20 mL/min), eluyendo con de un 50 a un 80% de acetonitrilo en agua que contenía un 0.2% de NH_4OH (pH 10) durante 6 minutos. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-fluoro-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2-metoxifenoxi)etil)propan-1-amina (63 mg, 45%) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C): 1.08 (3H, d), 1.67 - 1.92 (3H, m), 2.52 - 2.63 (1H, m), 2.63 - 2.88 (4H, m), 2.91 - 2.99 (2H, m a), 3.07 - 3.35 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.97 - 4.12 (2H, m), 4.30 - 4.70 (6H, m), 5.32 (1H, s), 6.21 (1H, dd), 6.86 (1H, t), 6.91 - 7.07 (3H, m), 7.17 - 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, d), 10.50 (1H, s). m/z: ES+ [M+H]+ 500.

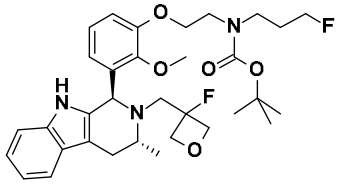
El (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-2-METOXIFENIL)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Se disolvieron (*R*)-*N*-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (345 mg, 1.32 mmol) y 3-bromo-2-metoxibenzaldehído (297 mg, 1.38 mmol) en tolueno (6 mL) y se trataron con AcOH (0.67 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas y a continuación se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2-metoxifenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (438 mg, 73%) como una espuma amarilla. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C): 1.11 (3 H, d) 2.53 - 2.66 (1 H, m) 2.70 - 2.93 (2 H, m) 3.16 - 3.35 (2 H, m) 3.91 (3 H, s) 4.33 - 4.75 (4 H, m) 5.36 (1 H, s) 6.63 (1 H, dd) 6.89 - 7.09 (3 H, m) 7.20 - 7.28 (1 H, m) 7.46 (1 H, d) 7.56 (1 H, dd) 10.59 (1 H, s). m/z: ES+ [M+H]+ 459.

PREPARACIÓN DE (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-2-METOXIFENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO

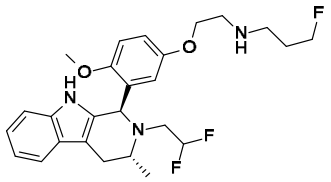


Se suspendieron (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2-metoxifenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (240 mg, 0.52 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo(173 mg, 0.78 mmol; preparado de acuerdo

con el procedimiento del Ejemplo 1) y carbonato de cesio (340 mg, 1.04 mmol) en tolueno (3 mL) en un matraz con forma de pera de 25 mL secado en el horno. La suspensión se desgasificó (se sometió al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno) y a continuación se trató con el precatalizador RockPhos de 3.ª generación (18 mg, 0.02 mmol). Se acopló un condensador al matraz de reacción y este se calentó a 90°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (168 mg, 54%) como una espuma amarilla. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C): 1.09 (3H, d), 1.41 (9H, s), 1.80 - 1.99 (2H, m), 2.53 - 2.65 (1H, m), 2.66 - 2.90 (2H, m), 3.10 - 3.36 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.53 - 3.70 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 - 4.20 (2H, m a), 4.31 - 4.72 (6H, m), 5.33 (1H, s), 6.23 (1H, dd), 6.86 (1H, t), 6.92 - 7.09 (3H, m), 7.17 - 7.28 (1H, m), 7.39 - 7.49 (1H, m), 10.52 (1H, s). m/z: ES+ [M+H]+ 600.

EJEMPLO 6

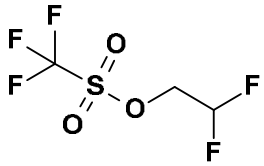
N-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-DIFLUOROETIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-4-METOXIFENOXI)ETIL)-3-FLUOROPROPAN-1-AMINA



Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.5 mL, 0.13 mmol) a una solución de (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (76 mg, 0.13 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX-2 prehumedecido (MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (50 mL) y el producto se eluyó con una solución de NH_3 1 M en MeOH (30 mL). El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina (5.0 mg, 8%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.16 (3H, d), 1.77 - 1.91 (2H, m), 2.55 - 2.64 (2H, m), 2.69 - 2.8 (3H, m), 2.88 (2H, dd), 2.92 - 2.98 (1H, m), 2.98 - 3.09 (1H, m), 3.45 - 3.53 (1H, m), 3.89 (2H, t), 3.92 (3H, s), 4.44 (1H, t), 4.53 (1H, t), 5.29 (1H, s), 5.86 (1H, tdd), 6.67 (1H, d), 6.78 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.23 (1H, ddd), 7.49 - 7.54 (1H, m), 7.69 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 476.

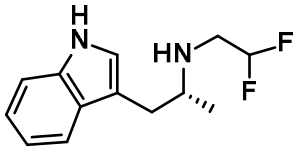
El (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

PREPARACIÓN DE TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 2,2-DIFLUOROETILO



Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3.97 mL, 23.5 mmol) a una solución de 2,2-difluoroetan-1-ol (1.75 g, 21.3 mmol) en DCM (40 mL) a -10 °C (baño de sal/hielo). A continuación, se añadió lutidina (2.98 mL, 25.6 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a -10 °C. A continuación, la reacción se desactivó con agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua y a continuación se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (3.10 g, 67.9%) como un líquido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 4.57 (2H, td), 6.03 (1H, tt).

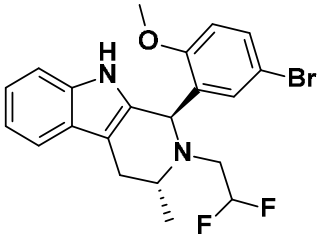
PREPARACIÓN DE (*R*)-N-(2,2-DIFLUOROETIL)-1-(1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-AMINA



Se añadió (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (5 g, 28.69 mmol) a una solución de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (7.07 g, 33.00 mmol) y DIPEA (7.44 mL, 43.04 mmol) en cloroformo (100 mL) y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano para proporcionar (*R*)-*N*-(2,2-difluoroetil)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (4.22 g, 62%) como un aceite amarillo.

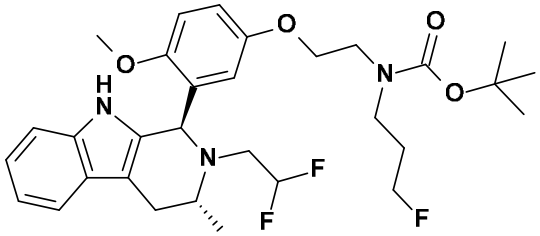
^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3, 27 °C): 1.12 (3H, d), 2.73 - 3.17 (5H, m), 3.47 (1H, s), 5.77 (1H, tt), 7.01 (1H, d), 7.06 - 7.17 (1H, m), 7.17 - 7.23 (1H, m), 7.3 - 7.42 (1H, m), 7.59 (1H, d), 8.11 (1H, s). *m/z*: ES- [M-H]- 237.

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(5-BROMO-2-METOXIFENIL)-2-(2,2-DIFLUOROETIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Se añadió ácido acético (1.23 mL) a una solución agitada de (*R*)-*N*-(2,2-difluoroetil)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (730 mg, 3.06 mmol) y 5-bromo-2-metoxibenzaldehído (659 mg, 3.06 mmol) en tolueno (11 mL). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX-2 prehumedecido (MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (50 mL) y el producto se eluyó con una solución de NH_3 1 M en MeOH (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 20% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (429 mg, 32%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): 1.13 (3H, d), 2.56 (1H, ddd), 2.61 - 2.75 (1H, m), 2.89 (1H, ddd), 3.02 (1H, cd), 3.33 - 3.47 (1H, m), 3.90 (3H, s), 5.25 (1H, s), 5.88 (1H, tdd), 6.81 (1H, d), 7.05 - 7.15 (3H, m), 7.16 - 7.22 (1H, m), 7.33 (1H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.57 (1H, s). *m/z*: ES- [M-H]- 433.

PREPARACIÓN DE (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-DIFLUOROETIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-4-METOXIFENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO

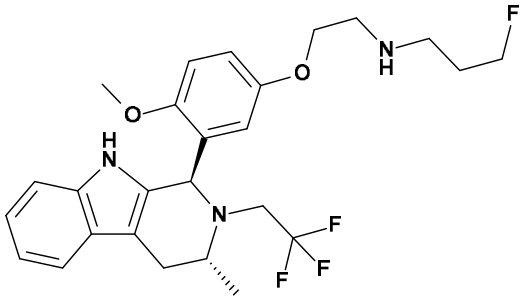


Se añadió RockPhos Pd G3 (11.6 mg, 0.01 mmol) a una suspensión desgasificada de (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (120 mg, 0.28 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (122 mg, 0.55 mmol) y carbonato de cesio (225 mg, 0.69 mmol) en tolueno anhidro (2.76 mL) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con agua (5 mL), se diluyó con EtOAc (5 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (82 mg, 52%) como una goma incolora.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.15 (3H, d), 1.38 (9H, s), 1.79 - 1.99 (2H, m), 2.58 (1H, dd), 2.65 - 2.82 (1H, m), 2.89 - 3.11 (2H, m), 3.32 (2H, t), 3.4 - 3.53 (3H, m), 3.84 - 3.95 (5H, m), 4.22 - 4.50 (2H, m), 5.27 (1H, s), 5.70 - 6.01 (1H, m), 6.66 (1H, d), 6.76 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 7.09 (2H, pd), 7.20 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.80 (1H, s). *m/z*: ES- [M-H]- 574

EJEMPLO 7

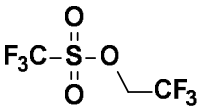
3-FLUORO-*N*-(2-(4-METOXI-3-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)PROPAN-1-AMINA



A una solución de (3-fluoropropil)(2-(4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (62 mg, 0.10 mmol) en DCM (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0.5 mL, 0.10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX-2 prehumedecido (MeOH) (5 g). El cartucho se lavó con MeOH (50 mL) y el producto se eluyó con una solución de NH_3 1 M en MeOH (30 mL). El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-fluoro-*N*-(2-(4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina (17 mg, 33%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.18 (3H, d), 1.77 - 1.89 (2H, m), 2.60 (1H, ddd), 2.73 (2H, t), 2.86 - 2.9 (2H, m), 2.92 - 3.02 (2H, m), 3.24 (1H, dc), 3.61 (1H, td), 3.90 (6H, m), 4.48 (2H, dt), 5.36 (1H, s), 6.76 - 6.81 (2H, m), 6.87 - 6.92 (1H, m), 7.06 - 7.15 (2H, m), 7.22 (1H, ddd), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.83 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 494.

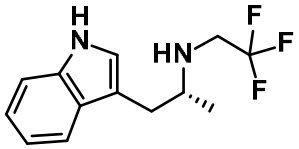
El (3-fluoropropil)(2-(4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

PREPARACIÓN DE TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 2,2,2-TRIFLUOROETILO



Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3.14 mL, 18.6 mmol) con una jeringa durante 5 minutos a una solución agitada de 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (1.23 mL, 16.9 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (2.36 mL, 20.3 mmol) en DCM (50 mL) a -10 °C. Después de 2 horas, la reacción se lavó sucesivamente con HCl acuoso (1 N; 2 x 30 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). A continuación, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0.92 g, 23%) como un aceite rojo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): 4.69 (2H, c).

PREPARACIÓN DE (*R*)-1-(1*H*-INDOL-3-IL)-*N*-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PROPAN-2-AMINA

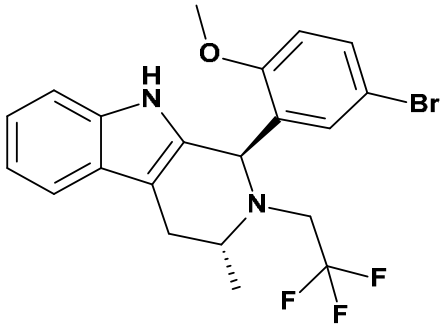


Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1.91 g, 13.29 mmol) a una solución de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (2.32 g, 13.29 mmol) y DIPEA (3.44 mL, 19.93 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y la reacción se agitó a 85 °C durante 4 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina (2.81 g, 83%) como un aceite incoloro.

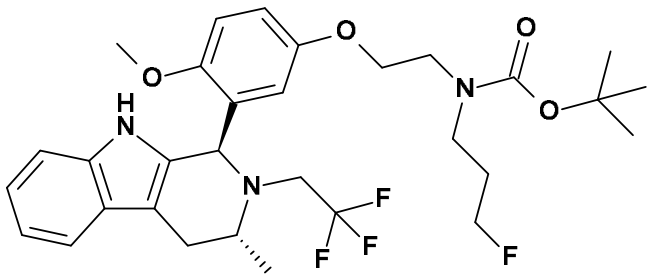
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): 1.14 (3H, d), 2.81 - 2.88 (2H, m), 3.11 - 3.22 (3H, m), 7.06 (1H, d), 7.12 (1H, ddd), 7.21 (1H, ddd), 7.37 (1H, dt), 7.60 (1H, ddd), 8.01 (1H, s). *m/z*: ES- [M-H]- 255.

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(5-BROMO-2-METOXIFENIL)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Se añadió ácido acético (1.06 mL) a una solución agitada de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina (680 mg, 2.65 mmol) y 5-bromo-2-metoxibenzaldehído (571 mg, 2.65 mmol) en tolueno (9.55 mL). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX-2 prehumedecido (MeOH) (5 g). El cartucho se lavó con MeOH (50 mL) y el producto se eluyó con una solución de NH_3 1 M en MeOH (50 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 20% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (681 mg, 57%) como una goma incolora. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.17 (3H, d), 2.58 (1H, ddd), 2.82 - 3.01 (2H, m), 3.23 (1H, dc), 3.52 (1H, td), 3.92 (3H, s), 5.36 (1H, s), 6.83 (1H, d), 7.07 - 7.17 (3H, m), 7.19 - 7.24 (1H, m), 7.34 (1H, dd), 7.49 - 7.55 (1H, m), 7.68 (1H, s). *m/z*: ES- [M+H]+ 453

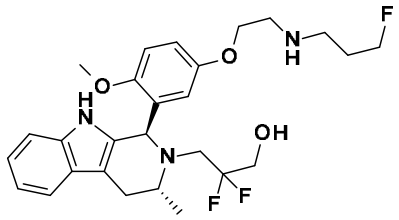
PREPARACIÓN DE (3-FLUOROPROPIL)(2-(4-METOXI-3-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Se añadió RockPhos Pd G3 (11.57 mg, 0.01 mmol) a una suspensión desgasificada de (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (125 mg, 0.28 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (122 mg, 0.55 mmol) y carbonato de cesio (225 mg, 0.69 mmol) en tolueno (2.76 mL) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con agua (5 mL), se diluyó con EtOAc (5 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (3-fluoropropil)(2-(4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (69.0 mg, 42%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.19 (3H, d), 1.40 (9H, s), 1.81 - 1.99 (2H, m), 2.61 (1H, dd), 2.89 - 3.07 (2H, m), 3.24 (1H, dc), 3.32 - 3.39 (2H, m), 3.41 - 3.57 (2H, m), 3.63 (1H, h), 3.85 - 3.97 (5H, m), 4.39 (2H, d), 5.35 (1H, s), 6.72 - 6.83 (2H, m), 6.90 (1H, d), 7.04 - 7.16 (2H, m), 7.2 - 7.24 (1H, m), 7.46 - 7.55 (1H, m), 7.83 (1H, s). *m/z*: ES- [M-H]- 592.

EJEMPLO 8

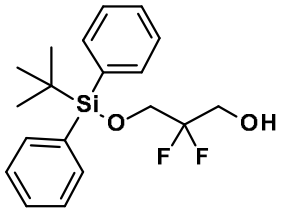
2,2-DIFLUORO-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-2-METOXIFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)PROPAN-1-OL



A una solución de (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (152 mg, 0.25 mmol) en DCM (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0.5 mL, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX-2 prehumedecido (MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (50 mL) y el producto se eluyó con una solución de NH_3 1 M en MeOH (50 mL). El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metoxifenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol (62 mg, 49%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.18 (3H, d), 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.58 - 2.67 (1H, m), 2.70 (2H, t), 2.79 - 3 (4H, m), 3.08 - 3.23 (1H, m), 3.57 - 3.81 (3H, m), 3.82 - 3.91 (6H, m), 4.04 (1H, s), 4.41 (1H, t), 4.50 (1H, t), 5.35 (1H, s), 6.60 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 7.06 - 7.15 (2H, m), 7.15 - 7.22 (1H, m), 7.45 - 7.58 (1H, m), 7.87 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 506.

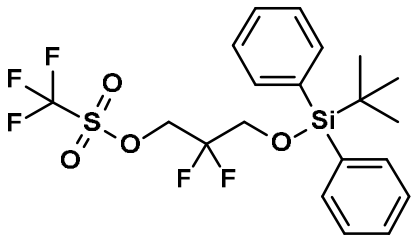
El (2-(4-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

PREPARACIÓN DE 3-((*TERT*-BUTILDIFENILSILIL)OXI)-2,2-DIFLUOROPROPAN-1-OL



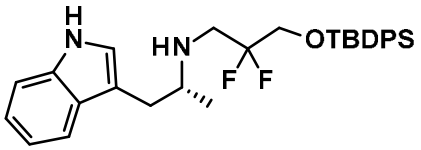
Se añadió en una porción NaH en aceite mineral (al 60% en peso; 343 mg, 8.58 mmol) a una solución agitada de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (874 mg, 7.80 mmol) en THF (32 mL) a 0 °C. Se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadió gota a gota *tert*-butildifenilclorosilano (2.0 mL, 7.8 mmol) con una jeringa. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, eluyendo con un 5% de acetato de etilo en hexanos en modo isocrático, para proporcionar 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-ol (1.94, 71%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.03 - 1.14 (9H, s), 3.87 - 3.93 (4H, m), 7.37 - 7.44 (6H, m), 7.64 - 7.66 (4H, m).

PREPARACIÓN DE TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 3-((*TERT*-BUTILDIFENILSILIL)OXI)-2,2-DIFLUOROPROPILO



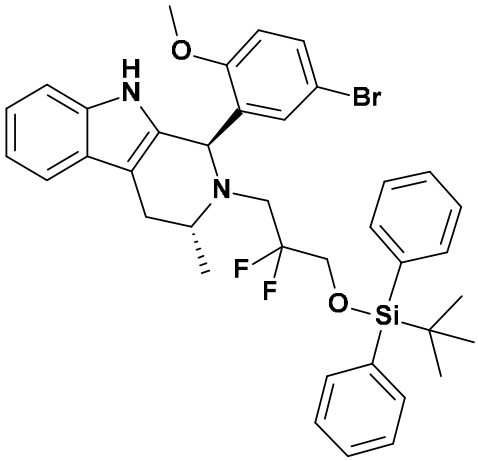
Una solución de 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-ol (1.94 g, 5.55 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (1.94 mL, 16.6 mmol) en DCM (18 mL) se enfrió hasta -10 °C (baño de sal/hielo). Se añadió lentamente gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1.88 mL, 11.1 mmol) durante 10 minutos. La reacción se mantuvo en estas condiciones durante 2 horas. A continuación, la reacción se lavó con agua, HCl acuoso (1 N, 100 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropilo (2.68 g, 100%) como un aceite rojo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): 1.03 - 1.14 (9H, s), 3.90 (2H, t), 4.76 (2H, t), 7.39 - 7.56 (6H, m), 7.59 - 7.75 (4H, m).

PREPARACIÓN DE (*R*)-*N*-(1-(1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)-3-((*TERT*-BUTILDIFENILSILIL)OXI)-2,2-DIFLUOROPROPAN-1-AMINA



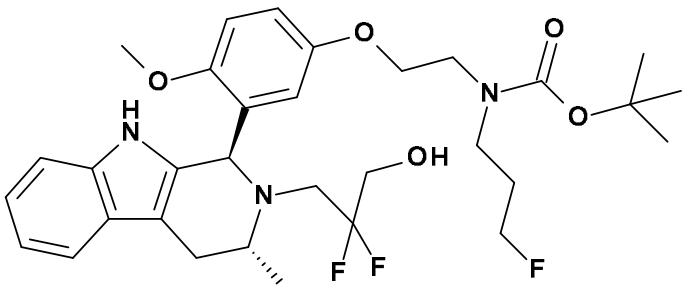
Se añadió trifluorometanosulfonato de 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropilo (481 mg, 1.00 mmol) a una solución agitada de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (174 mg, 1.00 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL), seguido de DIPEA (0.244 mL, 1.40 mmol). La reacción se agitó a 85 ºC durante 5 horas. La reacción se vertió sobre una mezcla de DCM y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 35% de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-amina (465 mg, 92%). *m/z*: ES+ [M+H]+ 507.

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(5-BROMO-2-METOXIFENIL)-2-(3-((*TERT*-BUTILDIFENILSILIL)OXI)-2,2-DIFLUOROPROPIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Se añadió ácido acético (545 µL) a una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-amina (690 mg, 1.36 mmol) y 5-bromo-2-metoxibenzaldehído (293 mg, 1.36 mmol) en tolueno (4.90 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX-2 prehumedecido (MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (50 mL) y el producto se eluyó con una solución de NH_3 1 M en MeOH (50 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol (395 mg, 41%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 0.96 (9H, s), 1.12 (3H, d), 2.50 (1H, ddd), 2.67 - 2.79 (2H, m), 3.16 (1H, ddd), 3.38 - 3.47 (1H, m), 3.61 - 3.71 (4H, m), 3.96 (1H, dt), 5.33 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.99 - 7.07 (2H, m), 7.08 (1H, d), 7.14 (1H, dt), 7.25 (5H, tt), 7.29 - 7.35 (2H, m), 7.4 - 7.46 (1H, m), 7.52 - 7.59 (4H, m), 7.73 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 703.

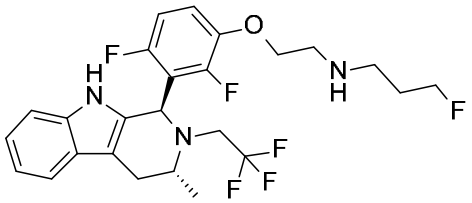
PREPARACIÓN DE (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-DIFLUORO-3-HIDROXIPROPIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-4-METOXIFENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Se añadió RockPhos Pd G3 (22.66 mg, 0.03 mmol) a una suspensión desgasificada de (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (380 mg, 0.54 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (239 mg, 1.08 mmol) y carbonato de cesio (440 mg, 1.35 mmol) en tolueno (5.4 mL) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con agua (5 mL), se diluyó con EtOAc (5 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió una solución de TBAF 1.0 M en THF (10 mL) y se dejó agitar durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 mL), se diluyó con EtOAc (10 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 49%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C): 1.21 (3H, d), 1.39 (9H, s), 1.8 - 1.99 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.86 - 3.03 (2H, m), 3.12 - 3.25 (1H, m), 3.3 - 3.37 (2H, m), 3.42 - 3.57 (2H, m), 3.62 - 3.83 (4H, m), 3.84 - 4.03 (5H, m), 4.34 (1H, s), 4.44 (1H, s), 5.35 (1H, s), 6.62 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.07 - 7.17 (2H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.5 - 7.54 (1H, m), 7.68 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 606.

EJEMPLO 9

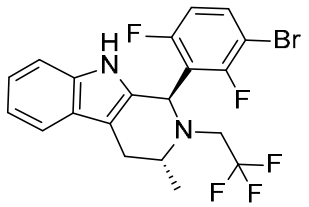
PREPARACIÓN DE *N*-(2-(2,4-DIFLUORO-3-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)-3-FLUOROPROPAN-1-AMINA



Una solución de (2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.30 g, 0.50 mmol) en ácido fórmico (4 mL, 104 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se arrastró con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido espumoso amarillo (131 mg). El material se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (columna: CHIRALPAK IG, 5 µm, diámetro de 21.2 mm, longitud de 250 mm, tasa de flujo de 5 mL/min), eluyendo con un 20% de metanol (que contenía un 0.2% de NH_4OH) en CO_2 en modo isocrático, para obtener *N*-(2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina (0.080 g, 32%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.13 (3H, d), 1.67 - 1.84 (3H, m), 2.57 - 2.70 (3H, m), 2.74 - 2.79 (3H, m), 2.92 - 3.11 (1H, m), 3.35 - 3.67 (2H, m), 4.03 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.31 (1H, s), 6.93 - 7.05 (3H, m), 7.14 - 7.23 (2H, m), 7.42 (1H, d), 10.64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 500.

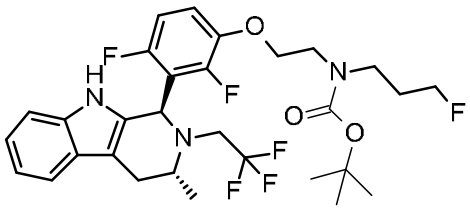
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida (2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo.

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-2,6-DIFLUOROFENIL)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Una mezcla de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina (0.50 g, 1.95 mmol) y 3-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (0.453 g, 2.05 mmol) en tolueno (10 mL) y ácido acético (1 mL) se agitó a 100 °C durante 5 horas. A continuación, se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de acetato de etilo en hexanos, para obtener (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (0.85 g, 95%) como un sólido espumoso blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.13 (3H, d), 2.65 (1H, dd), 2.88 (1H, dd a), 2.93 - 3.12 (1H, m), 3.35 - 3.47 (1H, m), 3.47 - 3.67 (1H, m), 5.35 (1H, s), 6.92 - 7.15 (3H, m), 7.22 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.68 - 7.78 (1H, m), 10.66 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 459.

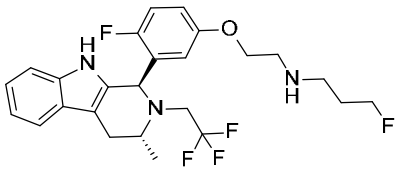
PREPARACIÓN DE (2-(2,4-DIFLUORO-3-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Una mezcla de (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (0.30 g, 0.65 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0.289 g, 1.31 mmol), precatalizador RockPhos de 3.ª generación (0.027 g, 0.03 mmol) y carbonato de cesio (0.532 g, 1.63 mmol) se sometió al vacío y se rellenó de nuevo con nitrógeno (3x). Se añadió tolueno (3.5 mL) y la mezcla se sometió de nuevo al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno (2x). La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 2.3 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 30% de acetato de etilo en hexanos, para obtener (2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.30 g, 77%) como una espuma de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.03 - 1.19 (3H, d), 1.34 - 1.40 (9H, m), 1.71 - 1.97 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.70 - 3.13 (2H, m), 3.36 - 3.63 (4H, m), 4.09 (2H, t a), 4.41 (2H, dt), 5.31 (1H, s), 6.88 - 7.08 (3H, m), 7.13 - 7.31 (2H, m), 7.42 (1H, d), 10.63 (1H, s). (Dos multipletes de hidrógenos quedan ocultados por el pico de agua). *m/z*: ES+ [M+H]+ 600.

EJEMPLO 10

PREPARACIÓN DE 3-FLUORO-*N*-(2-(4-FLUORO-3-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)PROPAN-1-AMINA

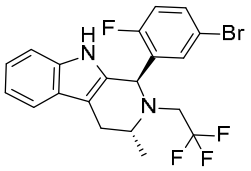


Una solución de (2-(4-fluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.59 g, 1.01 mmol) en ácido fórmico (4 mL, 104 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se arrastró con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar un

sólido espumoso de color amarillo pálido (425 mg). Este material se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (columna: CHIRALPAK IG, 5 µm, diámetro de 21.2 mm, longitud de 250 mm, tasa de flujo de 4 mL/min), eluyendo con un 15% de metanol (que contenía un 0.2% de NH_4OH) en CO_2 en modo isocrático, para obtener 3-fluoro-*N*-(2-(4-fluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina (0.35 g, 71%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.53 - 1.83 (3H, m), 2.56 - 2.83 (4H, m), 2.88 - 3.13 (1H, m), 3.14 - 3.30 (1H, m), 3.44 - 3.61 (1H, m), 3.81 (2H, t a), 4.42 (2H, dt), 5.28 (1H, s), 6.16 (1H, dd), 6.91 (1H, dt), 6.96 - 7.04 (1H, m), 7.07 (1H, td), 7.17 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.47 (1H, d), 10.70 (1H, s). (Dos multipletes de hidrógenos quedan ocultados por el DMSO). *m/z*: ES+, [M + H] 482.

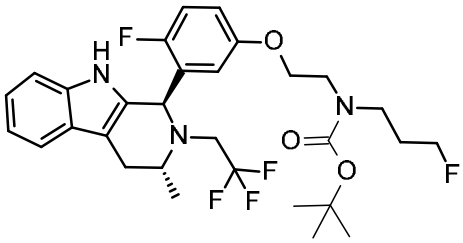
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida (2-(4-fluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo.

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(5-BROMO-2-FLUOROFENIL)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Una mezcla de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina (0.30 g, 1.17 mmol) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (0.250 g, 1.23 mmol) en tolueno (6 mL) y ácido acético (0.67 mL) se agitó a 100 °C durante 5 horas. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se basificó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de acetato de etilo en hexanos, para obtener (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (0.51 g, 99%) como un sólido espumoso blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 2.60 (1H, dd), 2.77 (1H, dd), 3.97 - 3.08 (1H, m), 3.13 - 3.28 (1H, m), 3.40 - 3.69 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 6.97 - 7.04 (1H, m), 7.09 (1H, td), 7.29 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.57 (1H, ddd), 10.71 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 441.

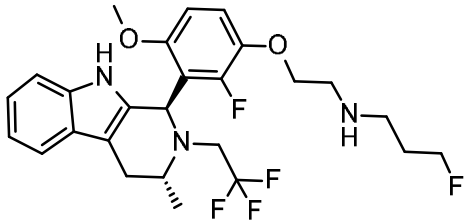
PREPARACIÓN DE (2-(4-FLUORO-3-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Un matraz que contenía una mezcla de (1*R*,3*R*)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (0.510 g, 1.16 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0.511 g, 2.31 mmol), precatalizador RockPhos de 3.ª generación (48 mg, 0.060 mmol) y carbonato de cesio (0.941 g, 2.89 mmol) se sometió al vacío y se rellenó de nuevo con nitrógeno (3x). Se añadió tolueno (6 mL) y el matraz de reacción se sometió de nuevo al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno (2x). La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 2.3 horas y a continuación se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 30% de acetato de etilo en hexanos, para obtener (2-(4-fluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.595 g, 89%) como un sólido espumoso de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.16 - 1.42 (9H, m), 1.60 - 1.90 (2H, m), 2.57 - 2.82 (1H, m), 3.01 (1H, dd a), 3.19 (2H, t), 3.22 - 3.28 (1H, m), 3.34 - 3.64 (3H, m), 3.87 (2H, t a), 4.32 (2H, dt), 5.28 (1H, s), 6.14 (1H, dd), 6.86 - 6.96 (1H, m a), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.06 (1H, td), 7.17 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.47 (1H, d), 10.67 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 582.

EJEMPLO 11

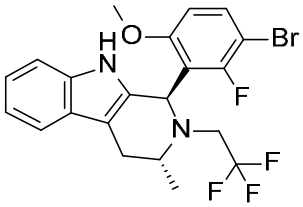
PREPARACIÓN DE 3-FLUORO-*N*-(2-(2-FLUORO-4-METOXI-3-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)PROPAN-1-AMINA



Una solución de (2-(2-fluoro-4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.21 g, 0.34 mmol) en ácido fórmico (4.0 mL, 104 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se arrastró con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido espumoso amarillo (120 mg). Este sólido se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (columna (S,S) Whelk-O1, 5 µm, diámetro de 21.2 mm, longitud de 250 mm, tasa de flujo de 4.0 mL/min), eluyendo con un 25% de metanol (que contenía un 0.2% de NH_4OH) en CO_2 en modo isocrático, para obtener 3-fluoro-*N*-(2-(2-fluoro-4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina (0.10 g, 57%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.61 - 1.81 (3H, m), 2.54 - 2.67 (3H, m), 2.76 (2H, t a) 2.86 - 3.03 (2H, m), 3.35 - 3.52 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.85 - 3.98 (2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.41 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.96 (2H, quintuplete d), 7.11 (1H, t), 7.15 - 7.20 (1H, m), 7.35 - 7.43 (1H, m), 10.45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 512.

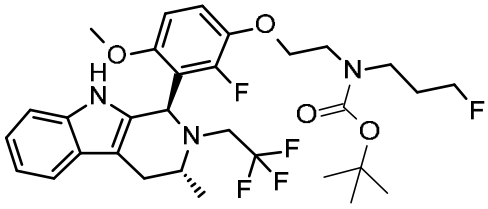
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida (2-(2-fluoro-4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo.

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-2-FLUORO-6-METOXIFENIL)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Una mezcla de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina (0.20 g, 0.78 mmol) y 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0.191 g, 0.820 mmol) en tolueno (4 mL) y ácido acético (0.44 mL) se agitó a 100 °C durante 5 horas. A continuación, se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se basificó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de acetato de etilo en hexanos, para obtener (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2-fluoro-6-metoxifenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (0.32 g, 87%) como un sólido espumoso blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 2.62 (1H, dd), 2.72 - 2.99 (2H, m), 3.38 - 3.57 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.92 - 7.03 (3H, m), 7.15 - 7.23 (1H, m), 7.37 - 7.44 (1H, m), 7.64 (1H, dd), 10.48 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 471.

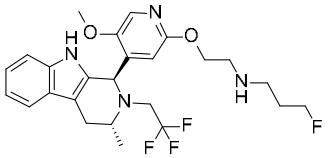
PREPARACIÓN DE (2-(2-FLUORO-4-METOXI-3-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Un matraz que contenía una mezcla de (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2-fluoro-6-metoxifenil)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (0.32 g, 0.68 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0.225 g, 1.02 mmol), precatalizador RockPhos de 3.ª generación (28 mg, 0.030 mmol) y carbonato de cesio (0.553 g, 1.70 mmol) se sometió al vacío y se rellenó de nuevo con nitrógeno (3x). Se añadió tolueno (3.5 mL) y el matraz se sometió de nuevo al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno (2x). La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 2.3 horas y a continuación se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 30% de acetato de etilo en hexanos, para obtener (2-(2-fluoro-4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.22 g, 52%) como un sólido espumoso de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.34 (9H, s a), 1.63 - 1.96 (3H, m), 2.54 - 2.69 (1H, m), 2.87 - 2.97 (1H, m), 3.18 - 3.28 (2H, m), 3.46 - 3.49 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.89 - 4.03 (2H, m), 4.35 (2H, dt), 5.41 (1H, d a), 6.82 (1H, dd), 6.96 (2H, quintuplete), 7.12 (1H, t), 7.18 (1H, dd), 7.37 - 7.41 (1H, m), 10.43 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 612.

EJEMPLO 12

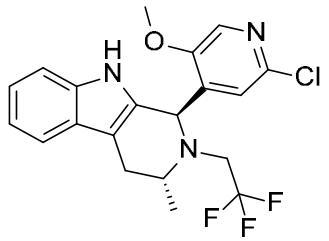
PREPARACIÓN DE 3-FLUORO-*N*-(2-((5-METOXI-4-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)PIRIDIN-2-IL)OXI)ETIL)PROPAN-1-AMINA



Se añadió ácido trifluoroacético (0.96 mL, 12 mmol) a una solución de (3-fluoropropil)(2-((5-metoxi-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (370 mg, 0.62 mmol) en DCM (5.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL) cuidadosamente y, una vez completada la adición, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante SFC preparativa (columna: (S,S) Whelk-O1, 5 µm, diámetro de 21.2 mm, longitud de 250 mm, tasa de flujo de 70 mL/min), eluyendo con un 25% de metanol (que contenía un 0.2% de NH_4OH) en CO_2, en modo isocrático. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para obtener 3-fluoro-*N*-(2-((5-metoxi-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)propan-1-amina (109 mg, 35%) como un sólido espumoso amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.64 - 1.79 (3H, m), 2.52 - 2.64 (3H, m), 2.71 - 2.78 (3H, m), 2.93 - 3.08 (1H, m), 3.22 - 3.28 (1H, m), 3.44 - 3.60 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.13 (2H, t a), 4.43 (2H, dt), 5.31 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.96 - 7.03 (1H, m), 7.03 - 7.10 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7. 92 (1H, s), 10.61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 495.

A continuación se describe la preparación del material de partida (3-fluoropropil)(2-((5-metoxi-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo.

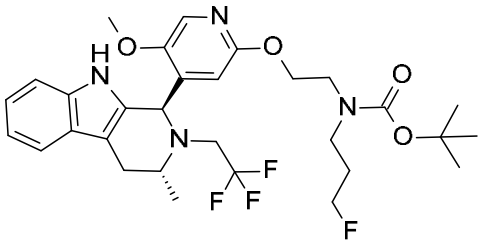
PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(2-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Se añadió ácido acético (1.33 mL) a una solución agitada de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina (855 mg, 3.34 mmol) y 2-cloro-5-metoxiisonicotinaldehído (572 mg, 3.34 mmol) en tolueno (11.6 mL). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 5 horas. A continuación, la reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió de nuevo en diclorometano. Esta solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado y a continuación se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, eluyendo con de un 0 a un 75% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (1.28 g, 97%) como una goma incolora. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 2.60 (1H, dd), 2.80 (1H, dd), 2.90 - 3.08 (1H, m), 3.19 - 3.28 (1H, m), 3.38 - 3.63 (1H, m), 3.99

(3H, s), 5.33 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.97 - 7.04 (1H, m) 7.05 - 7.11 (1H, m), 7.24 - 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d), 8.27 (1H, s), 10.59 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 410.

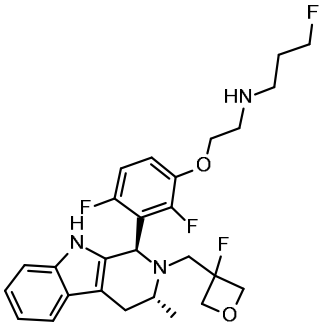
PREPARACIÓN DE (3-FLUOROPROPIL)(2-((5-METOXI-4-((1*R*,3*R*)-3-METIL-2-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)PIRIDIN-2-IL)OXI)ETIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Se añadió el precatalizador RockPhos de 3.ª generación (64.6 mg, 0.08 mmol) a una suspensión desgasificada de (1*R*,3*R*)-1-(2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (350 mg, 0.77 mmol) y carbonato de cesio (628 mg, 1.93 mmol) en tolueno (7.7 mL) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con agua (15 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (15 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en hexano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (3-fluoropropil)(2-((5-metoxi-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (370 mg, 81%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C): 1.09 (3H, d), 1.14 - 1.35 (9H, m), 1.67 - 1.85 (2H, m), 2.54 - 2.61 (1H, m), 2.69 - 2.76 (1H, m), 2.96 - 3.04 (1H, m), 3.17 - 3.29 (3H, m), 3.35 - 3.57 (3H, m), 3.90 (3H, s), 4.09 - 4.25 (2H, m), 4.33 (2H, dt), 5.31 (1H, s), 5.90 (1H , s), 6.93 - 7.09 (2H, m), 7.22 - 7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.91 (1H, s), 10.58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 595.

EJEMPLO 13

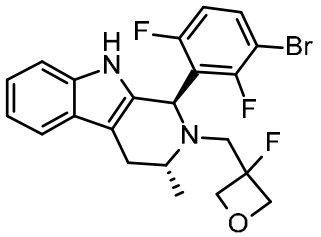
PREPARACIÓN DE *N*-(2-(2,4-DIFLUORO-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)-3-FLUOROPROPAN-1-AMINA



Se añadió ácido fórmico (5 mL) a (2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.15 g, 0.25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando un cartucho SCX-2 y eluyendo con amoniaco en metanol (3 N). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 5 a un 10% de MeOH en DCM. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-(2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina (84 mg, 67%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.65 - 1.83 (2H, m), 2.58 - 2.65 (3H, m), 2.70 - 2.88 (4H, m), 3.17 - 3.27 (1H, m), 3.33 - 3.42 (1H, m), 4.01 (2H, t), 4.27 (1H, dd), 4.40 (1H, t), 4.42 - 4.60 (4H, m), 5.27 (1H, s), 6.87 - 7.03 (3H, m), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.40 (1H, d), 10.60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 506.

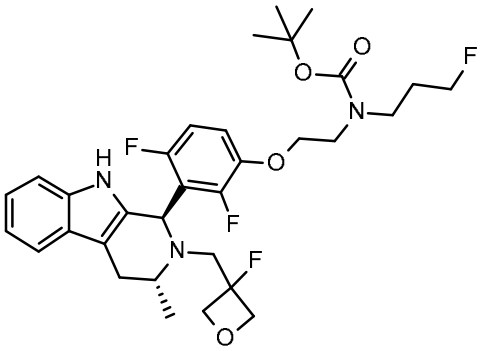
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida (2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo.

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-2,6-DIFLUOROFENIL)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Se añadió 3-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (0.973 g, 4.40 mmol) a una solución de (*R*)-*N*-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (1.1 g, 4.2 mmol) en tolueno (18 mL) y ácido acético (2 mL), y la reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 5 a un 50% de EtOAc en hexano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (1.4 g, 72%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.11 (3H, d), 2.59 (1H, dd), 2.71 - 2.85 (2H, m), 3.20 - 3.29 (1H, m), 3.32 - 3.39 (1H, m), 4.28 (1H, dd), 4.44 - 4.61 (3H, m), 5.30 (1H, s), 6.93 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.04 (1H, m), 7.05 - 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.74 (1H, td), 10.64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 465.

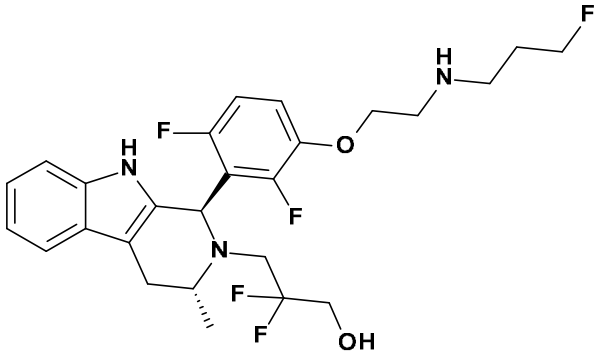
PREPARACIÓN DE (2-(2,4-DIFLUORO-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-FLUOROOXETAN-3-IL)METIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)FENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Se añadió tolueno (4.5 mL) a una mezcla de (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (0.25 g, 0.54 mmol) y (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0.238 g, 1.07 mmol). El matraz de reacción se sometió al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno. Se añadieron carbonato de cesio (0.438 g, 1.34 mmol) y precatalizador RockPhos de 3.ª generación (0.046 g, 0.05 mmol), y la mezcla de reacción se volvió a someter al vacío y a continuación se rellenó de nuevo con nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y filtrarla a través de Celite utilizando un lavado de DCM. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 2 a un 10% de MeOH en DCM. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (151 mg, 46%) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.33 - 1.39 (9H, m), 1.78 - 1.89 (2H, m), 2.58 (1H, dd a), 2.72 - 2.84 (2H, m), 3.18 - 3.30 (3H, m), 3.34 - 3.40 (2H, m), 3.45 - 3.53 (2H, m), 4.07 (2H, t a), 4.28 (1H, dd a), 4.35 (1H, t), 4.42 - 4.58 (3H, m), 5.27 (1H, s), 6.91 - 6.97 (2H, m), 6.97 - 7.02 (1H, m), 7.13 - 7.21 (2H, m), 7.40 (1H, d), 10.60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 606.

EJEMPLO 14

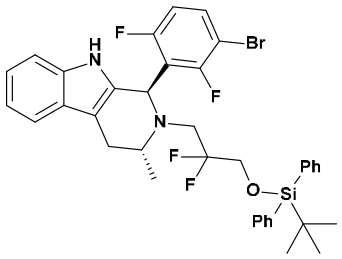
3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-DIFLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)FENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2,2-DIFLUOROPROPAN-1-OL



Se disolvió (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2,4-difluorofenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.55 g, 0.90 mmol) en ácido fórmico (5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 1 hora y la mezcla de reacción se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice de fase inversa (Puriflash HP C18, sílice de 30µ, 120 g), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes para proporcionar 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol como una espuma (0.230 g, 50%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.82 - 1.93 (2H, m), 2.68 (1H, ddd), 2.80 (2H, t), 2.83 - 2.93 (1H, m), 2.96 - 3.01 (2H, m), 3.11 (1H, ddd), 3.25 (1H, dt), 3.61 - 3.78 (3H, m), 4.06 - 4.12 (2H, m), 4.52 (2H, dt), 5.29 (1H, s), 6.84 (1H, td), 6.96 (1H, td), 7.09 - 7.16 (2H, m), 7.21 - 7.24 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.50 - 7.54 (1H, m) (2 H no se observaron). *m/z*: ES- [M-H]- 510.

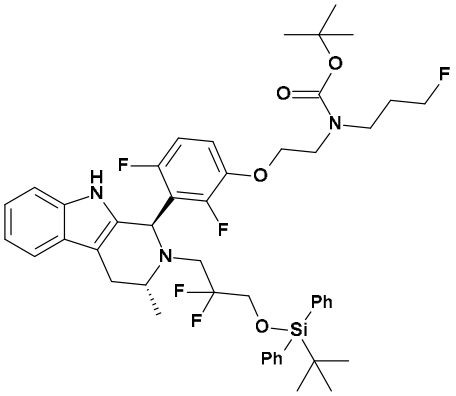
El (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2,4-difluorofenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo se preparó como se indica a continuación:

PREPARACIÓN DE (1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-2,6-DIFLUOROFENIL)-2-(3-((*TERT*-BUTILDIFENILSILIL)OXI)-2,2-DIFLUOROPROPIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



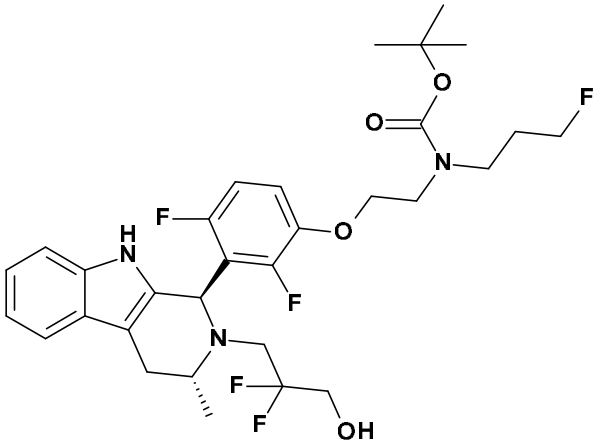
A una solución de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-amina (1.12 g, 2.21 mmol) en tolueno (15 mL) y ácido acético (1.67 mL) se añadió 3-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (0.624 g, 2.82 mmol). La solución se calentó hasta 90ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre DCM y NaOH 2 M (50 mL de cada uno). La fase orgánica se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 25% de EtOAc en heptano para proporcionar (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (1.070 g, 68%) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.05 (9H, s), 1.16 (3H, d), 2.61 (1H, ddd), 2.71 - 2.81 (1H, m), 2.99 (1H, ddd), 3.25 - 3.38 (1H, m), 3.57 - 3.69 (2H, m), 3.91 - 4.01 (1H, m), 5.36 (1H, s), 6.65 - 6.71 (1H, m), 7.08 - 7.16 (2H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.36 - 7.44 (8H, m), 7.51 - 7.55 (1H, m), 7.60 - 7.66 (4H, m).

PREPARACIÓN DE (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(3-((*TERT*-BUTILDIFENILSILIL)OXI)-2,2-DIFLUOROPROPIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-2,4-DIFLUOROFENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Se añadió RockPhos Pd G3 (0.063 g, 0.08 mmol) a una suspensión desgasificada de (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (1.07 g, 1.51 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0.667 g, 3.02 mmol) y carbonato de cesio (1.23 g, 3.77 mmol) en tolueno (15 mL) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 5 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (15 mL). Se añadió DCM (30 mL) y la fase orgánica se separó y evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en heptano para proporcionar (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2,4-difluorofenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.850 g, 66%) como una espuma de color pardo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.04 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.43 (9H, s), 1.84 - 1.99 (2H, m), 2.60 (1H, dd), 2.74 - 2.85 (1H, m), 3.00 (1H, ddd), 3.23 - 3.34 (1H, m), 3.35 - 3.41 (2H, m), 3.45 - 3.62 (3H, m), 3.65 - 3.72 (1H, m), 3.93 - 4.09 (3H, m), 4.33 - 4.49 (2H, m), 5.33 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.77 - 6.85 (1H, m), 7.07 - 7.14 (2H, m), 7.20 - 7.23 (1H, m), 7.33 - 7.44 (6H, m), 7.49 - 7.52 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.58 - 7.66 (4H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 850.

PREPARACIÓN DE (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-DIFLUORO-3-HIDROXIPROPIL)-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-2,4-DIFLUOROFENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO

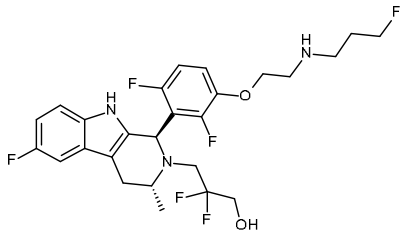


Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF) (1.50 mL, 1.50 mmol) a una solución de (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2,4-difluorofenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.850 g, 1.00 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y a continuación la mezcla de reacción se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 80% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-metil-2,3,4,9-

tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2,4-difluorofenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (0.550 g, 90%) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.44 (9H, s), 1.88 - 2.02 (2H, m), 2.69 (1H, ddd), 2.83 - 2.93 (1H, m), 3.13 (1H, dd), 3.21 - 3.32 (2H, m), 3.39 - 3.44 (2H, m), 3.47 - 3.79 (6H, m), 4.16 (1H, s), 4.45 (2H, dt), 5.28 (1H, s), 6.82 (1H, td), 6.96 (1H, s), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.49 - 7.65 (2H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 612.

EJEMPLO 15

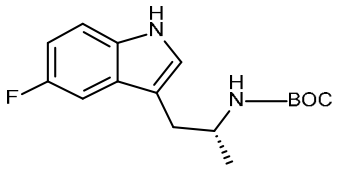
3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-DIFLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)FENIL)-6-FLUORO-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2,2-DIFLUOROPROPAN-1-OL



Se añadió una solución de TBAF (1 M en THF) (1.58 mL, 1.58 mmol) a (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2,4-difluorofenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (275 mg, 0.32 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/heptano 1:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo como una goma de color amarillo pálido (~200 mg). El residuo se disolvió en ácido fórmico (2 mL) y se agitó a 40 ºC durante 1 hora. Los componentes volátiles se evaporaron, a continuación el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad. La muestra se disolvió en MeOH y se purificó adicionalmente utilizando SFC: columna: Phenomenex A1, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 20% de MeOH + 0.1% de NH_3/80% de CO_2 sc; tasa de flujo: 100 mL/min; temperatura: 40 ºC; BPR: 120 bar, para proporcionar 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol (72.6 mg, 77%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.18 (3H, d), 1.82 - 1.95 (2H, m), 2.62 (1H, dd), 2.80 (2H, t), 2.87 (1H, dd), 2.97 - 3.01 (2H, m), 3.07 (1H, dd), 3.19 - 3.28 (1H, m), 3.56 - 3.82 (2H, m), 4.04 - 4.17 (2H, m), 4.52 (3H, dt), 5.28 (1H, s), 6.82 - 6.91 (2H, m), 6.97 (1H, td), 7.14 (2H, td), 7.43 (1H, s); *m/z*: ES+ [M+H]+ 530.

El (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2,4-difluorofenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

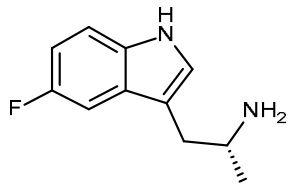
(*R*)-(1-(5-FLUORO-1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Se disolvió 5-fluoro-1*H*-indol (9.34 g, 69.11 mmol) en DCM (470 mL) y se enfrió hasta -78 ºC. Se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (23.50 mL, 70.50 mmol) gota a gota durante 10 min, a continuación se añadió 2,2-dióxido de (*R*)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (6.56 g, 27.65 mmol) en DCM (15 mL) gota a gota. La reacción se agitó a - 78 ºC durante 30 min, a continuación se permitió que se calentara hasta 0 ºC durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico 1 M enfriada con hielo (80 mL) y la mezcla bifásica se agitó durante 10 min. Se separaron las fases y a continuación la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (50 mL), cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), a continuación se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-(1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (5.56 g, 69%) como un sólido marrón.

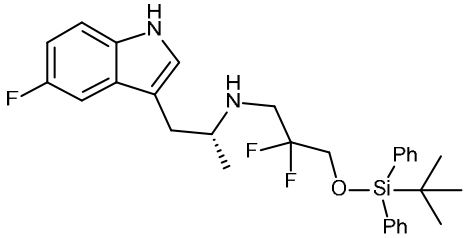
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.12 (3H, d), 1.43 (9H, s), 2.87 (2H, td), 3.93 - 4.08 (1H, m), 4.36 - 4.51 (1H, m), 6.93 (1H, td), 7.05 (1H, d), 7.23 - 7.29 (2H, m), 8.11 (1H, s); *m/z*: ES- [M+H]+ 291.

(*R*)-1-(5-FLUORO-1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-AMINA



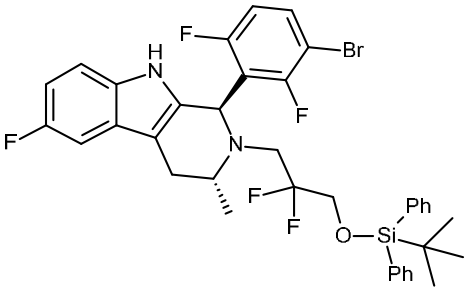
A una solución de (*R*)-(1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (5.5 g, 18.81 mmol) en DCM (40 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1.45 mL, 18.81 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en metanol y se aplicó a un cartucho SCX-2 prehumedecido (metanol). El cartucho se lavó con metanol (250 mL), el producto se diluyó con una solución de NH_3 1 M en metanol (250 mL) y se concentró al vacío para proporcionar (*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (3.56 g, 98%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.16 (3H, d), 2.62 (1H, dd), 2.82 (1H, dd), 3.27 (1H, ddt), 6.9 - 7.01 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.22 - 7.32 (2H, m), 8.16 (1H, s); *m/z*: ES+ [M-H]- 191.

(*R*)-3-((*TERT*-BUTILDIFENILSILIL)OXI)-2,2-DIFLUORO-*N*-(1-(5-FLUORO-1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)PROPAN-1-AMINA



Se añadió trifluorometanosulfonato de 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropilo (1.44 g, 2.99 mmol) a una solución de (*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (0.500 g, 2.6 mmol) y DIPEA (0.674 mL, 3.90 mmol) en 1,4-dioxane (9.73 mL). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 6 horas. Después de enfriar, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se disolvió en DCM (25 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoro-*N*-(1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)propan-1-amina (1.13 g, 83%) como una goma incolora. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.04 (9H, s), 1.11 (3H, d), 2.68 - 2.77 (1H, m), 2.81 (1H, dd), 3.02 - 3.26 (3H, m), 3.74 - 3.88 (2H, m), 6.93 (1H, td), 7.03 (1H, d), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.38 (4H, ddd), 7.4 - 7.49 (2H, m), 7.65 (4H, dc), 7.85 (1H, s); *m/z*: ES+ [M+H]+ 525.

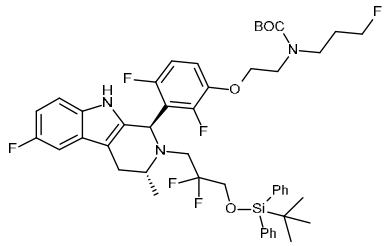
(1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-2,6-DIFLUOROFENIL)-2-(3-((*TERT*-BUTILDIFENILSILIL)OXI)-2,2-DIFLUOROPROPIL)-6-FLUORO-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL



Se calentaron (*R*)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoro-*N*-(1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)propan-1-amina (352 mg, 0.67 mmol) y 3-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (155 mg, 0.70 mmol) en tolueno (3.02 mL) / ácido acético (0.33 mL) hasta 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se disolvió en DCM (25 mL)

y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (25 mL), a continuación se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 25% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (483 mg, 99%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.05 (9H, s), 1.16 (3H, d), 2.54 (1H, dd), 2.76 (1H, td), 2.89 - 2.98 (1H, m), 3.29 (1H, ddd), 3.56 - 3.69 (2H, m), 3.95 (1H, ddd), 5.35 (1H, s), 6.70 (1H, td), 6.88 (1H, td), 7.11 - 7.18 (2H, m), 7.34 - 7.47 (8H, m), 7.6 - 7.67 (4H, m); *m/z*: ES+ [M+H]+ 727.

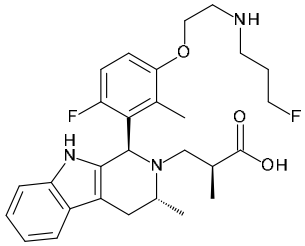
(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(3-((*TERT*-BUTILDIFENILSILIL)OXI)-2,2-DIFLUOROPROPIL)-6-FLUORO-3-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-1-IL)-2,4-DIFLUOROFENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



Se añadió (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (137 mg, 0.62 mmol) en tolueno (2.06 mL) a un matraz que contenía (1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (300 mg, 0.41 mmol), carbonato de cesio (268 mg, 0.82 mmol) y precatalizador Rockphos de 3.ª generación (18.65 mg, 0.02 mmol). La reacción se desgasificó y a continuación se calentó hasta 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2,4-difluorofenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.04 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.43 (9H, s), 1.91 (2H, d), 2.53 (1H, dd), 2.79 (1H, c), 2.92 - 3 (1H, m), 3.21 - 3.35 (1H, m), 3.35 - 3.4 (1H, m), 3.41 - 3.54 (2H, m), 3.53 - 3.63 (2H, m), 3.63 - 3.74 (1H, m), 3.89 - 4.01 (1H, m), 4.03 (1H, s), 4.09 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.46 (1H, s), 5.31 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.76 - 6.89 (2H, m), 7.06 - 7.12 (1H, m), 7.14 (1H, dd), 7.33 - 7.47 (6H, m), 7.60 (3H, ddd), 7.63 - 7.68 (2H, m).

EJEMPLO 55

ÁCIDO (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-FLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO

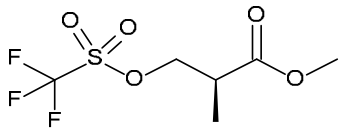


Se añadió (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (235 mg, 1.06 mmol) en tolueno anhidro (4.25 mL) a un matraz que contenía (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (402 mg, 0.85 mmol), carbonato de cesio (553 mg, 1.70 mmol) y precatalizador Rockphos de 3.ª generación (38.5 mg, 0.04 mmol). La reacción se desgasificó y a continuación se calentó hasta 90 °C durante 4 horas. Se añadió una porción adicional de (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (235 mg, 1.06 mmol) y de precatalizador Rockphos de 3.ª generación (38.5 mg, 0.04 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante toda la noche. El residuo se disolvió en THF (3 mL) / MeOH (3 mL) y a continuación se añadió una solución de NaOH 2 N (1.5 mL). La reacción se agitó durante 3 horas, a continuación se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). El pH se ajustó hasta ~6 mediante la adición de una solución de HCl 2 N y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL) y a continuación se evaporaron las fases orgánicas combinadas. El residuo se disolvió en ácido fórmico (2 mL) y se agitó a 40 ºC durante 1 hora. Los componentes volátiles se evaporaron y a continuación el residuo se repartió entre DCM (20 mL) y agua (20 mL). El producto deseado se observó únicamente en la fase acuosa. Se evaporó la fase acuosa, a continuación el

producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 0.1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (83 mg, 20%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 0.86 (3H, d), 1.20 (3H, d), 1.82 - 1.97 (5H, m), 2.68 - 2.80 (3H, m), 2.83 (3H, t), 2.94 - 3.07 (2H, m), 3.21 (1H, dd), 3.42 (2H, s), 3.54 - 3.65 (1H, m), 4.02 (1H, c), 4.40 (1H, t), 4.50 (1H, t), 5.47 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.77 (1H, dd), 6.89 (1H, t), 7.09 (2H, td), 7.14 - 7.22 (1H, m), 7.48 - 7.52 (1H, m), 7.82 (1H, s). *m/z*: ES+ $[M+H]^+$ 500.

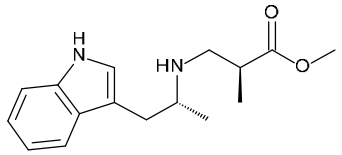
El (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

(*S*)-2-METIL-3-(((TRIFLUOROMETIL)SULFONIL)OXI)PROPANOATO DE METILO



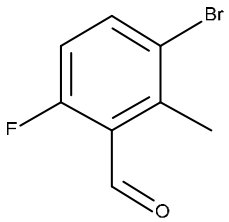
Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (3.53 mL, 21.00 mmol) y a continuación 2,6-dimetilpiridina (2.56 mL, 22.00 mmol) a una solución de (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (2.36 g, 20.0 mmol) en DCM (74 mL) a 5 °C. La reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se lavó con una solución de HCl 2 N (50 mL). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), a continuación se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar (*S*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)propanoato de metilo (5.46 g, >100%) como un aceite rojo, el cual se utilizó directamente. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.31 (3H, d), 2.96 (1H, pd), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd), 4.69 (1H, dd).

(*S*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)AMINO)-2-METILPROPANOATO DE METILO



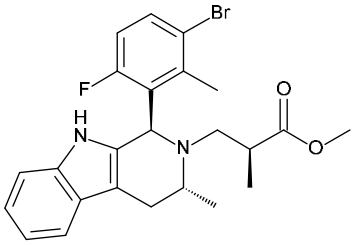
Se añadió (*S*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)propanoato de metilo (4.60 g, 18.40 mmol) a una solución de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (2.79 g, 16 mmol) y DIPEA (3.59 mL, 20.80 mmol) en 1,4-dioxano (42.1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (3.71 g, 85%) como una goma de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.11 (3H, d), 1.21 - 1.25 (3H, m), 2.72 (1H, ddd), 2.79 (1H, dd), 2.86 (1H, dd), 2.93 (2H, d), 3.13 (1H, c), 3.50 (3H, s), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.20 (1H, ddd), 7.38 (1H, dt), 7.49 - 7.69 (1H, m), 8.23 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 275.

3-BROMO-6-FLUORO-2-METILBENZALDEHÍDO



Se añadió *N*-bromosuccinimida (2.99 g, 16.80 mmol) a 2-fluoro-6-metilbenzaldehído (2.21 g, 16.0 mmol) en H_2SO_4 (16.00 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se vertió sobre agua-hielo (150 mL). El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó para proporcionar 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzaldehído (3.14 g, 90%) como un sólido beige con un punto de fusión bajo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 2.70 (3H, s), 6.94 (1H, ddd), 7.74 (1H, dd), 10.46 (1H, s).

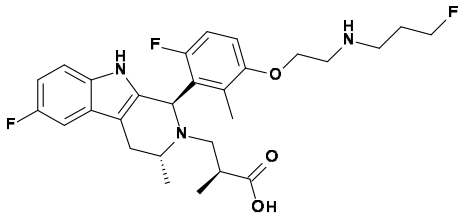
(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-6-FLUORO-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Se calentaron (*S*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (549 mg, 2.0 mmol) y 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzaldehído (456 mg, 2.10 mmol) en tolueno (9.0 mL) / ácido acético (1.0 mL) hasta 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar, se evaporaron los componentes volátiles. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando MeOH y a continuación NH_3 1 M/MeOH para eluir el producto. El filtrado básico se evaporó y a continuación el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución desde un 0 hasta un 30% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (421 mg, 44%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 0.85 - 0.89 (3H, m), 1.11 (3H, d), 2.10 (3H, s), 2.18 (1H, p), 2.36 (1H, ddd), 2.67 - 2.72 (1H, m), 2.95 (1H, dd), 3.10 (1H, ddd), 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.64 (3H, s), 5.39 (1H, s), 6.89 (1H, t), 7.07 - 7.14 (2H, m), 7.19 - 7.22 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.47 - 7.51 (1H, m), 7.54 (1H, dd). *m/z*: ES- [M-H]- 471.

EJEMPLO 57

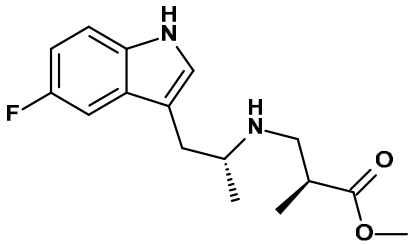
ÁCIDO (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-(6-FLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se añadió una solución de NaOH 2 N (1.19 mL, 2.37 mmol) a una solución de (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.300 g, 0.47 mmol) en THF (2.37 mL) / MeOH (1.19 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL), a continuación se ajustó el pH hasta ~6 mediante la adición de una solución de HCl 2 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se disolvió en ácido fórmico (2 mL) y se calentó hasta 40 ºC durante 1 hora. Los componentes volátiles se evaporaron, a continuación el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (0.147 g, 60%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 0.84 (3H, d), 1.17 (3H, d), 1.83 - 1.89 (4H, m), 1.92 (2H, dd), 2.65 (2H, dd), 2.80 (1H, dd), 2.86 (2H, t), 3 - 3.1 (2H, m), 3.1 - 3.2 (1H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 4.03 (2H, dc), 4.38 (1H, t), 4.48 (1H, t), 5.42 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 6.78 - 6.83 (1H, m), 6.83 - 6.89 (1H, m), 7.07 (1H, dd), 7.11 (1H, dd), 7.54 (1H, s), 8.00 (1H, s). 1 intercambiable no se observó. *m/z*: ES+ [M+H]+ 518.

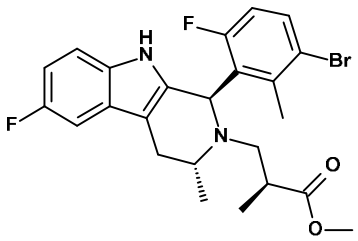
El (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

(*S*)-3-(((*R*)-1-(5-FLUORO-1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)AMINO)-2-METILPROPANOATO DE METILO



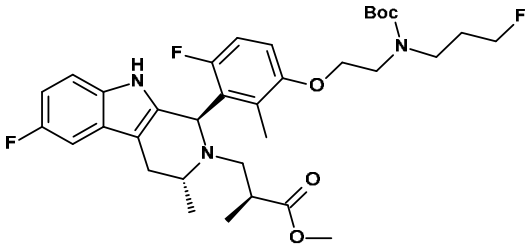
A una solución enfriada de (*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (1.105 g, 5.75 mmol) y DIPEA (0.993 mL, 5.75 mmol) en dioxano (15 mL) a 0 ºC se añadió (*S*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)propanoato de metilo (1.44 g, 5.75 mmol). Se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 25 a un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-3-(((*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (1.520 g, 90%) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.13 (3H, d), 1.26 - 1.29 (3H, m), 2.67 - 2.85 (2H, m), 2.86 - 2.98 (3H, m), 3.14 (1H, h), 3.53 (3H, s), 6.95 (1H, td), 7.17 - 7.23 (2H, m), 7.30 (1H, dd), 8.37 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 293.

(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-6-FLUORO-2-METILFENIL)-6-FLUORO-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Se calentaron (*S*)-3-(((*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (439 mg, 1.5 mmol) y 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzaldehído (326 mg, 1.50 mmol) en tolueno (6.75 mL) / ácido acético (0.75 mL) hasta 110 ºC durante toda la noche. Se evaporaron los componentes volátiles, a continuación el residuo se disolvió en DCM (25 mL) y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (25 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 30% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (204 mg, 28%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 0.87 (3H, d), 1.11 (3H, d), 2.10 (3H, s), 2.16 (1H, c), 2.35 (1H, ddd), 2.63 (1H, d), 2.95 (1H, dd), 3.07 (1H, ddd), 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.64 (3H, s), 5.37 (1H, s), 6.84 (1H, td), 6.90 (1H, t), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, dd). *m/z*: ES+ [M+H]+ 491.

(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*TERT*-BUTOXICARBONIL)(3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-6-FLUORO-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO

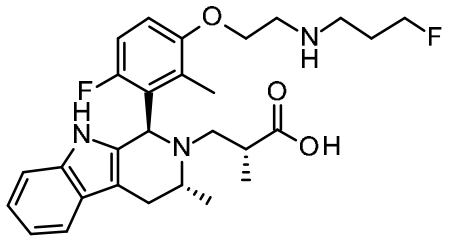


Se añadió (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (342 mg, 1.55 mmol) en tolueno (6.18 mL) a un matraz que contenía (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (380 mg, 0.77 mmol), carbonato de cesio (628 mg, 1.93 mmol) y precatalizador Rockphos de 3.ª generación (70.0 mg, 0.08 mmol). La reacción se desgasificó y a continuación se calentó hasta 105 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con DCM (25 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase orgánica se secó con

Na_2SO_4 y se evaporó, a continuación el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 60% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (321 mg, 66%) como un sólido beige. *m/z*: ES+ [M+H]+ 632.

EJEMPLO 117

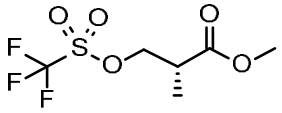
ÁCIDO (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-FLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se agitó el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (200 mg, 0.33 mmol) en ácido fórmico (2.0 mL) a 40 °C durante 1 hora. Se evaporaron los componentes volátiles y a continuación se purificó el producto crudo mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, diámetro de 19 mm, longitud de 100 mm), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (120 mg, 72%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.80 (3H, s), 1.88 (2H, dc), 2.56 (1H, t), 2.71 - 2.90 (5H, m), 2.95 (1H, s), 2.99 - 3.07 (1H, m), 3.22 - 3.32 (1H, m), 3.85 (1H, p), 4.06 (2H, t), 4.45 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.35 (1H, s), 6.84 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 7.08 - 7.17 (2H, m), 7.19 - 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.51 (1H, dd). (2 x intercambiables no se observaron). *m/z*: ES+ [M+H]+ 500.

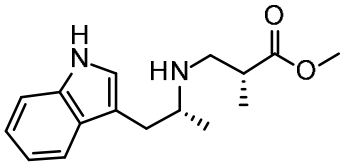
El ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

(*R*)-2-METIL-3-(((TRIFLUOROMETIL)SULFONIL)OXI)PROPANOATO DE METILO



Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (7.48 mL, 44.44 mmol) a una solución de (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (5.00 g, 42.3 mmol) en DCM (128 mL) a 5 °C y a continuación se añadió 2,6-dimetilpiridina (5.42 mL, 46.6 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, a continuación se lavó con una solución de HCl 2 N (100 mL), se secó con $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar (*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)propanoato de metilo (11.64 g, >100%) como un aceite rojo, el cual se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.31 (3H, d), 2.91 - 3.03 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd), 4.69 (1H, dd).

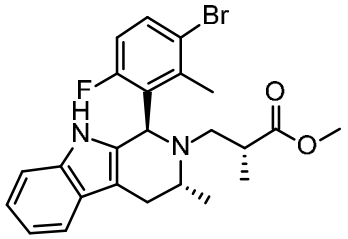
(*R*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)AMINO)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Se añadió (*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)propanoato de metilo (10.46 g, 41.80 mmol) en DCM (20 mL) a una solución de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (6.62 g, 38.0 mmol) y DIPEA (8.21 mL, 47.5 mmol) en DCM (107 mL) a 5 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), a continuación se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante

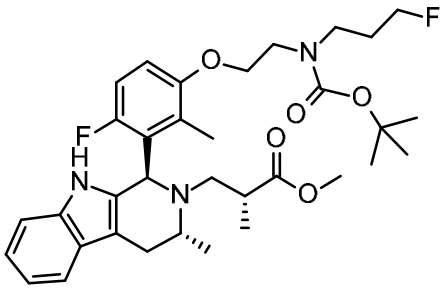
cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 25 a un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-(((R)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (8.45 g, 81%) como un líquido naranja. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.12 (3H, d), 2.53 - 2.71 (2H, m), 2.74 - 2.89 (2H, m), 2.94 (1H, dd), 3.05 (1H, h), 3.48 (3H, s), 7.04 (1H, d), 7.11 (1H, ddd), 7.18 (1H, ddd), 7.35 (1H, dt), 7.53 - 7.64 (1H, m), 8.12 (1H, s). (1 x intercambiable no se observó); *m/z*: ES+ [M+H]+ 275.

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-6-FLUORO-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



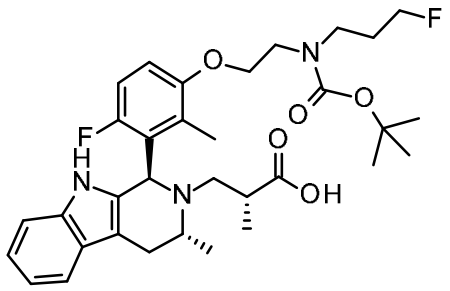
Se calentaron (*R*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (686 mg, 2.50 mmol) y 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzaldehído (570 mg, 2.63 mmol) en tolueno (9.0 mL) / ácido acético (1.0 mL) hasta 90 °C durante 6 horas. Después de enfriar, se evaporó la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en DCM (25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 30% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (795 mg, 67%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.01 - 1.05 (3H, m), 1.09 (3H, d), 2.03 (3H, s), 2.57 - 2.64 (3H, m), 2.69 - 2.75 (1H, m), 3.08 - 3.14 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.66 - 3.74 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.90 (1H, t), 7.05 - 7.14 (2H, m), 7.18 - 7.22 (2H, m), 7.49 (1H, dd), 7.54 (1H, dd); *m/z*: ES+ [M+H]+ 473.

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*TERT*-BUTOXICARBONIL)(3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Se añadió (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (351 mg, 1.58 mmol) en tolueno (5.0 mL) a un matraz que contenía (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (500 mg, 1.06 mmol), carbonato de cesio (858 mg, 2.64 mmol) y precatalizador Rockphos de 3.ª generación (45.1 mg, 0.05 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se desgasificó y a continuación se calentó hasta 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con DCM (25 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (425 mg, 66%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.03 (3H, d), 1.09 (3H, d), 1.43 (9H, s), 1.82 (3H, s), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.53 - 2.61 (1H, m), 2.61 - 2.68 (1H, m), 2.70 (1H, d), 3.12 (1H, ddd), 3.39 (2H, t), 3.49 (3H, s), 3.52 - 3.59 (3H, m), 3.64 - 3.73 (1H, m), 4.01 (2H, d), 4.36 (1H, s), 4.45 (1H, s), 5.27 (1H, s), 6.79 (1H, dd), 6.91 (1H, t), 7.01 - 7.12 (2H, m), 7.16 - 7.21 (1H, m), 7.23 - 7.26 (1H, m), 7.47 - 7.52 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 614.

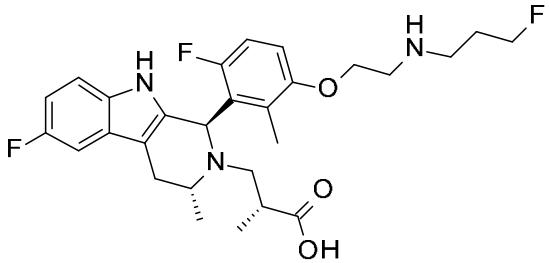
ÁCIDO (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*TERT*-BUTOXICARBONIL)(3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se añadió una solución de NaOH 2 N (2.00 mL, 4.00 mmol) a una solución de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (400 mg, 0.65 mmol) en THF (2.5 mL) / MeOH (2.5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y agua (25 mL), a continuación se ajustó el pH hasta ~5 mediante la adición de una solución de HCl 2 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (225 mg, 58%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.13 (3H, d), 1.24 (3H, d), 1.41 - 1.47 (9H, m), 1.76 (3H, s), 1.88 (2H, d), 2.57 (1H, t), 2.75 (1H, s), 2.87 (2H, d), 3.29 (1H, d), 3.39 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.82 - 3.96 (1H, m), 4.10 (2H, d), 4.38 (1H, s), 4.47 (1H, s), 5.39 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.08 - 7.19 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.50 - 7.57 (1H, m). (1 x intercambiable no se observó.); *m/z*: ES+ [M+H]+ 600.

EJEMPLO 121

ÁCIDO (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-(6-FLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



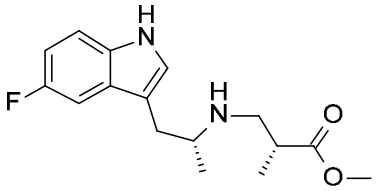
Se añadió hidróxido de sodio acuoso (2 N, 0.45 mL, 0.90 mmol) a una solución de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.11 g, 0.18 mmol) en THF (0.54 mL) y MeOH (0.27 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. A continuación, la reacción se diluyó con agua, se acidificó hasta un pH de 6 mediante la adición de HCl acuoso (2 N) y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (0.095 g, 85%) como una goma naranja. Esta goma se disolvió en ácido fórmico (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante SFC preparativa (Chiralpak IC, 5 µm, diámetro de 21.2 mm, longitud de 250 mm, tasa de flujo de 75 mL/min), eluyendo en modo isocrático (25% de MeOH que contenía un 0.2% de NH_4OH) en CO_2, para proporcionar el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (0.034 g, 42%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.88 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.63 - 1.95 (6H, m), 2.52 - 2.65 (4H, m), 2.77 - 2.85 (2H, m), 2.95 (1H, dd a), 3.84 - 4.00 (2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.17 (1H, s), 6.77 (1H, td), 6.87 - 6.93 (1H, m), 6.93 - 7.01 (1H, m), 7.08 - 7.15 (2H, m), 10.29 (1H, s). Dos multipletes de hidrógenos quedaron ocultados por el agua; otros dos hidrógenos no se observaron. *m/z*: ES+ [M+H]+ 518.

También se aisló el ácido (*R*)-3-((1*S*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (0.015 g, 19%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.88 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.63 - 1.95 (6H, m), 2.52 - 2.65 (4H, m), 2.77 - 2.85 (2H, m), 2.95 (1H, dd a), 3.84 - 4.00

(2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.17 (1H, s), 6.77 (1H, td), 6.87 - 6.93 (1H, m), 6.93 - 7.01 (1H, m), 7.08 - 7.15 (2H, m), 10.29 (1H, s). Dos multipletes de hidrógenos quedaron ocultados por el agua; otros dos hidrógenos no se observaron. *m/z*: ES+ [M+H]+ 518.

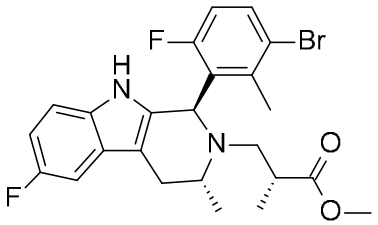
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo.

(*R*)-3-(((*R*)-1-(5-FLUORO-1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)AMINO)-2-METILPROPANOATO DE METILO



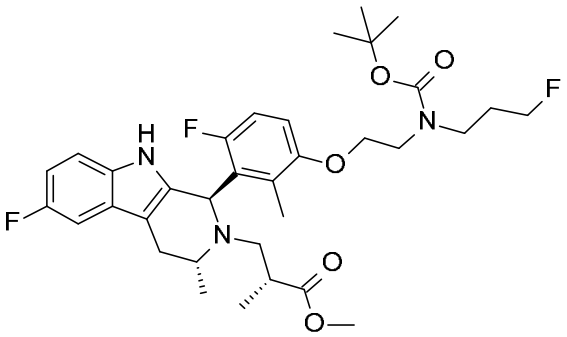
Una solución de (*R*)-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)propanoato de metilo crudo (0.456 g, 1.82 mmol) en DCM (1 mL) se añadió a una solución de (*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (0.35 g, 1.8 mmol) y DIPEA (0.32 mL, 1.8 mmol) en 1,4-dioxano (7.0 mL) a 0 °C. Se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó en estas condiciones durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 25 a un 100% de EtOAc en hexano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (*R*)-3-(((*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (0.33 g, 62%) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.96 (3H, d), 1.05 (3H, d), 2.53 - 3.03 (6H, m), 3.52 (3H, s), 6.88 (1H, td), 7.21 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 10.92 (1H, s a). *m/z*: ES+ [M+H]+ 292.

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-BROMO-6-FLUORO-2-METILFENIL)-6-FLUORO-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Una solución de (*R*)-3-(((*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (0.332 g, 1.14 mmol) y 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzaldehído (0.259 g, 1.19 mmol) en tolueno (6.5 mL) y ácido acético (0.72 mL) se calentó a 80 °C durante 24 horas. La temperatura de reacción se incrementó hasta 90 °C y la reacción se mantuvo en estas condiciones durante 24 horas. A continuación, la temperatura de reacción se incrementó hasta 100 °C y la reacción se mantuvo en estas condiciones durante 24 horas. A continuación, la reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 30% de EtOAc en hexano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.170 g, 30%) como un sólido de color amarillo pálido. *m/z*: ES+ [M+H]+ 491.

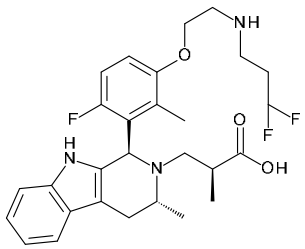
(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*TERT*-BUTOXICARBONIL)(3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-6-FLUORO-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Una solución de (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0.15 g, 0.69 mmol) en tolueno (2.77 mL) se añadió a un matraz que contenía (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.17 g, 0.35 mmol), carbonato de cesio (0.28 g, 0.87 mmol) y precatalizador RockPhos de 3.ª generación (0.03 g, 0.03 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y a continuación se calentó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió precatalizador RockPhos de 3.ª generación adicional (64 mg) y la reacción se mantuvo en estas condiciones durante otra hora. A continuación, se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con cloruro de sodio acuso saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 60% de EtOAc en hexano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2 metilpropanoato de metilo (0.11 g, 52%) como un sólido beige. *m/z*: ES+ [M+H]+ 632.

EJEMPLO 124

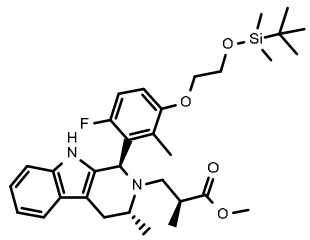
ÁCIDO (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-DIFLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se añadió hidróxido de sodio 2 M (0.020 mL, 0.04 mmol) a una solución de (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-difluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.007 g, 0.01 mmol) en metanol (0.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters CSH C18 OBD, sílice de 5 µ, diámetro de 30 mm, longitud de 100 mm), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes para proporcionar el ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-difluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (3.0 mg, 44%) como una película seca. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.91 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.53 - 2.07 (6H, m), 2.71 - 2.87 (4H, m), 2.89 - 3.04 (3H, m), 3.29 (1H, d), 3.57 - 3.67 (1H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 5.54 (1H, s), 5.91 (1H, tt), 6.83 (1H, dd), 6.96 (1H, t), 7.10 - 7.17 (2H, m), 7.21 - 7.24 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 - 7.54 (1H, m). (2 intercambiables no se observaron). *m/z*: ES+ [M+H]+ 518.

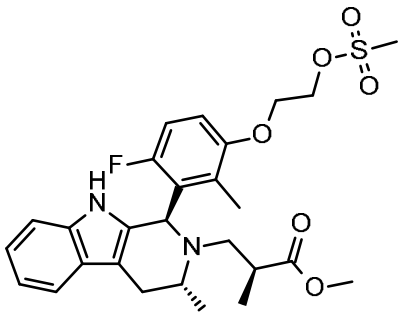
El (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-difluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*TERT*-BUTILDIMETILSILIL)OXI)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



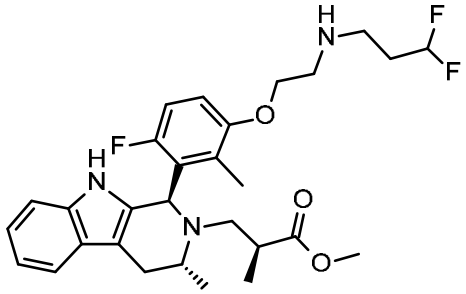
Se añadió precatalizador RockPhos de 3.ª generación (0.018 g, 0.02 mmol) a una suspensión desgasificada de (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.200 g, 0.42 mmol), 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (0.089 g, 0.51 mmol) y carbonato de cesio (0.344 g, 1.06 mmol) en tolueno (3 mL). La reacción se calentó hasta 90 °C durante toda la noche y se permitió que la mezcla de reacción se enfriara. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y DCM (50 mL). La fase orgánica se separó y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano para obtener (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo impuro (0.038 g, 17%). *m/z*: ES+ [M+H]+ 569.

(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-FLUORO-2-METIL-3-(2-((METILSULFONIL)OXI)ETOXI)FENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



A una solución de (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.038 g, 0.07 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF, 0.134 mL, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se evaporó para obtener una goma, la cual se disolvió en diclorometano (2 mL) y a esto se le añadió DIPEA (0.035 mL, 0.20 mmol). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (8.0 µL, 0.10 mmol) a esta solución y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL), se lavó con agua y la fase orgánica se evaporó para obtener (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-2-metil-3-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.028 g, 0.05 mmol). *m/z*: ES+ [M+H]+ 569.

(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-DIFLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO

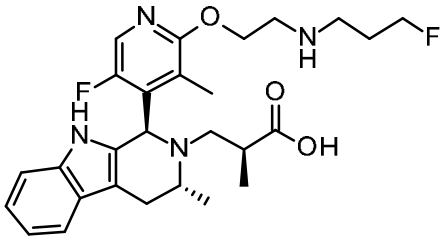


Se calentaron clorhidrato de 3,3-difluoro-1-aminopropano (8 mg, 0.06 mmol), (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-2-metil-3-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.028 g, 0.05 mmol), carbonato de potasio (0.036 g, 0.26 mmol) y yoduro de sodio (0.016 g, 0.11 mmol) en acetonitrilo (0.5 mL) hasta 85 °C con irradiación de microondas durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (5 mL) y DCM (5 mL) y se

evaporó la fase orgánica. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano para proporcionar (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-difluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (7.0 mg, 25%) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.87 (3H, d), 1.11 (3H, d), 1.88 (3H, s), 1.93 - 2.04 (2H, m), 2.21 (1H, h), 2.40 (1H, dd), 2.68 (1H, d), 2.82 (2H, t), 2.91 - 3.03 (3H, m), 3.10 (1H, ddd), 3.50 - 3.58 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.90-4.00 (2H, m), 5.34 (1H, s), 5.90 (1H, tt), 6.80 (1H, dd), 6.91 (1H, t), 7.03 - 7.13 (2H, m), 7.15 - 7.22 (1H, m), 7.42 - 7.54 (1H, m). (2 intercambiables no se observaron). *m/z*: ES+ [M+H]+ 532.

EJEMPLO 126

ÁCIDO (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se añadió (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (212 mg, 0.96 mmol) en tolueno (3.20 mL) a un matraz que contenía (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (275 mg, 0.64 mmol), carbonato de cesio (416 mg, 1.28 mmol) y precatalizador Rockphos de 3.ª generación (29.0 mg, 0.03 mmol). La reacción se desgasificó y a continuación se calentó hasta 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con DCM (20 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron. El producto crudo se disolvió en THF (2.5 mL) y MeOH (2.5 mL), a continuación se añadió una solución de NaOH 2 N (2.5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL), y se ajustó el pH hasta ~5 mediante la adición de una solución de HCl 2 N. Las fases se separaron y a continuación la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 25 a un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (350 mg), el cual estaba impuro. El residuo se disolvió en ácido fórmico (2 mL) y se calentó hasta 40 ºC durante 1 hora. Los componentes volátiles se evaporaron, a continuación el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (65.0 mg, 20%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.96 (3H, d), 1.19 (3H, d), 1.87 (3H, s), 1.90 - 2.05 (3H, m), 2.68 - 2.79 (2H, m), 2.88 (1H, dd), 3.04 (2H, t), 3.19 (1H, d), 3.24 (2H, s), 3.61 (1H, d), 4.44 (2H, dt), 4.52 (1H, t), 4.57 - 4.69 (1H, m), 5.40 (1H, s), 7.07 - 7.17 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.44 - 7.55 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.34 (1H, s). (1 x intercambiable no se observó). *m/z*: ES+ [M+H]+ 501.

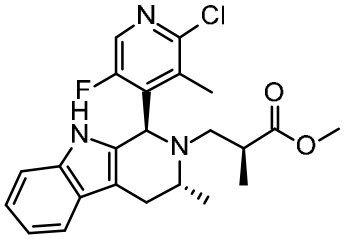
El (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

2-CLORO-5-FLUORO-3-METILISONICOTINALDEHÍDO

Se añadió una solución de LDA (2 M, 3.85 mL, 7.70 mmol) a una solución enfriada de 2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridina (1.02 g, 7.00 mmol) en THF (22.9 mL) a -78 °C. La reacción se agitó durante 30 min, a continuación se añadió formiato de metilo (1.30 mL, 21.0 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos más. La reacción se desactivó mediante la adición de una solución de HCl 1 N (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución

de un 0 a un 20% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-3-metilisonicotinaldehído (754 mg, 62%) como un líquido de color pajizo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 2.65 (3H, s), 8.33 (1H, s), 10.51 (1H, s).

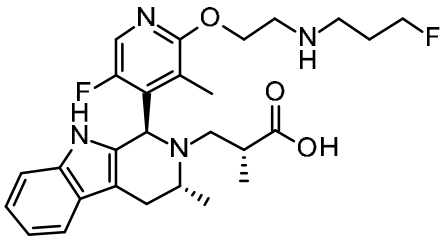
(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-CLORO-5-FLUORO-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Se calentaron (*S*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (439 mg, 1.60 mmol) y 2-cloro-5-fluoro-3-metilisonicotinaldehído (292 mg, 1.68 mmol) en tolueno (7.20 mL) / ácido acético (0.80 mL) hasta 90 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). Las fases se separaron, a continuación la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 30% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (283 mg, 41%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.91 (3H, d), 1.11 (3H, d), 2.10 (3H, s), 2.27 (2H, ddd), 2.72 (1H, d), 3.02 (1H, dd), 3.11 (1H, ddd), 3.53 - 3.60 (1H, m), 3.65 (3H, s), 5.37 (1H, s), 7.09 - 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd), 7.30 (1H, s), 7.51 (1H, d), 8.20 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

EJEMPLO 127

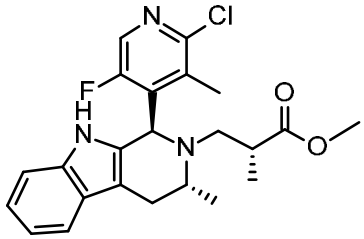
ÁCIDO (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se agitó el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (450 mg, 0.75 mmol) en ácido fórmico (4.0 mL) a 40 °C durante 1 hora. Se evaporaron los componentes volátiles y a continuación se purificó el producto crudo mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, diámetro de 19 mm, longitud de 100 mm), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (302 mg, 81%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.01 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.85 (3H, s), 1.87 - 1.98 (2H, m), 2.45 - 2.52 (1H, m), 2.57 (1H, ddd), 2.63 (1H, dd), 2.75 (1H, d), 2.81 (2H, t), 2.89 (1H, ddd), 3.12 (1H, ddd), 3.17 (1H, ddd), 3.73 (1H, c), 4.23 (1H, ddd), 4.40 (1H, t), 4.50 (1H, t), 4.69 (1H, ddd), 5.25 (1H, s), 7.01 - 7.16 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.86 (1H, s). (2 x intercambiables no se observaron); *m/z*: ES+ [M+H]+ 501.

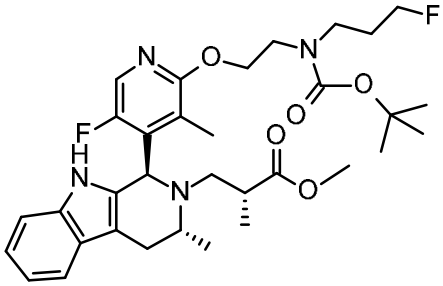
El ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-CLORO-5-FLUORO-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



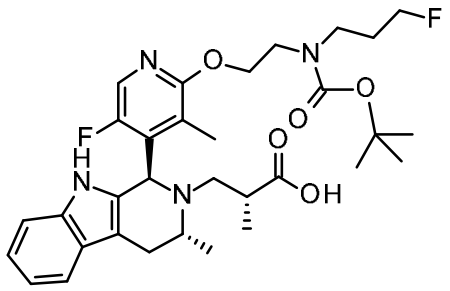
Se calentaron (*R*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (741 mg, 2.7 mmol) y 2-cloro-5-fluoro-3-metilisonicotinaldehído (492 mg, 2.84 mmol) en tolueno (9.72 mL) / ácido acético (1.08 mL) hasta 90 °C durante 6 horas. Después de enfriar, se evaporó la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en DCM (25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 30% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (950 mg, 82%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.04 (3H, d), 1.09 (3H, d), 2.01 (3H, s), 2.46 - 2.57 (1H, m), 2.62 - 2.70 (2H, m), 2.75 (1H, d), 3.11 (1H, ddd), 3.53 (3H, s), 3.68 - 3.78 (1H, m), 5.30 (1H, s), 7.08 - 7.18 (2H, m), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.46 - 7.52 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.15 (1H, s); *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*TERT*-BUTOXICARBONIL)(3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-5-FLUORO-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Se añadió (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (581 mg, 2.63 mmol) a una suspensión de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (752 mg, 1.75 mmol), carbonato de cesio (1.42 mg, 4.38 mmol) y precatalizador Rockphos de 3.ª generación (74.7 mg, 0.09 mmol) en tolueno desgasificado (8.75 mL). La reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 4 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con DCM (25 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (571 mg, 53%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.04 (3H, d), 1.08 (3H, d), 1.42 (9H, d), 1.82 (3H, s), 1.84 – 2.00 (2H, m), 2.50 - 2.60 (1H, m), 2.60 - 2.77 (3H, m), 3.10 (1H, ddd), 3.30 - 3.41 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.53 - 3.61 (2H, m), 3.65 - 3.73 (1H, m), 4.31 - 4.44 (3H, m), 4.46 (1H, t), 5.22 (1H, s), 7.10 (2H, dct), 7.20 (1H, dd), 7.27 - 7.40 (1H, m), 7.49 (1H, dd), 7.88 (1H, s); *m/z*: ES+ [M+H]+ 615.

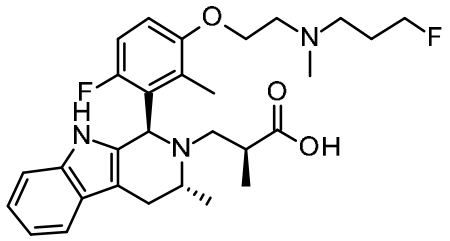
ÁCIDO (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((TERT-BUTOXICARBONIL)(3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-5-FLUORO-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se añadió una solución de NaOH 2 N (2.68 mL, 5.37 mmol) a una solución de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (550 mg, 0.89 mmol) en THF (3.1 mL) / MeOH (3.1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se diluyó con EtOAc (25 mL) y agua (25 mL). El pH se ajustó hasta ~5 mediante la adición de una solución de HCl 2 N y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con EtOAc. Se evaporó el filtrado para proporcionar el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (492 mg, 92%) como un sólido beige. *m/z*: ES+ [M+H]+ 601.

EJEMPLO 143

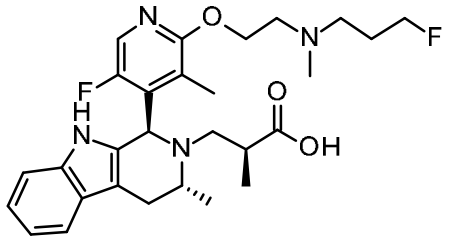
ÁCIDO (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-FLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se añadió yodometano (6.85 µL, 0.11 mmol) a una solución de ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (50 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (51.9 µL, 0.30 mmol) en acetonitrilo (0.95 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los componentes volátiles y a continuación se purificó el producto crudo mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, diámetro de 19 mm, longitud de 100 mm), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (14.4 mg, 28%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.90 (3H, d), 1.27 (3H, d), 1.70 - 1.90 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.57 (2H, t), 2.67 - 2.77 (1H, m), 2.77 – 2.82 (4H, m), 2.96 (1H, dd), 3.29 (1H, d), 3.55 - 3.68 (1H, m), 4.00 (2H, t), 4.42 (1H, t), 4.51 (1H, t), 5.55 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.95 (1H, t), 7.13 (2H, dtd), 7.22 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.48 - 7.58 (1H, m). (1 x intercambiable no se observó). *m/z*: ES+ [M+H]+ 514.

EJEMPLO 145

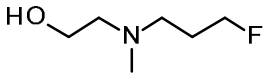
ÁCIDO (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se calentaron (*S*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (151 mg, 0.55 mmol) y 5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilisonicotinaldehído (300 mg, 50% p, 0.55 mmol) en tolueno (2.50 mL) / ácido acético (0.278 mL) hasta 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 100% de EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar una goma amarilla (300 mg). El residuo se disolvió en THF (2 mL) y metanol (2 mL), a continuación se añadió una solución de NaOH 2 N (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). El pH se ajustó hasta ~5 mediante la adición de una solución de HCl 2 N, a continuación se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (98 mg, 35%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.99 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.77 - 1.86 (2H, m), 1.87 (3H, d), 2.32 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.72 - 2.90 (6H, m), 3.21 (1H, d), 3.54 - 3.64 (1H, m), 4.36 (1H, ddd), 4.40 (1H, t), 4.43 - 4.48 (1H, m), 4.50 (1H, t), 5.43 (1H, s), 7.14 (2H, dtd), 7.24 (1H, d), 7.52 (2H, d), 7.90 (1H, s). (1 x intercambiable no se observó). *m/z*: ES+ [M+H]+ 515.

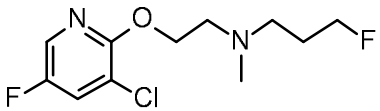
El 5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilisonicotinaldehído utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación:

2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETAN-1-OL



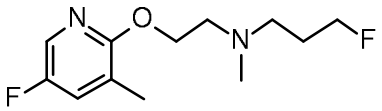
Se añadió 1-fluoro-3-yodopropano (5.64 g, 30.0 mmol) a una suspensión de 2-(metilamino)etan-1-ol (2.65 mL, 33.0 mmol) y carbonato de potasio (8.28 g, 60.0 mmol) en acetonitrilo (88 mL). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 horas, a continuación se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los componentes volátiles se evaporaron y a continuación el residuo se repartió entre EtOAc (80 mL) y agua (80 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etan-1-ol (3.95 g, 97%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.88 (2H, ddd), 2.27 (3H, s), 2.51 - 2.62 (4H, m), 3.55 - 3.65 (2H, m), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t).

***N*-(2-((3-CLORO-5-FLUOROPIRIDIN-2-IL)OXI)ETIL)-3-FLUORO-*N*-METILPROPAN-1-AMINA**



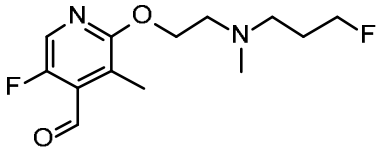
Se añadió hidruro de sodio (0.308 g, 7.69 mmol) a una solución de 2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etan-1-ol (1.040 g, 7.69 mmol) en THF (26.8 mL). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 3-cloro-2,5-difluoropiridina (1.00 g, 6.69 mmol) y se siguió agitando durante 1 hora. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-(2-((3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi)etil)-3-fluoro-*N*-metilpropan-1-amina (1.630 g, 92%) como un líquido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.81 - 1.95 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.57 - 2.64 (2H, m), 2.83 (2H, t), 4.44 (2H, t), 4.47 (1H, t), 4.57 (1H, t), 7.46 (1H, dd), 7.90 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 265.

3-FLUORO-*N*-(2-((5-FLUORO-3-METILPIRIDIN-2-IL)OXI)ETIL)-*N*-METILPROPAN-1-AMINA



Se añadieron el precatalizador XPhos de 2.ª generación (0.122 g, 0.16 mmol) y carbonato de potasio (1.720 g, 12.47 mmol) a una solución de *N*-(2-((3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi)etil)-3-fluoro-*N*-metilpropan-1-amina (1.65 g, 6.23 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0.436 mL, 3.12 mmol) en 1,4-dioxano (25.6 mL) / agua (5.1 mL). La reacción se desgasificó y se calentó hasta 90 °C durante 6 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 20 a un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-fluoro-*N*-(2-((5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi)etil)-*N*-metilpropan-1-amina (1.50 g, 99%) como un líquido de color marrón claro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.82 - 1.94 (2H, m), 2.19 (3H, t), 2.35 (3H, s), 2.58 - 2.63 (2H, m), 2.81 (2H, t), 4.38 (2H, t), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 7.15 - 7.19 (1H, m), 7.78 - 7.82 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 245.

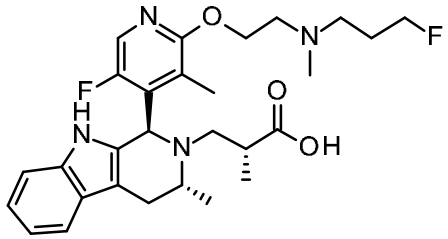
5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILISONICOTINALDEHÍDO



Se añadió una solución de LDA (2 M, 3.84 mL, 7.68 mmol) a un matraz secado en el horno que contenía 3-fluoro-*N*-(2-((5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi)etil)-*N*-metilpropan-1-amina (1.5 g, 6.14 mmol) en THF (20.0 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos, a continuación se añadió formiato de metilo (0.946 mL, 15.4 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos más. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 25 a un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilisonicotinaldehído como un líquido de color amarillo pálido, el cual estaba contaminado con material de partida que no había reaccionado con una proporción de 1:1. *m/z*: ES+ [M+H]+ 273.

EJEMPLO 152

ÁCIDO (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO

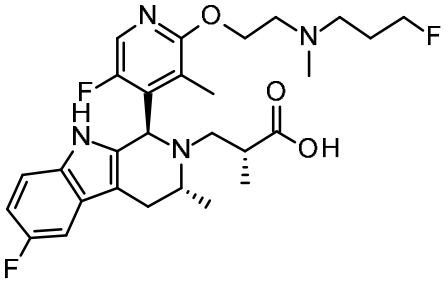


Se añadió una solución de formaldehído (al 37% vol, 0.021 mL, 0.29 mmol) a una solución de ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (90 mg, 0.18 mmol) en DCM (1.5 mL). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió triacetoxihidroborato de sodio (61.0 mg, 0.29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (63.0 mg, 68%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.03 (3H, d), 1.13 (3H, d), 1.70 - 1.96 (5H, m),

2.32 (3H, s), 2.46 - 2.55 (1H, m), 2.55 - 2.60 (1H, m), 2.60 - 2.65 (2H, m), 2.68 (2H, dt), 2.77 (1H, d), 2.96 (1H, ddd), 3.12 - 3.24 (1H, m), 3.64 - 3.79 (1H, m), 4.25 (1H, ddd), 4.37 (1H, t), 4.47 (1H, t), 4.64 (1H, dt), 5.25 (1H, s), 7.02 - 7.17 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.58 (1H, s), 7.86 (1H, s), 9.62 (1H, s); *m/z*: ES+ [M+H]+ 515.

EJEMPLO 155

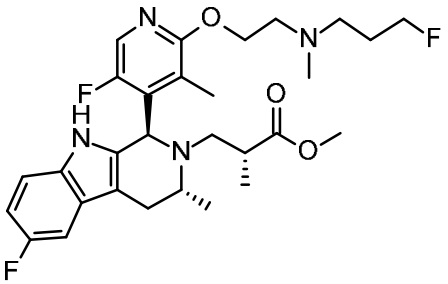
ÁCIDO (2*R*)-3-[(1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-[5-FLUORO-2-[2-[3-FLUOROPROPIL(METIL)AMINO]ETOXI]-3-METIL-4-PIRIDIL]-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDROPIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL]-2-METILPROPANOICO



Se añadió una solución de hidróxido de sodio 2 M (1.17 mL, 2.34 mmol) a una solución agitada de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (426 mg, 0.47 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (2 mL) a 21 °C. La mezcla resultante se agitó a 21 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (5 mL) y AcOH (1 mL) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (cartucho de separación de fases) y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó sucesivamente mediante HPLC preparativa (Puriflash C18 , sílice de 15 µ, 35 g), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes, y a continuación HPLC preparativa (columna Waters CSH C18 OBD, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido (2*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (45.0 mg, 18%) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO, 27 °C) 0.94 (3H, d), 1.01 (3H, d), 1.69 - 1.86 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.40 - 2.49 (4H, m), 2.56 - 2.71 (5H, m), 2.95 (1H, dd), 3.59 - 3.70 (1H, m), 4.25 - 4.31 (2H, m), 4.43 (2H, dt), 5.13 (1H, s), 6.83 (1H, td), 7.12 - 7.20 (2H, m), 8.00 (1H, s), 10.49 (1H, s); *m/z*: ES+ [M+H]+ 533.

A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo.

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO

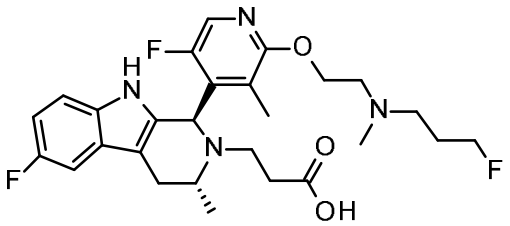


Una solución de (*R*)-3-(((*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (200 mg, 0.68 mmol) y 5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilisonicotinaldehído (484 mg, 0.89 mmol) en tolueno (3 mL) y ácido acético (0.33 mL) se calentó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía flash en sílice, eluyendo con EtOAc. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-(2-((3-

fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (426 mg, >100%) como una goma amarilla. Se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

EJEMPLO 156

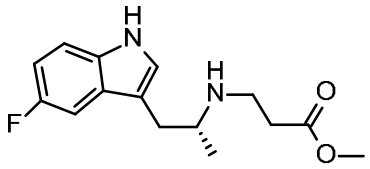
PREPARACIÓN DEL ÁCIDO 3-((1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)PROPANOICO



Se añadió una solución de NaOH 2 N (0.563 mL, 1.13 mmol) a una solución de 3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo (120 mg, 0.23 mmol) en THF (1.0 mL) / MeOH (1.0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). El pH se ajustó hasta ~5 mediante la adición de una solución de HCl 2 N y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 20% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido 3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoico (82 mg, 70%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.88 (3H, s), 1.89 – 1.93 (2H, m), 2.10 - 2.38 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.66 (2H, d), 2.76 (2H, s), 2.81 - 2.93 (2H, m), 2.98 - 3.07 (1H, m), 3.11 (1H, d), 3.63 (1H, s), 4.22 - 4.36 (1H, m), 4.36 - 4.41 (1H, m), 4.47 (1H, s), 4.57 - 4.69 (1H, m), 5.29 (1H, s), 6.83 (1H, t), 7.11 (2H, t), 7.81 (1H, s), 11.71 (1H, s). (1 x intercambiable no se observó). *m/z*: ES+ [M+H]+ 519.

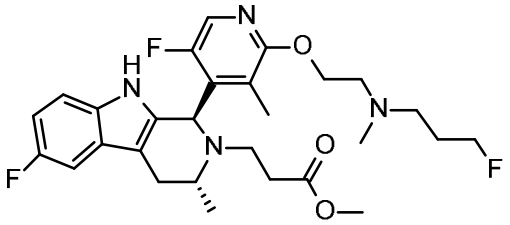
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida 3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo.

(*R*)-3-((1-(5-FLUORO-1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)AMINO)PROPANOATO DE METILO



Se añadió acrilato de metilo (95 µL, 1.05 mmol) a una solución de (*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (192 mg, 1.0 mmol) en MeOH (0.40 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los componentes volátiles, a continuación el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-((1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)propanoato de metilo (270 mg, 97%) como un líquido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.10 (3H, d), 2.36 - 2.53 (2H, m), 2.70 - 2.80 (2H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 2.91 - 3.06 (2H, m), 3.57 (3H, s), 6.93 (1H, td), 7.09 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.25 - 7.30 (1H, m), 8.04 (1H, s). (x intercambiable no se observó). *m/z*: ES+ [M+H]+ 279.

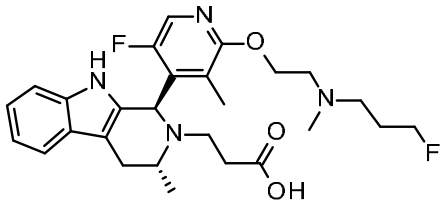
PREPARACIÓN DE 3-((1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)PROPANOATO DE METILO



Se calentaron (*R*)-3-((1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)propanoato de metilo (139 mg, 0.50 mmol) y 5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilisonicotinaldehído (al 65% en peso, 209 mg, 0.50 mmol) hasta 90 °C en tolueno (2.25 mL) / ácido acético (0.25 mL) durante toda la noche. Después de enfriar, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo (134 mg, 50%) como una goma de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.74 - 1.87 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.30 - 2.40 (2H, m), 2.53 (2H, t), 2.64 (1H, d), 2.67 - 2.73 (1H, m), 2.73 - 2.77 (2H, m), 2.91 (1H, dt), 3.08 (1H, ddd), 3.56 (3H, s), 3.59 - 3.67 (1H, m), 4.33 (2H, t), 4.39 (1H, t), 4.49 (1H, t), 5.27 (1H, s), 6.84 (1H, td), 7.09 (1H, dd), 7.12 (1H, dd), 7.51 (1H, s), 7.85 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 533.

EJEMPLO 157

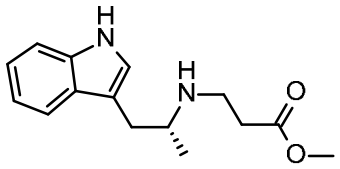
PREPARACIÓN DEL ÁCIDO 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)PROPANOICO



Se añadió una solución de NaOH 2 N (0.729 mL, 1.46 mmol) a una solución de 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo (150 mg, 0.29 mmol) en THF (1.0 mL) / MeOH (1.0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). El pH se ajustó hasta ~5 mediante la adición de una solución de HCl 2 N y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 20% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoico (128 mg, 88%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.14 (3H, d), 1.81 - 1.95 (5H, m), 2.18 (1H, dt), 2.35 (3H, s), 2.43 (1H, ddd), 2.63 - 2.74 (4H, m), 2.77 (1H, d), 2.87 (1H, dt), 3.00 (1H, ddd), 3.19 (1H, ddd), 3.65 (1H, p), 4.26 (1H, ddd), 4.40 (1H, t), 4.49 (1H, t), 4.75 (1H, dt), 5.31 (1H, s), 7.09 - 7.16 (2H, m), 7.23 (1H, dd), 7.43 (1H, s), 7.49 - 7.53 (1H, m), 7.89 (1H, s). (2 x intercambiables no se observaron). *m/z*: ES+ [M+H]+ 501.

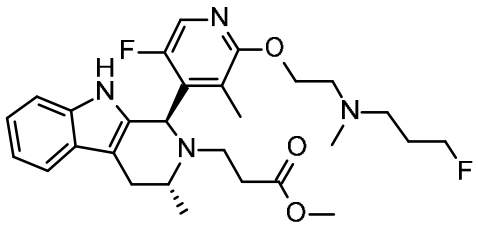
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo.

(*R*)-3-((1-(1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)AMINO)PROPANOATO DE METILO



Se añadió acrilato de metilo (0.284 mL, 3.15 mmol) a una solución de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (523 mg, 3.00 mmol) en MeOH (0.92 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los componentes volátiles, a continuación el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)propanoato de metilo (755 mg, 97%) como un líquido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.12 (3H, d), 2.34 - 2.53 (2H, m), 2.68 - 2.91 (3H, m), 2.96 (1H, dt), 3.04 (1H, h), 3.55 (3H, s), 7.05 (1H, d), 7.11 (1H, ddd), 7.19 (1H, ddd), 7.36 (1H, dt), 7.59 - 7.66 (1H, m), 8.02 (1H, s). (1 x intercambiable no se observó). *m/z*: ES+ [M+H]+ 261.

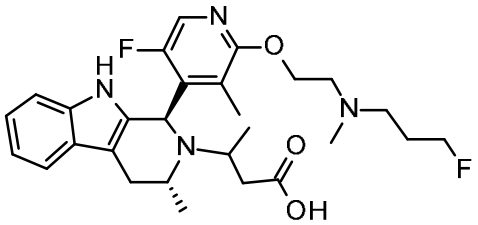
PREPARACIÓN DE 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)PROPANOATO DE METILO



Se calentaron (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)propanoato de metilo (156 mg, 0.60 mmol) y 5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilisonicotinaldehído (al 65% en peso, 251 mg, 0.60 mmol) en tolueno (4.50 mL) / ácido acético (0.50 mL) hasta 90 °C durante toda la noche. Después de enfriar, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo (164 mg, 53%) como una goma beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.72 - 1.86 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.30 - 2.40 (2H, m), 2.53 (2H, t), 2.63 - 2.73 (2H, m), 2.74 (2H, td), 2.92 (1H, dt), 3.11 (1H, ddd), 3.56 (3H, s), 3.59 - 3.67 (1H, m), 4.32 (2H, t), 4.39 (1H, t), 4.48 (1H, t), 5.28 (1H, s), 7.00 - 7.15 (2H, m), 7.15 - 7.21 (1H, m), 7.49 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.84 (1H, s); *m/z*: ES+ [M+H]+ 514.

EJEMPLOS 158 Y 159

PREPARACIÓN DEL ÁCIDO 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-FLUORO-2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)BUTANOICO



Se calentaron 3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)butanoato de etilo (216 mg, 0.75 mmol) y 5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilisonicotinaldehído (314 mg, 0.75 mmol) en tolueno (3.375 mL) / ácido acético (0.375 mL) hasta 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de MeOH en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite de color amarillo pálido (~250 mg), el cual estaba contaminado con material de partida que no había reaccionado. El residuo se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) y a continuación se añadió una solución de NaOH 2 N (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó hasta un pH de 5 mediante la adición de HCl 2 M y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez

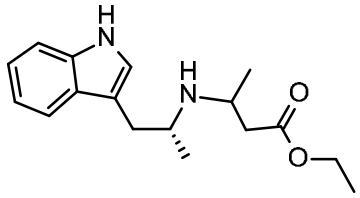
menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar los dos isómeros, el ácido (*3R)*-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)butanoico y el ácido *(3S)*-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)butanoico:

Ejemplo 158; isómero 1: 15.0 mg, 4% (como un sólido incoloro). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.21 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.82 (3H, s), 1.85 - 1.93 (2H, m), 2.26 (1H, dd), 2.33 (3H, s), 2.57 - 2.63 (2H, m), 2.67 (1H, d), 2.73 - 2.82 (2H, m), 2.86 (1H, ddd), 3.12 - 3.19 (2H, m), 3.84 - 3.92 (1H, m), 4.27 - 4.36 (1H, m), 4.39 (1H, t), 4.43 - 4.54 (2H, m), 5.73 (1H, s), 7.01 - 7.16 (2H, m), 7.16 - 7.25 (1H, m), 7.42 - 7.55 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.88 (1H, s). (1 x intercambiable no se observó). *m/z*: ES+ [M+H]+ 515.

Ejemplo 159; isómero 2: 35.0 mg, 9% (como un sólido incoloro). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.17 (3H, d), 1.19 (3H, d), 1.79 - 1.91 (2H, m), 1.92 (3H, s), 2.12 (1H, dd), 2.37 (3H, s), 2.63 - 2.79 (4H, m), 2.81 - 2.91 (2H, m), 3.05 - 3.14 (1H, m), 3.26 (1H, d), 3.83 (1H, dc), 4.32 - 4.41 (3H, m), 4.47 (1H, c), 5.68 (1H, s), 7.10 (2H, tdt), 7.20 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s). (1 x intercambiable no se observó). *m/z*: ES+ [M+H]+ 515.

A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida 3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)butanoato de etilo.

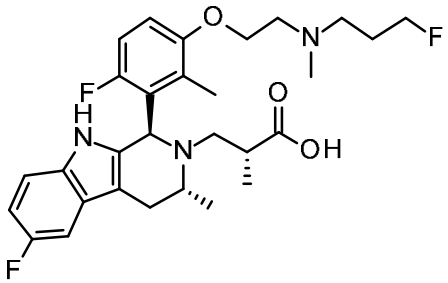
3-(((*R*)-1-(1*H*-INDOL-3-IL)PROPAN-2-IL)AMINO)BUTANOATO DE ETILO



Se agitaron (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (0.871 g, 5 mmol) y (*E*)-but-2-enoato de etilo (0.777 mL, 6.25 mmol) en MeOH (2.50 mL) a 50 °C durante 1 hora, a continuación se calentaron adicionalmente hasta reflujo y se siguieron agitando durante toda la noche. Después de enfriar, se evaporaron los componentes volátiles. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 25 a un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)butanoato de etilo (1.310 g, 91%) como una goma de color amarillo pálido, como una mezcla de diastereoisómeros 1:1. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.99 - 1.27 (9H, m), 2.18 (0.5H, dd), 2.30 (0.5H, dd), 2.41 (1H, ddd), 2.75 (1H, dddd), 2.81 - 2.94 (1H, m), 3.12 (1H, hd), 3.25 (1H, dc), 4.11 (2H, p), 7.04 (1H, dd), 7.11 (1H, ddt), 7.18 (1H, tt), 7.35 (1H, d), 7.52 - 7.70 (1H, m), 8.02 (1H, s). (1 x intercambiable no se observó). *m/z*: ES+ [M+H]+ 289.

EJEMPLO 160

ÁCIDO (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-(6-FLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO

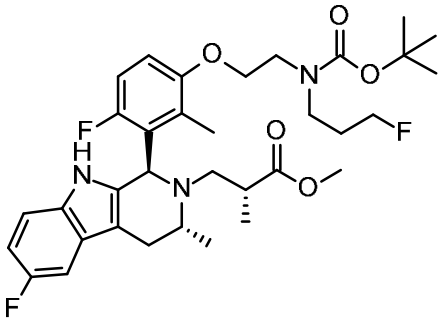


Se añadió hidróxido de sodio 2 M (1 mL, 2.00 mmol) a una solución agitada de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (87 mg, 0.16 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 21 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, a continuación se añadieron agua (5 mL) y AcOH (1 mL) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (4 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (cartucho de separación de fases) y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo como una goma amarilla, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters CSH C18 OBD, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez

menos polares de agua (que contenía un 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a presión reducida, se disolvieron de nuevo en amoniaco 1 M en MeOH (1 mL) y se concentraron a presión reducida para obtener el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (32.0 mg, 38%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO, 27 °C) 0.99 (3H, d), 1.07 (3H, d), 1.72 - 1.95 (5H, m), 2.27 (3H, s), 2.30 - 2.38 (1H, m), 2.51 (2H, t), 2.64 - 2.72 (1H, m), 2.73 (2H, t), 3.02 (1H, dd), 3.23 (3H, s), 3.64 - 3.73 (1H, m), 4.03 (2H, ddt), 4.49 (2H, dt), 5.24 (1H, s), 6.86 (1H, td), 6.97 - 7.14 (2H, m), 7.14 - 7.25 (2H, m), 10.40 (1H, s); *m/z*: ES+ [M+H]+ 532.

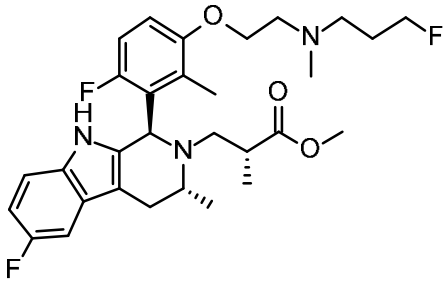
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo.

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*TERT*-BUTOXICARBONIL)(3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-6-FLUORO-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Se añadió el catalizador RockPhos de 3.ª generación (31.2 mg, 0.04 mmol) a una mezcla desgasificada de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (181 mg, 0.37 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (163 mg, 0.74 mmol) y carbonato de cesio (360 mg, 1.11 mmol) en tolueno (2 mL) a 21 °C. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 6 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (25 mL) y agua (25 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (cartucho de separación de fases) y se concentraron para obtener el producto crudo como una goma marrón, que se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 60% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (108 mg, 46%) como una espuma de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.02 (3H, d), 1.09 (3H, d), 1.40 - 1.48 (9H, m), 1.81 (3H, s), 1.84 - 1.94 (2H, m), 2.52 - 2.67 (4H, m), 3.04 - 3.12 (1H, m), 3.35 - 3.46 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.52 - 3.59 (2H, m), 3.64 - 3.72 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.41 (2H, d), 5.26 (1H, s), 6.73 - 6.86 (2H, m), 6.91 (1H, t), 7.04 - 7.13 (2H, m), 7.23 (1H, s); ES+ [M+H]+ 632.

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-(6-FLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO

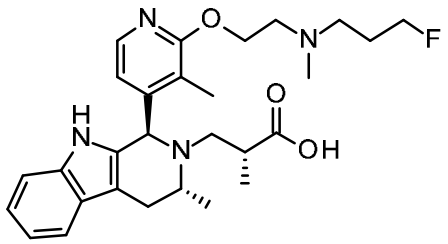


Una solución de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (100 mg, 0.16 mmol) en ácido fórmico (610 µL) se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DCM (25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta obtener ~10 mL de volumen. A esta solución, se le añadió una solución acuosa de

formaldehído al 37% p/p (23.55 µL, 0.24 mmol) seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (51.8 mg, 0.24 mmol). La mezcla resultante se agitó a 21 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso.

EJEMPLO 161

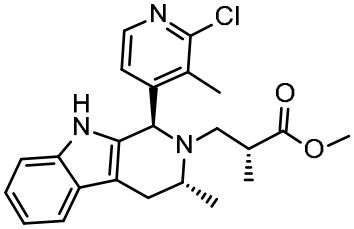
PREPARACIÓN DEL ÁCIDO (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se añadió hidróxido de litio monohidratado (9.0 mg, 0.22 mmol) a una solución de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.011 g, 0.020 mmol) en tetrahidrofurano (0.2 mL), metanol (0.2 mL) y agua (0.2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a continuación se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso (1 N; 0.21 mL, 0.21 mmol). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 70% de MeOH en DCM, para obtener el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (7.6 mg, 71%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.03 (3H, d), 1.05 (3H, d), 1.72 - 1.88 (2H, m), 2.14 - 2.33 (6H, m), 2.55 - 2.63 (5H, m), 2.75 (2H, t a), 2.83 (1H, dd a), 4.29 - 4.40 (2H, m), 4.49 (2H, dt), 4.98 (1H, s a), 6.40 (1H, d a), 6.94 - 6.99 (1H, m), 7.00 - 7.05 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.82 (1H, d a), 10.39 (1H, s a), 11.93 - 12.45 (1H, s a). (Dos hidrógenos no se observaron.) *m/z*: ES+ [M+H]+ 497.

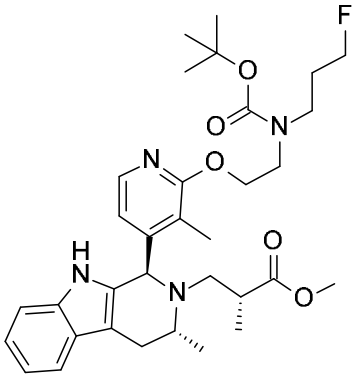
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo.

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-CLORO-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



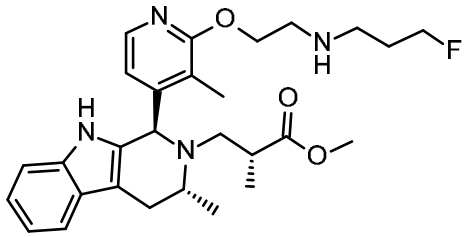
Una mezcla de (*R*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (0.85 g, 3.1 mmol), 2-cloro-3-metilisonicotinaldehído (0.50 g, 3.2 mmol) en tolueno (10 mL) y ácido acético (1.0 mL) se agitó a 90 °C durante 8 horas. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 40% de acetato de etilo en hexanos, para obtener (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.75 g, 59%) como una espuma de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.03 (6H, d), 2.33 (3H, s a), 2.40 - 2.48 (1H, m), 2.56 - 2.80 (3H, m), 2.81 - 2.93 (1H, m), 3.35 - 3.48 (1H, m), 3.52 (3H, s), 4.98 (1H, s), 6.82 - 7.09 (3H, m), 7.13 - 7.30 (1H, m), 7.44 (1H, d), 8.15 (1H, d), 10.34 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 412.

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*TERT*-BUTOXICARBONIL)(3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



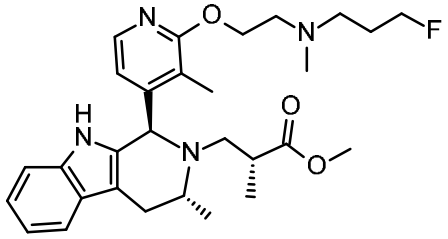
Una mezcla de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.30 g, 0.73 mmol), (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0.209 g, 0.95 mmol), precatalizador RockPhos de 3.ª generación (0.031 g, 0.04 mmol) y carbonato de cesio (0.593 g, 1.82 mmol) se sometió al vacío y se rellenó de nuevo con nitrógeno (3x). Se añadió tolueno (3.5 mL) y la mezcla se sometió de nuevo al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno (2x). La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 24 horas, se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 40% de acetato de etilo en hexanos, para obtener el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante SFC (columna Chialpak IB, 250 mm de longitud, 21.2 mm de diámetro, 5 µm, tasa de flujo de 75 mL/min), eluyendo con un 10% (0.2% de NH_4OH en metanol) en CO_2 durante 10 min, para obtener (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.041 g, 9%) como una espuma de color ámbar pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.97 - 1.10 (6H, m), 1.30 - 1.47 (9H, m), 1.81 - 1.97 (2H, m), 2.19 (3H, s a), 2.54 - 2.66 (3H, m), 2.68 - 2.79 (1H, m a), 2.84 (1H, d a), 3.35 - 3.44 (3H, m), 3.45 - 3.75 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.24 - 4.34 (1H, m), 4.34 - 4.47 (1H, m), 4.46 (2H, dt), 4.93 (1H, s a), 6.45 (1H, s a), 6.93 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.04 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.84 (1H, d a), 10.33 (1H, s a). *m/z*: ES+ [M+H]+ 597.

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Una solución de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.04 g, 0.07 mmol) en ácido fórmico (1 mL, 26.07 mmol) se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de MeOH en DCM, para obtener (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (0.030 g, 90%) como una película transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.97 - 1.10 (6H, m), 1.74 - 1.86 (2H, m), 2.08 - 2.29 (3H, m), 2.57 - 2.64 (2H, m), 2.69 (2H, t), 2.71 - 2.78 (1H, m), 2.85 (1H, dd a), 2.90 (2H, t), 3.39 - 3.47 (1H, m), 3.51 (3H, s), 4.25 - 4.34 (2H, m), 4.50 (2H, dt), 4.91 (1H, s), 6.37 - 6.52 (1H, m), 6.93 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.84 (1H, d a), 10.34 (1H, s). (Dos hidrógenos no se observaron); *m/z*: ES+ [M+H]+ 497.

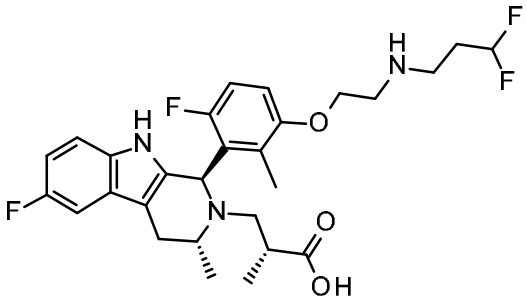
PREPARACIÓN DE (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-3-METILPIRIDIN-4-IL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Una solución de formaldehído en agua (al 37% p; 7.8 µL, 0.10 mmol) se añadió a una solución agitada de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (26 mg, 0.05 mmol) en diclorometano (1 mL). A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (22 mg, 0.10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se trató con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de MeOH en DCM, para obtener (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (14 mg, 52%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.98 - 1.07 (6H, m), 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.18 (3H, s a), 2.28 (3H, s), 2.56 - 2.68 (3H, m), 2.68 - 2.78 (3H, m), 2.85 (1H, dd a), 3.39 - 3.47 (1H, m), 3.51 (3H, s), 4.29 - 4.40 (2H, m), 4.49 (2H, dt), 4.92 (1H, s a), 6.45 (1H, d a), 6.93 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.04 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.84 (1H, d a), 10.32 (1H, s). (Dos hidrógenos no se observaron); *m/z*: ES+ [M+H]+ 511.

EJEMPLO 162

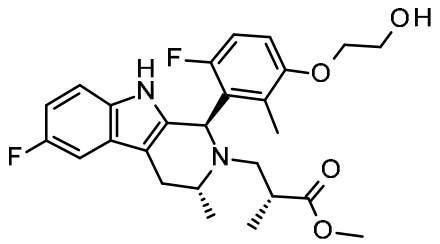
PREPARACIÓN DEL ÁCIDO (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-DIFLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-6-FLUORO-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOICO



Se disolvió (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-difluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (115 mg, 0.21 mmol) en THF (0.8 mL)/MeOH (0.8 mL) y se trató con una solución de hidróxido de litio monohidratado (88 mg, 2.1 mmol) en agua (0.8 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó cuidadosamente con HCl acuoso (1 N) hasta obtener un pH de 7 y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante SFC preparativa (columna Chiralpak IC, 5 µm, diámetro de 21 mm, longitud de 250 mm, tasa de flujo de 75 mL/min), eluyendo con un 20% (0.2% de NH_4OH en MeOH) en CO_2, para proporcionar el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-difluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico (41 mg, 37%) como una película seca de color beige. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.91 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.63 - 2.04 (5H, m), 2.17 - 2.33 (1H, m), 2.51 - 2.57 (2H, m), 2.62 (a 1H, d), 2.67 (2H, t), 2.72 - 2.89 (2H, m), 2.92 - 3.00 (1H, m), 3.53 - 3.70 (1H, m), 3.78 - 3.93 (1H, m), 3.93 - 4.04 (1H, m), 5.16 (1H, s), 6.07 (1H, tt), 6.78 (1H, td), 6.87 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.07 (1H, m), 7.07 - 7.23 (2H, m), 10.34 (1H, s). (Dos hidrógenos no se observaron); *m/z*: ES+ [M+H]+ 536.

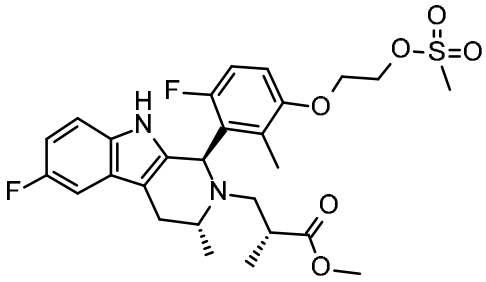
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-difluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo.

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-(6-FLUORO-3-(2-HIDROXIETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



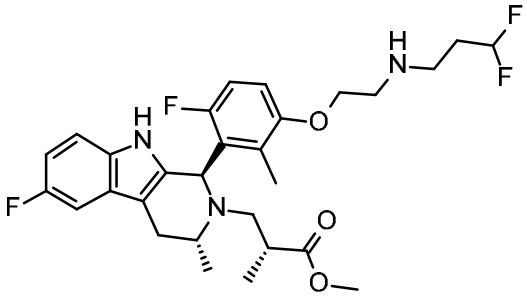
Se suspendieron (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (330 mg, 0.67 mmol), carbonato de cesio (547 mg, 1.68 mmol) y 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (178 mg, 1.01 mmol) en tolueno (3.5 mL). A continuación, el matraz de reacción se sometió al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno (3x), antes de añadir el precatalizador RockPhos de 3.ª generación (30 mg, 0.03 mmol). El matraz de reacción se sometió de nuevo al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno (3x), antes de calentarlo a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (25 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (3.5 mL) y se trató con TBAF (1.0 M en THF; 2 mL). Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 80% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (130 mg, 39%) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.91 (3H, d), 0.98 (3H, d), 1.55 - 1.91 (3H, m), 2.42 - 2.65 (4H, m), 2.85 - 2.98 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.57 - 3.71 (3H, m), 3.77 - 3.99 (2H, m), 4.76 (1H, t), 5.11 (1H, s), 6.72 - 6.83 (1H, m), 6.89 - 7.06 (2H, m), 7.07 - 7.19 (2H, m), 10.33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 473.

PREPARACIÓN DE (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-FLUORO-1-(6-FLUORO-2-METIL-3-(2-((METILSULFONIL)OXI)ETOXI)FENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.022 mL, 0.28 mmol) a una solución de (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (121 mg, 0.26 mmol), DIPEA (0.056 mL, 0.32 mmol) y DCM (2.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-2-metil-3-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo crudo (141 mg, 100%) como una espuma amarilla. *m/z*: ES+ [M+H]+ 551.

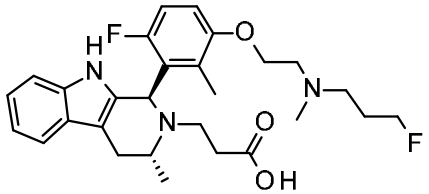
PREPARACIÓN DE (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-DIFLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-6-FLUORO-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)-2-METILPROPANOATO DE METILO



Se suspendieron (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-2-metil-3-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (141 mg, 0.26 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropropan-1-amina (67 mg, 0.51 mmol), carbonato de potasio (106 mg, 0.77 mmol) y yoduro de potasio (42.5 mg, 0.26 mmol) en acetonitrilo (2.5 mL) y se calentaron a 80 °C durante 17 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 20% de MeOH en DCM. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-difluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (119 mg, 85%) como una espuma beige. *m/z*: ES+ [M+H]+ 550.

EJEMPLO 163

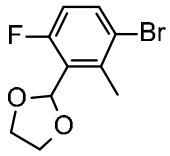
PREPARACIÓN DEL ÁCIDO 3-((1*R*,3*R*)-1-(6-FLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)PROPANOICO



Se añadió una solución de NaOH (0.82 mL, 1.65 mmol) a una solución de 3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo (170 mg, 0.33 mmol) en THF (1.24 mL) / MeOH (1.24 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se neutralizó mediante la adición de una solución de HCl 2 N. Se evaporaron los componentes volátiles y a continuación se purificó el producto crudo mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18 OBD, sílice de 5 µ, diámetro de 30 mm, longitud de 100 mm), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido 3-((1R,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoico (145 mg, 88%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.23 (3H, d), 1.85 (2H, ddt), 1.87 (3H, s), 2.16 (1H, d), 2.32 (3H, s), 2.48 – 2.56 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.66 – 2.88 (3H, m), 2.89 – 2.96 (2H, m), 3.27 (1H, ddd), 3.76 (1H, p), 4.03 (2H, dp), 4.42 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.40 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.94 (1H, t), 7.09 – 7.19 (2H, m), 7.22 (1H, dd), 7.38 (1H, s), 7.51 (1H, dd). (1 x intercambiable no se observó); *m/z*: ES+ [M+H]+ 500.

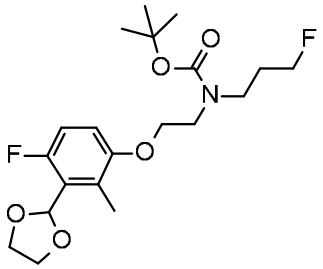
A continuación se describen los procedimientos utilizados para preparar el material de partida 3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo.

2-(3-BROMO-6-FLUORO-2-METILFENIL)-1,3-DIOXOLANO



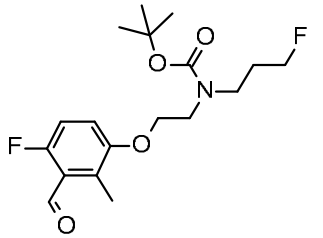
Se añadió 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzaldehído (4.8 g, 22.12 mmol) a etano-1,2-diol (4.12 g, 66.35 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0.381 g, 2.21 mmol) en tolueno (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), a continuación la fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar una goma amarilla, que se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 20% de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1,3-dioxolano (5.00 g, 87%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 2.50 (3H, s), 3.94 – 4.14 (2H, m), 4.10 – 4.30 (2H, m), 6.16 (1H, s), 6.74 – 6.87 (1H, m), 7.47 – 7.58 (1H, m).

(2-(3-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-4-FLUORO-2-METILFENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



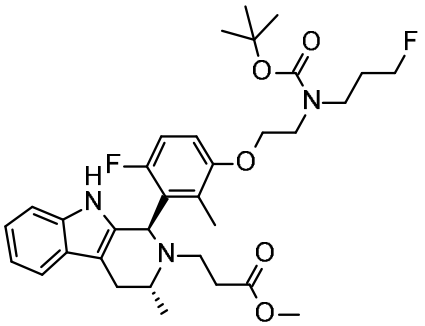
Se añadió (3-fluoropropil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (5.08 g, 23.0 mmol) a 2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1,3-dioxolano (5.00 g, 19.2 mmol), Cs_2CO_3 (18.72 g, 57.45 mmol) y precatalizador rockphos de 3.ª generación (0.801 g, 0.96 mmol) en tolueno (12 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, a continuación la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 20 mL), agua (20 mL) y cloruro de sodio acoso saturado (20 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash C18 flash, gradiente de elución de un 0 a un 80% de MeCN en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-2-metilfenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (4.80 g, 62%) como una goma amarilla. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.45 (9H, s), 1.85 – 2.11 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.46 (2H, t), 3.57 – 3.64 (2H, m), 3.94 – 4.09 (4H, m), 4.17 – 4.29 (2H, m), 4.40 (1H, t), 4.55 (1H, t), 6.15 (1H, s), 6.70 – 6.90 (2H, m). m/z (ES+), [M-tBu]+ = 346.

(2-(4-FLUORO-3-FORMIL-2-METILFENOXI)ETIL)(3-FLUOROPROPIL)CARBAMATO DE *TERT*-BUTILO



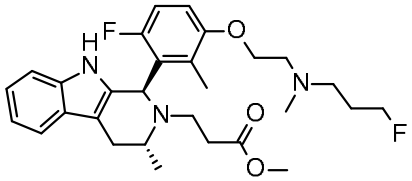
Se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (0.244 g, 1.42 mmol) a (2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-2-metilfenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (5.70 g, 14.2 mmol) en acetona (80 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), a continuación la fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar una goma amarilla, que se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 20% de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (2-(4-fluoro-3-formil-2-metilfenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (3.40 g, 67%) como una goma amarilla, que solidificó al dejarla reposar. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.47 (9H, s), 1.86 – 2.10 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.48 (2H, t), 3.60 – 3.74 (2H, m), 3.99 – 4.15 (2H, m), 4.44 (1H, t), 4.55 (1H, t), 6.81 – 7.16 (2H, m), 10.51 (1H, s). m/z (ES+), [M-Boc] = 258.

3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*TERT*-BUTOXICARBONIL)(3-FLUOROPROPIL)AMINO)ETOXI)-6-FLUORO-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)PROPANOATO DE METILO



Se calentaron (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)amino)propanoato de metilo (260 mg, 1.0 mmol) y (2-(4-fluoro-3-formil-2-metilfenoxi)etil)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (357 mg, 1.00 mmol) en tolueno (3.60 mL) / ácido acético (0.40 mL) hasta 100 °C durante 6 horas. Después de enfriar, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acoso saturado (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo (301 mg, 50%) como un sólido beige. *m/z*: ES+ [M+H]+ 600.

3-((1*R*,3*R*)-1-(6-FLUORO-3-(2-((3-FLUOROPROPIL)(METIL)AMINO)ETOXI)-2-METILFENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2*H*-PIRIDO[3,4-*B*]INDOL-2-IL)PROPANOATO DE METILO

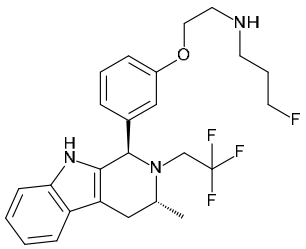
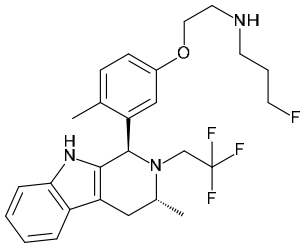
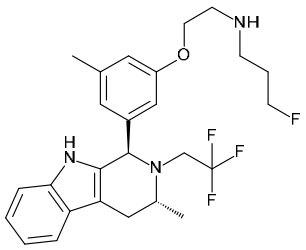


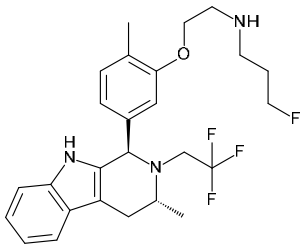
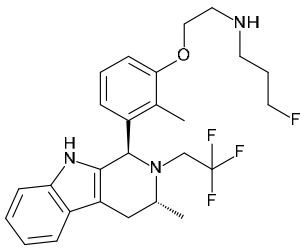
Se agitó 3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)(3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo (280 mg, 0.47 mmol) en ácido fórmico (2.33 mL) a 40 °C durante 1 hora. Se evaporaron los componentes volátiles, a continuación el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron hasta obtener un volumen de ~10 mL. A esta solución, se le añadió una solución de formaldehído al 37% (71.9 mg, 0.70 mmol), seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg, 0.70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18 ODB, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoato de metilo (180 mg, 75%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.00 (3H, d), 1.72 (2H, ddd), 1.78 (3H, s), 2.11 – 2.19 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.44 (2H, t), 2.59 (1H, d), 2.61 - 2.68 (3H, m), 2.79 (1H, dt), 3.02 (1H, ddd), 3.44 (3H, s), 3.49 – 3.56 (1H, m), 3.87 (2H, tt), 4.30 (1H, t), 4.39 (1H, t), 5.24 (1H, s), 6.68 (1H, dd), 6.80 (1H, t), 6.91 – 7.00 (2H, m), 7.00 – 7.07 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.38 (1H, dd). *m/z*: ES+ [M+H]+ 514.

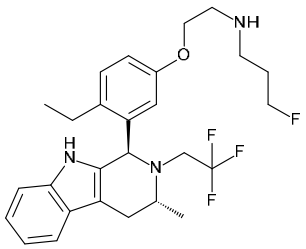
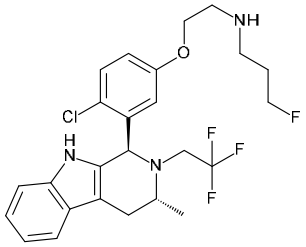
Los Ejemplos 16-56, 58-116, 118-120, 122-123, 125, 128-142, 144, 146-151 y 153-154 (Tabla G a continuación) se prepararon utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.

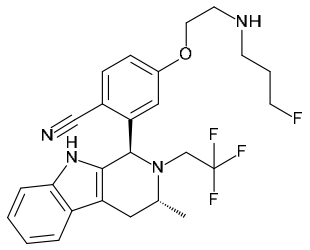
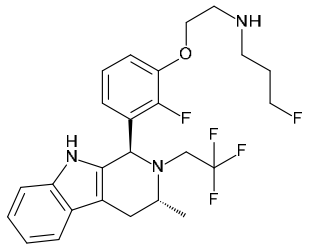
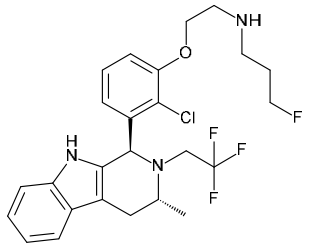
Tabla G

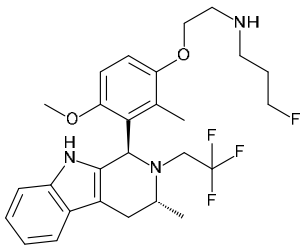
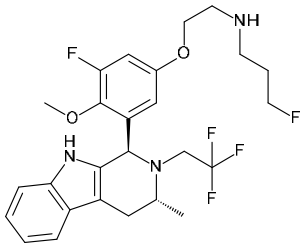
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN	LCMS [M+H]+

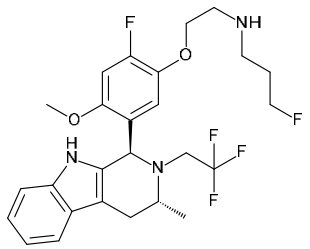
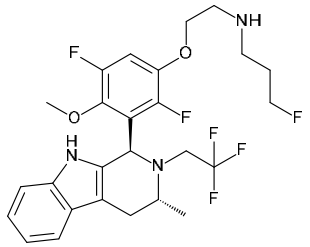
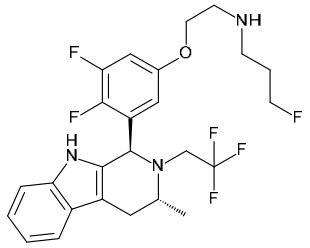
16		3-fluoro-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.11 (3H, d), 1.59 - 1.92 (3H, m), 2.54 - 2.71 (4H, m), 2.82 (2H, t a), 2.91 - 3.05 (1H, m), 3.07 - 3.20 (1H, m), 3.57 (1H, dc), 3.94 (2H, t a), 4.47 (2H, dt), 4.97 (1H, s), 6.74 (1H, s a), 6.79 - 6.89 (2H, m), 6.95 - 7.02 (1H, m), 7.04 - 7.11 (1H, m), 7.25 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.45 (1H, d), 10.83 (1H, s).	464
17		3-fluoro-*N*-(2-(4-metil-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.07 (3H, d), 1.52 - 1.83 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.52 - 2.59 (2H, m), 2.63 (1H, dd a), 2.69 - 2.83 (3H, m), 2.99 (1H, dc), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.47 (1H, dc), 3.82 (2H, t), 4.43 (2H, dt), 5.09 (1H, s), 6.22 (1H, s a), 6.78 (1H, dd), 6.95 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.22 - 7.29 (1H, m), 7.45 (1H, d), 10.57 (1H, s).	478
18		3-fluoro-*N*-(2-(3-metil-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.11 (3H, d), 1.64 - 1.88 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.81 (2H, t), 2.89 - 3.06 (1H, m), 3.07 - 3.23 (1H, m), 3.55 (1H, dc), 3.92 (2H, t), 4.47	478

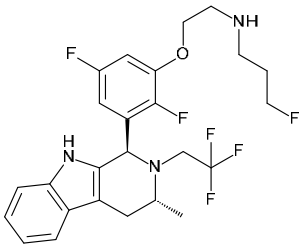
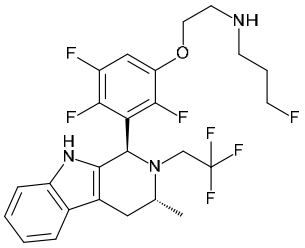
			(2H, dt), 4.92 (1H, s), 6.54 - 6.60 (1H, m), 6.60 - 6.64 (1H, m), 6.66 - 6.71 (1H, m), 6.95 - 7.02 (1H, m), 7.03 - 7.11 (1H, m), 7.27 - 7.33 (1H, m), 7.44 (1H, d), 10.80 (1H, s).	
19		3-fluoro-*N*-(2-(2-metil-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.11 (3H, d), 1.61 - 1.90 (3H, m), 2.13 (3H, s), 2.55 - 2.72 (4H, m), 2.86 (2H, t), 2.92 - 3.07 (1H, m), 3.09 - 3.24 (1H, m), 3.54 (1H, dc), 3.90 (2H, t), 4.49 (2H, dt), 4.95 (1H, s), 6.63 (1H, d), 6.91 (1H, s), 6.94 - 7.01 (1H, m), 7.02 - 7.10 (2H, m), 7.29 (1H, d), 7.44 (1H, d), 10.77 (1H, s).	478
20		3-fluoro-*N*-(2-(2-metil-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.07 (3H, d), 1.65 - 1.96 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.56 - 2.86 (4H, m), 2.91 (2H, t), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.37 - 3.57 (1H, m), 4.00 (2H, t), 4.52 (2H, dt), 5.15 (1H, s), 6.29 (1H, d a), 6.90(1H, d), 6.94 - 7.09 (3H, m), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.44 (1H, d), 10.53 (1H, s).	478

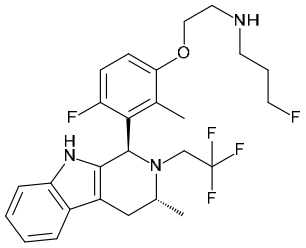
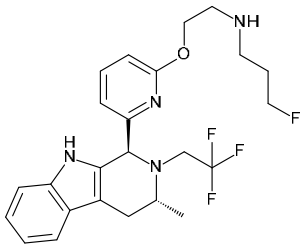
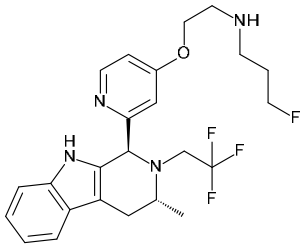
21		*N*-(2-(4-etil-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.07 (3H, d), 1.15 (3H, t), 1.61 - 1.78 (3H, m), 2.52 - 2.56 (2H, m), 2.63 - 2.85 (6H, m), 2.90 - 3.10 (1H, m), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.39 - 3.58 (1H, m), 3.81 (2H, t), 4.42 (2H, dt), 5.16 (1H, s), 6.14 (1H, s a), 6.84 (1H, dd), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.46 (1H, d), 10.61 (1H, s).	492
22		*N*-(2-(4-cloro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.60 - 1.77 (3H, m), 2.58 - 2.77 (3H, m), 2.83 (1H, dd), 2.92 - 3.10 (1H, m), 3.31 - 3.41 (1H, m), 3.51 (1H, d ac), 3.83 (2H, t), 4.41 (2H, dt), 5.32 (1H, s), 6.30 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.96 - 7.03 (1H, m), 7.03 - 7.09 (1H, m), 7.21 - 7.29 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.47 (1H, d), 10.62 (1H, s). (Dos multipletes de hidrógenos quedaron ocultados por el DMSO).	498

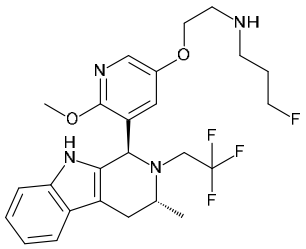
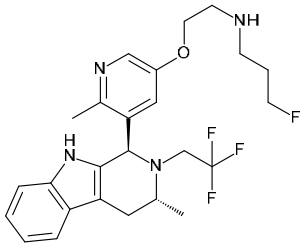
23		4-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)benzonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d4, 27 °C) 1.08 (3H, d), 1.59 - 1.91 (2H, m), 2.51 - 2.70 (3H, m), 2.81 (2H, t), 2.80 - 2.96 (1H, m), 3.04 (1H, dd), 3.27 - 3.38 (1H, m oculto), 3.40 - 3.52 (1H, m), 3.95 (2H, t), 4.35 (2H, dt), 5.11 (1H, s), 6.79 (1H, d), 6.85 - 7.00 (3H, m), 7.08 - 7.16 (1H, m), 7.27 - 7.42 (1H, m), 7.60 (1H, d). (2 intercambiables no se observaron).	489
24		3-fluoro-*N*-(2-(2-fluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.66 - 1.95 (3H, m), 2.55 - 2.80 (4H, m), 2.92 (2H, t), 2.91 - 3.01 (1H, m), 3.17 - 3.32 (1H, m), 3.53 (1H, dc), 4.09 (2H, t), 4.52 (2H, dt), 5.32 (1H, s), 6.18 - 6.26 (1H, m), 6.89 - 7.17 (4H, m), 7.20 - 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, d), 10.69 (1H, s).	482
25		*N*-(2-(2-cloro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.67 - 1.96 (3H, m), 2.64 (1H, d), 2.72 (2H, t), 2.83 (1H, dd a), 2.90 - 3.08 (3H, m), 3.33 - 3.42 (1H, m), 3.51 (1H, dc), 4.02 - 4.19 (2H, m), 4.53 (2H, dt), 5.41 (1H, s), 6.40 (1H, dd), 6.94 - 7.17 (4H,	498

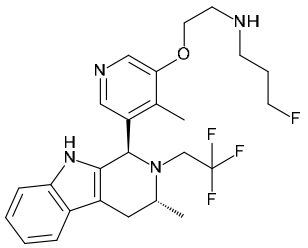
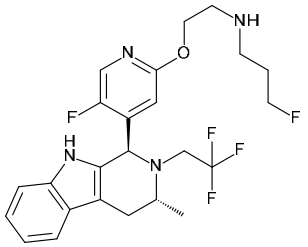
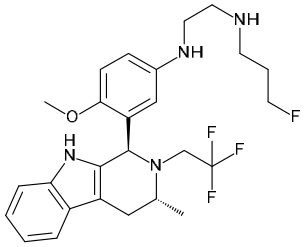
			m), 7.20 - 7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d), 10.59 (1H, s).	
26		3-fluoro-*N*-(2-(4-metoxi-2-metil-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.17 (3H, d), 1.78 – 1.84 (1H, m), 1.86 – 1.89 (4H, m), 2.70 (1H, d), 2.76 (2H, t), 2.84 – 2.99 (3H, m), 3.12 (1H, dt), 3.24 (1H, ddd), 3.66 – 3.74 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.92 – 4.01 (2H, m), 4.44 (1H, t), 4.53 (1H, t), 5.73 (1H, s), 6.76 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.05 – 7.11 (2H, m), 7.15 – 7.19 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.48 (1H, dt). (1 intercambiable no se observó).	508
27		3-fluoro-*N*-(2-(3-fluoro-4-metoxi-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.11 (3H, d), 1.55 - 1.81 (3H, m), 2.56 - 2.82 (4H, m), 2.86 - 3.08 (1H, m), 3.35 - 3.25 (1H, m), 3.51 (1H, dc), 3.80 (2H, t), 3.87 (3H, s), 4.41 (2H, dt), 5.32 (1H, s), 5.90 (1H, dd), 6.91 (1H, dd), 6.96 - 7.03 (1H, m), 7.03 - 7.10 (1H, m), 7.23 - 7.29 (1H, m), 7.46 (1H, d), 10.64 (1H, s). (Dos multipletes de hidrógenos quedaron ocultados por el DMSO).	512

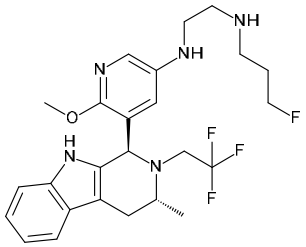
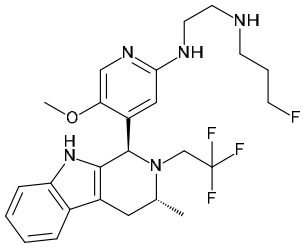
28		3-fluoro-*N*-(2-(2-fluoro-4-metoxi-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.51 - 1.78 (3H, m), 2.41 - 2.48 (2H, m), 2.54 - 2.69 (3H, m), 2.77 - 3.05 (2H, m), 3.33 - 3.55 (2H, m), 3.63 - 3.81 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.39 (2H, dt), 5.32 (1H, s), 6.44 (1H, d), 6.92 - 7.00 (1H, m), 7.00 - 7.06 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.19 - 7.26 (1H, m), 7.44 (1H, d), 10.47 (1H, s).	512
29		*N*-(2-(2,5-difluoro-4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.84 (2H, dddd), 2.64 (1H, ddd), 2.76 (2H, t), 2.95 (2H, dd), 2.97 - 3.05 (1H, m), 3.11 (1H, ddd), 3.25 (1H, dc), 3.60 - 3.68 (1H, m), 3.69 (3H, d), 4.01 (2H, td), 4.44 (1H, t), 4.54 (1H, t), 5.40 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 7.05 - 7.14 (2H, m), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.49 - 7.52 (1H, m), 7.63 (1H, s). (1 intercambiable no se observó)	530
30		*N*-(2-(3,4-difluoro-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.17 (3H, d), 1.82 (2H, dddd), 2.58 (1H, ddd), 2.72 (2H, t), 2.87 (2H, t), 2.88 - 3.01 (2H, m), 3.25 (1H, dd), 3.42 - 3.53 (1H, m), 3.83 (2H, t), 4.41 (1H, t),	500

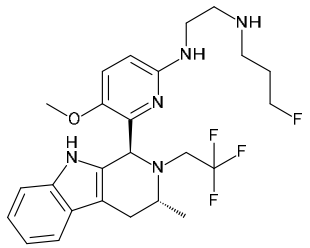
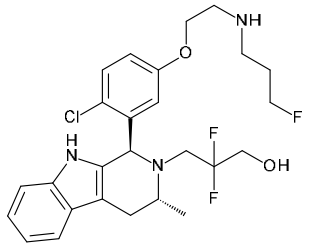
			4.51 (1H, t), 5.29 (1H, s), 6.30 (1H, dt), 6.64 (1H, ddd), 7.12 (1H, td), 7.14 - 7.21 (1H, m), 7.25 (1H, dd), 7.49 - 7.58 (1H, m), 7.87 (1H, s). (1 intercambiable no se observó)	
31		*N*-(2-(2,5-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.19 (3H, d), 1.92 (2H, dddd), 2.59 (1H, ddd), 2.85 (2H, t), 2.91 (1H, dd), 2.96 (1H, dd), 3.06 (2H, td), 3.27 (1H, dc), 3.47 - 3.52 (1H, m), 4.11 (2H, td), 4.51 (1H, t), 4.60 (1H, t), 5.31 (1H, s), 6.32 (1H, ddd), 6.62 (1H, dd), 7.12 (1H, td), 7.15 - 7.20 (1H, m), 7.25 - 7.30 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.88 (1H, s). (1 intercambiable no se observó)	500
32		3-fluoro-*N*-(2-(2,4,5-trifluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.86 (2H, dddd), 2.65 (1H, ddd), 2.79 (2H, t), 2.86 - 3.02 (3H, m), 3.08 (1H, ddd), 3.29 (1H, dc), 3.59 (1H, d), 4.01 - 4.11 (2H, m), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.38 (1H, s), 6.83 (1H, dt), 7.11 (1H, td), 7.13 - 7.19 (1H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.49 - 7.54 (1H, m), 7.55 (1H, s). (1 intercambiable	518

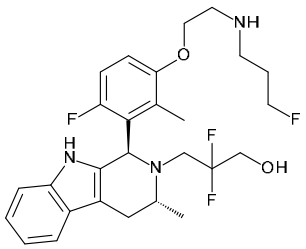
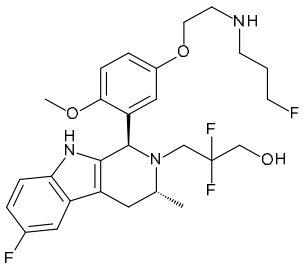
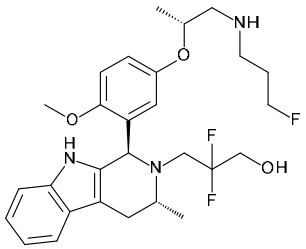
			no se observó)	
33		3-fluoro-*N*-(2-(4-fluoro-2-metil-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.17 (3H, d), 1.74 - 1.96 (5H, m), 2.66 - 2.81 (3H, m), 2.85 - 3.04 (3H, m), 3.13 - 3.31 (2H, m), 3.66 - 3.77 (1H, m), 3.98 (2H, ddt), 4.43 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.46 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.92 (1H, t), 7.06 - 7.15 (2H, m), 7.16 - 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.46 - 7.56 (1H, m). (1 intercambiable no se observó).	496
34		3-fluoro-*N*-(2-((6-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.19 (3H, d), 1.62 - 1.78 (2H, m), 2.52 - 2.62 (3H, m), 2.63 - 2.67 (1H, m), 2.72 - 2.83 (2H, m), 3.00 - 3.13 (1H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.54 - 3.69 (1H, m), 4.21 - 4.32 (2H, m), 4.46 (2H, dt), 4.96 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.92 - 6.96 (1H, m), 7.00 (1H, d), 7.03 - 7.08 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.67 (1H, t), 10.67 (1H, s)	465
35		3-fluoro-*N*-(2-((2-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-4-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.69 - 1.81 (2H, m), 1.86 (1H, s a), 2.54 - 2.66 (4H, m), 2.86 (2H, t), 2.99 - 3.11 (1H, m), 3.23 - 3.30 (1H, m), 3.57 - 3.67 (1H, m),	465

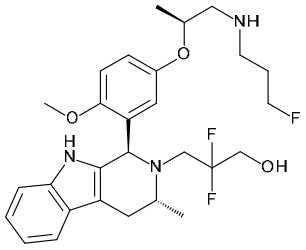
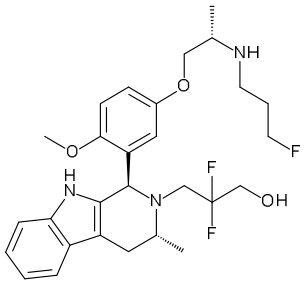
			4.05 (2H, t a), 4.47 (2H, dt), 4.99 (1H, s), 6.90 (1H, dd), 6.92 - 6.96 (1H, m), 6.98 (1H, d a), 7.00 - 7.04 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.40 (1H, d), 8.33 (1H, d), 10.67 (1H, s)	
36		3-fluoro-*N*-(2-((6-metoxi-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-3-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.62 - 1.77 (3H, m), 2.52 - 2.64 (3H, m), 2.70 - 2.80 (3H, m), 2.99 (1H, d ac) 3.14 - 3.28 (1H, m) 3.51 (1H, dc), 3.87 (2H, t), 3.91 (3H, s), 4.41 (2H, dt), 5.26 (1H, s), 6.52 (1H, d), 6.94 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.09 (1H, m), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.81 (1H, d), 10.59 (1H, s).	495
37		3-fluoro-*N*-(2-((6-metil-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-3-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.15 (3H, d), 1.74 - 1.91 (2H, m), 2.60 - 2.69 (4H, m), 2.73 (2H, t), 2.85 – 3.00 (4H, m), 3.23 (1H, dc), 3.37 - 3.44 (1H, m), 3.89 (2H, tt), 4.43 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.06 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.11 - 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.57 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	479

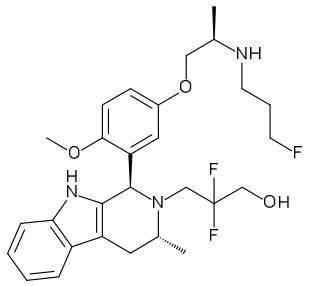
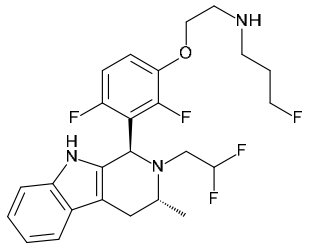
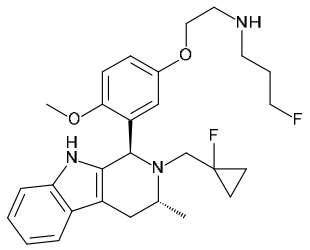
38		3-fluoro-*N*-(2-((4-metil-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-3-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.16 (3H, d), 1.87 (1H, ddd), 1.92 (1H, ddd), 2.19 (3H, s), 2.63 - 2.71 (1H, m), 2.84 (2H, t), 2.95 - 3.08 (4H, m), 3.20 (1H, dt), 3.48 - 3.57 (1H, m), 4.10 - 4.22 (2H, m), 4.49 (1H, t), 4.58 (1H, t), 5.05 (1H, s), 7.10 - 7.19 (2H, m), 7.23 - 7.25 (1H, m), 7.53 (2H, d), 7.84 (1H, s), 8.17 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	479
39		3-fluoro-*N*-(2-((5-fluoro-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.20 (3H, d), 1.83 (2H, dddd), 2.54 (1H, ddd), 2.66 - 2.80 (3H, m), 2.83 - 2.99 (3H, m), 3.19 - 3.36 (2H, m), 4.27 (2H, td), 4.42 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.25 (1H, s), 6.25 (1H, d), 7.14 (1H, ddd), 7.19 (1H, ddd), 7.28 (1H, dt), 7.54 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.13 (1H, s). (1 intercambiable no se observó)	483
40		*N*1-(3-fluoropropil)-*N*2-(4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)etan-1,2-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.61 - 1.74 (3H, m), 2.44 - 2.49 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (2H, m), 2.71 - 3.01 (4H, m), 3.34 - 3.44 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.42 (2H, dt), 4.96 (1H, t), 5.34	493

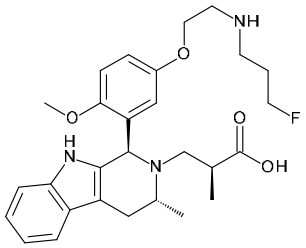
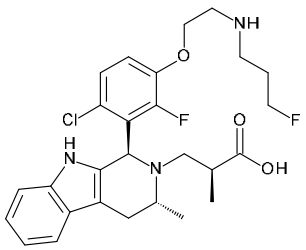
			(1H, s), 6.03 (1H, d) 6.45 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 6.93 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.06 (1H, m), 7.18 - 7.26 (1H, m), 7.43 (1H, d), 10.52 (1H, d). (Un hidrógeno no se observó, quedó ocultado por el DMSO)	
41		*N*1-(3-fluoropropil)-*N*2-(6-metoxi-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-3-il)etan-1,2-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.58 - 1.78 (3H, m), 2.54 - 2.64 (3H, m), 2.70 - 2.78 (1H, m), 2.85 - 3.04 (3H, m), 3.24 - 3.35 (1H, m oculto), 3.41 - 3.57 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.43 (2H, dt), 5.10 (1H, t), 5.24 (1H, s), 6.43 (1H, d), 6.91 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.06 (1H, m), 7.18 - 7.27 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.45 (1H, d), 10.58 (1H, s). (Dos hidrógenos no se observaron, quedaron ocultados por el DMSO)	494
42		*N*1-(3-fluoropropil)-*N*2-(5-metoxi-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)etan-1,2-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.11 (3H, d), 1.58 (1H, d a), 1.60 - 1.82 (2H, m), 2.52 - 2.74 (6H, m), 2.84 - 3.05 (1H, m), 3.07 - 3.21 (2H, m), 3.26 - 3.39 (1H, m oculto), 3.49 (1H, dc), 3.81 (3H, s), 4.44 (2H, dt), 5.25 (1H, s), 5.83 (1H, s), 6.00	494

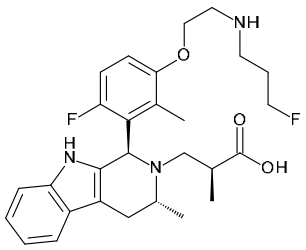
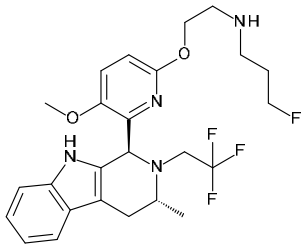
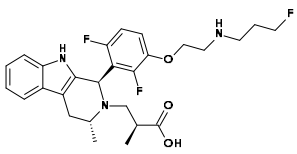
			(1H, t), 6.95 - 7.01 (1H, m), 7.01 - 7.09 (1H, m), 7.22 - 7.28 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.79 (1H, s), 10.61 (s, 1 H).	
43		*N*1-(3-fluoropropil)-*N*2-(5-metoxi-6-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)etan-1,2-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.15 (3H, d), 1.23 - 1.42 (1H, m), 1.55 - 1.68 (2H, m), 2.35 - 2.44 (4H, m), 2.52 - 2.58 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 2.89 - 3.07 (3H, m), 3.48 (1H, dc), 3.77 (3H, s), 4.08 - 4.20 (1H, m), 4.40 (2H, dt), 5.40 (1H, s), 5.86 (1H, t), 6.40 (1H, d), 6.92 - 7.03 (2H, m), 7.18 - 7.25 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.39 (1H, d), 10.32 (1H, s).	494
44		3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-5-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	1H RMN (500 MHz, CDCl3, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.78 - 1.89 (2H, m), 2.69 (1H, ddd), 2.74 (2H, t), 2.78 - 2.87 (1H, m), 2.89 (2H, ddd), 3.12 - 3.26 (2H, m), 3.60 (1H, ddd), 3.66 - 3.74 (1H, m), 3.74 - 3.81 (1H, m), 3.88 - 3.98 (2H, m), 4.44 (1H, t), 4.53 (1H, t), 5.34 (1H, s), 6.79 - 6.87 (2H, m), 7.09 - 7.17 (2H, m), 7.22 (1H, dt), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.51 - 7.57 (1H, m). (2 intercambiables no se observaron).	510

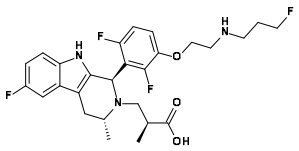
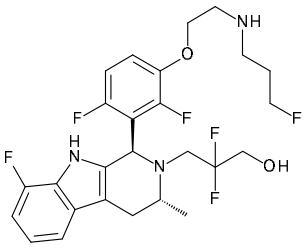
45		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.78 – 2.00 (5H, m), 2.70 - 2.89 (4H, m), 2.98 (2H, tc), 3.13 - 3.24 (2H, m), 3.53 - 3.64 (2H, m), 3.75 - 3.85 (1H, m), 4.02 (2H, t), 4.46 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.34 (1H, s), 6.84 (1H, dd), 6.94 (1H, t), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.17 - 7.23 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.50 (1H, dd). (2 intercambiables no se observaron).	508
46		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(5-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metoxifenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.20 (3H, d), 1.79 - 1.91 (2H, m), 2.59 (1H, ddd), 2.75 (2H, t), 2.84 - 3.01 (4H, m), 3.12 - 3.23 (1H, m), 3.63 - 3.73 (2H, m), 3.78 (1H, c), 3.86 - 3.97 (5H, m), 4.44 (1H, t), 4.54 (1H, t), 5.34 (1H, s), 6.64 (1H, d), 6.81 - 6.92 (3H, m), 7.10 - 7.17 (2H, m), 7.67 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron).	524
47		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-(((*R*)-1-((3-fluoropropil)amino)propan-2-il)oxi)-2-metoxifenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 1.00 - 1.13 (6H, m), 1.52 - 1.70 (2H, m), 2.38 - 2.46 (4H, m), 2.53 - 2.79 (4H, m), 2.98 - 3.17 (1H, m), 3.65-3.82 (5H, m), 4.06 - 4.19 (1H, m),	520

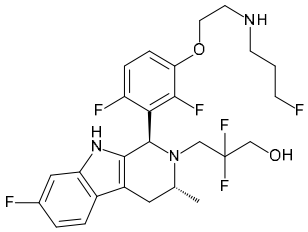
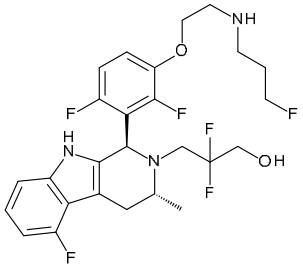
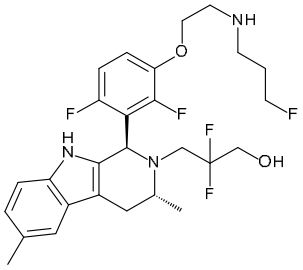
			4.31 (1H, t), 4.47 (1H, t), 5.21 (1H, s a), 5.35 (1H, s), 6.11 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 6.91 - 7.08 (3H, m), 7.21 (1H, d), 7.44 (1H, d), 10.56 (1H, s). (NH no se observó)	
48		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-(((*S*)-1-((3-fluoropropil)amino)propan-2-il)oxi)-2-metoxifenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) 1.05 – 1.08 (6H, m), 1.59 - 1.69 (2H, m), 2.42 - 2.51 (4H, m), 2.52 - 2.77 (4H, m), 3.03 - 3.20 (1H,m), 3.68 - 3.91 (5H, m), 4.11 - 4.24 (1H, m), 4.34 (1H, t), 4.46 (1H, t), 5.23 (1H, t), 5.36 (1H, s), 6.12 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 6.93 - 7.08 (3H, m), 7.22 (1H, d), 7.45 (1H, d), 10.58 (1H, s). (NH no se observó)	520
49		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-((*S*)-2-((3-fluoropropil)amino)propoxi)-2-metoxifenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	1H RMN (Metanol-d4, 300 MHz) 1.16 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.83 - 2.08 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.73 - 2.91 (2H, m), 2.94 - 3.31 (3H, m), 3.40 - 3.58 (2H, m), 3.69 - 3.98 (6H, m), 4.04 (1H, dd), 4.39 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.49 (1H, s), 6.47 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 6.98 - 7.12 (3H, m), 7.24 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.54 (1H, s). (NH y OH no se observaron)	520

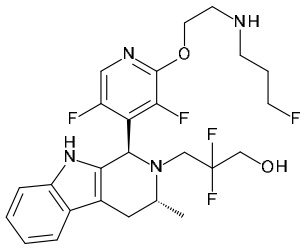
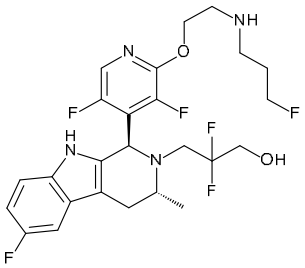
50		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-((*R*)-2-((3-fluoropropil)amino)propoxi)-2-metoxifenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	1H RMN (Metanol-d4, 300 MHz) 1.16 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.86 - 2.10 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.68 - 2.91 (2H, m), 2.97 - 3.32 (3H, m), 3.39 - 3.57 (2H, m), 3.70 - 3.96 (6H, m), 4.05 (1H, dd), 4.39 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.49 (1H, s), 6.47 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 6.99 - 7.12 (3H, m), 7.25 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.53 (1H, s). (NH y OH no se observaron)	520
51		*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2,4-difluorofenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.17 (3H, d), 1.82 - 1.94 (2H, m), 2.64 (1H, ddd), 2.72 - 2.83 (3H, m), 2.97 – 3.00 (2H, m), 3.02 - 3.12 (2H, m), 3.48 - 3.56 (1H, m), 4.06 - 4.11 (2H, m), 4.52 (2H, dt), 5.30 (1H, s), 5.67 (1H, tdd), 6.80 (1H, td), 6.92 (1H, td), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.22 - 7.25 (1H, m), 7.50 - 7.54 (2H, m). (1 intercambiable no se observó).	482
52		3-fluoro-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((1-fluorociclopropil)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.55 - 0.68 (2H, m), 0.90 - 1.02 (2H, m), 1.05 (3H, dd), 1.56 - 1.76 (2H, m), 1.84 (1H, s a), 2.52 - 2.64 (4H, m), 2.67 - 2.78 (2H, m), 2.85 (1H, dd), 3.06 (1H,	484

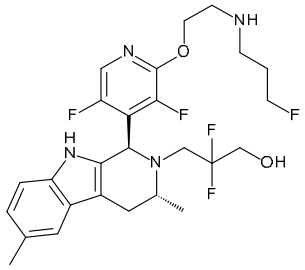
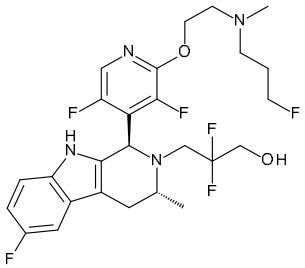
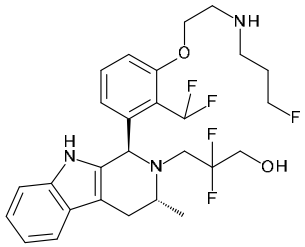
			dd), 3.47 - 3.60 (1H, m), 3.78 - 3.81 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.42 (2H, dt), 5.35 (1H, s), 6.38 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 6.88 - 7.08 (3H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 10.27 (1H, s).	
53		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metoxifenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.13 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.72 - 1.89 (2H, m), 2.57 - 2.69 (2H, m), 2.71 (2H, t), 2.80 - 2.88 (4H, m), 2.97 (1H, s), 3.56 (1H, ddd), 3.80 (3H, s), 3.87 (2H, t), 4.42 (1H, t), 4.51 (1H, t), 5.59 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 7.17 (1H, td), 7.19 - 7.24 (1H, m), 7.27 - 7.36 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.89 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron)	498
54		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-cloro-2-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.01 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.85 (2H, dc), 2.14 (1H, s a), 2.69 - 2.86 (4H, m), 2.88 - 3.03 (3H, m), 3.15 (1H, d), 3.66 (1H, c), 4.01 - 4.09 (2H, m), 4.43 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.62 (1H, s), 6.93 (1H, t), 7.10 - 7.18 (3H, m), 7.24 (1H, d), 7.50 - 7.56 (1H, m), 7.73	520

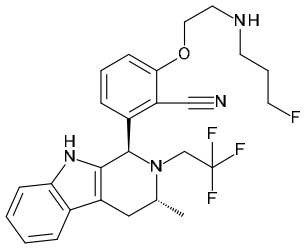
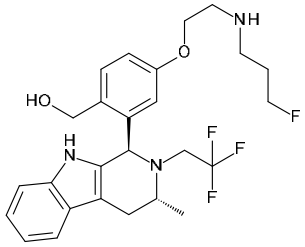
			(1H, s). (2 intercambiables no se observaron)	
55		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.86 (3H, d), 1.20 (3H, d), 1.82 - 1.97 (5H, m), 2.68 - 2.80 (3H, m), 2.83 (3H, t), 2.94 - 3.07 (2H, m), 3.21 (1H, dd), 3.42 (2H, s), 3.54 - 3.65 (1H, m), 4.02 (1H, c), 4.40 (1H, t), 4.50 (1H, t), 5.47 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.77 (1H, dd), 6.89 (1H, t), 7.09 (2H, td), 7.14 - 7.22 (1H, m), 7.48 - 7.52 (1H, m), 7.82 (1H, s).	500
56		3-fluoro-*N*-(2-((5-metoxi-6-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.15 (3H, d), 1.55 - 1.68 (2H, m), 2.38 (2H, t), 2.54 - 2.61 (3H, m), 2.64 - 2.73 (1H, m), 2.98 - 3.11 (1H, m), 3.43 - 3.56 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.88 (2H, dt), 3.92 - 4.00 (1H, m), 4.39 (2H, dt), 5.45 (1H, s), 6.72 (1H, d), 6.92 - 7.00 (2H, m), 7.18 - 7.25 (1H, m), 7.38 - 7.44 (1H, d), 7.55 (1H, d), 10.37 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	495
58		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.06 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.76 - 1.89 (2H, m), 2.51 (1H, s), 2.65 - 2.79	504

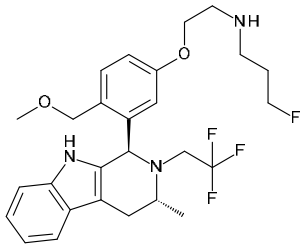
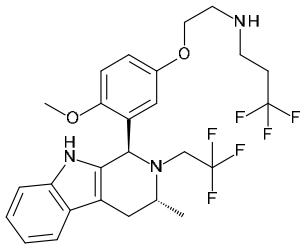
		2-metilpropanoico	(4H, m), 2.85 (1H, t), 2.91 - 3.02 (3H, m), 3.59 - 3.68 (1H, m), 4.04 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.45 (1H, s), 6.76 (1H, t), 6.87 - 6.94 (1H, m), 7.13 (2H, dtd), 7.26 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.26 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron).	
59		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1.06 (3H, d), 1.29 (3H, d), 1.77 - 1.91 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.71 - 3.01 (8H, m), 3.58 - 3.67 (1H, m), 4.04 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.44 (1H, s), 6.72 - 6.79 (1H, m), 6.86 - 6.95 (2H, m), 7.13 - 7.2 (2H, m), 8.45 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron).	522
60		3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-8-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.67 - 1.85 (3H, m), 2.55 - 2.71 (4H, m), 2.79 - 2.89 (3H, m), 3.17 (1H, c), 3.34 - 3.53 (2H, m), 3.56 - 3.76 (1H, m), 4.02 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.24 - 5.32 (2H, m), 6.81 - 6.98 (3H, m), 7.16 (1H, t ad), 7.25 (1H, d), 11.13 (1H, s).	530

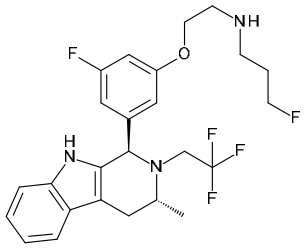
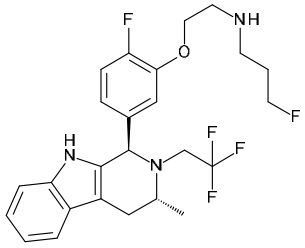
61		3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-7-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.08 (3H, d), 1.67 - 1.88 (3H, m), 2.53 - 2.68 (4H, m), 2.80 - 2.89 (3H, m), 3.16 (1H, c), 3.37 - 3.51 (2H, m), 3.55 - 3.74 (1H, m), 4.02 (2H, t), 4.48 (2H, dt), 5.23 (1H, s), 5.26 (1H, t), 6.81 (1H, ddd), 6.91 - 7.00 (2H, m), 7.17 (1H, td), 7.39 (1H, dd), 10.71 (1H, s).	530
62		3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-5-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.64 - 1.84 (2H, m), 1.79 (1H, s), 2.55 - 2.77 (4H, m), 2.83 (2H, t), 2.99 (1H, dd), 3.16 (1H, c), 3.33 - 3.51 (2H, m), 3.64 (1H, dd a), 4.01 (2H, t), 4.46 (2H, dt), 5.21 - 5.28 (2H, m), 6.68 (1H, ddd), 6.90 - 7.04 (3H, m), 7.16 (1H, td), 10.91 (1H, d).	530
63		3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3,6-dimetil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.08 (3H, d), 1.66 - 1.86 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.54 - 2.68 (4H, m), 2.79 - 2.88 (3H, m), 3.06 - 3.24 (1H, m), 3.36 - 3.51 (2H, m), 3.56 - 3.74 (1H, m), 4.02 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.22 (1H, s a), 5.26 (1H, t), 6.83 (1H, dd), 6.90 - 6.97 (1H, m), 7.07 (1H, d),	526

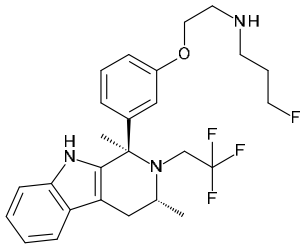
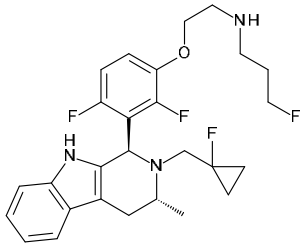
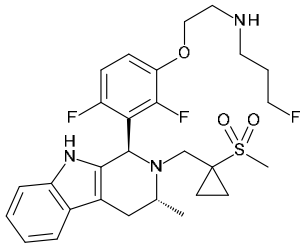
			7.11 - 7.21 (2H, m), 10.43 (1H, s).	
64		3-((1*R*,3*R*)-1-(3,5-difluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)piridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.19 (3H, d), 1.80 - 1.94 (2H, m), 2.67 (1H, ddd), 2.80 (2H, t), 2.82 - 2.90 (1H, m), 2.96 - 3.09 (3H, m), 3.17 - 3.29 (1H, m), 3.64 (1H, h), 3.70 - 3.87 (2H, m), 4.41 (1H, ddd), 4.44 - 4.53 (2H, m), 4.56 (1H, t), 5.34 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.16 (1H, td), 7.24 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron).	513
65		3-((1*R*,3*R*)-1-(3,5-difluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)piridin-4-il)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.19 (3H, d), 1.82 - 1.94 (2H, m), 2.62 (1H, dd), 2.78 - 2.90 (3H, m), 2.96 - 3.05 (3H, m), 3.18 - 3.30 (1H, m), 3.63 (1H, c), 3.71 - 3.85 (2H, m), 4.42 (1H, ddd), 4.45 - 4.60 (3H, m), 5.33 (1H, s), 6.90 (1H, td), 7.16 (2H, dd), 7.57 (1H, s), 7.80 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron).	531

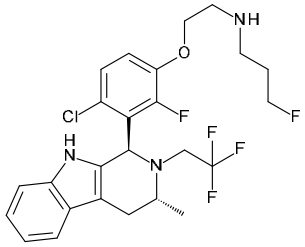
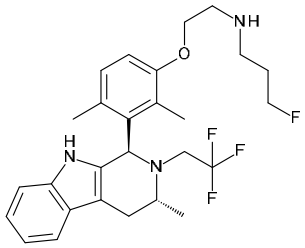
66		3-((1*R*,3*R*)-1-(3,5-difluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)piridin-4-il)-3,6-dimetil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.08 (3H, d), 1.70 - 1.89 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.52 - 2.68 (2H, m), 2.74 (2H, s a), 2.91 - 3.06 (2H, m), 3.09 - 3.24 (1H, m), 3.34 - 3.67 (5H, m), 4.31 - 4.39 (2H, m), 4.50 (2H, dt), 5.22 - 5.33 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.93 (1H, s), 10.48 (1H, s).	527
67		3-((1*R*,3*R*)-1-(3,5-difluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)piridin-4-il)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.08 (3H, d), 1.61 - 1.87 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.41 - 2.46 (2H, m), 2.53 - 2.64 (2H, m), 2.70 (2H, t), 2.84 (1H, dd), 3.04 - 3.26 (1H, m), 3.33 - 3.71 (3H, m), 4.29 - 4.45 (4H, m), 5.27 (2H, s), 6.85 (1H, td), 7.05 - 7.31 (2H, m), 7.94 (1H, s), 10.75 (1H, s).	545
68		3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(difluorometil)-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 1.04 (3H, d), 1.03 (1H, d) 1.74 - 1.84 (2H, m), 2.53 - 2.64 (1H, m), 2.64 - 2.74 (3H, m), 2.82 - 2.90 (3H, m), 3.14 (1H, c), 3.38 - 3.55 (1H, m), 3.55 - 3.76 (2H, m), 4.08 - (2H, t), 4.45 (1H, t), 4.57 (1H, t), 5.21 (1H, s), 5.36 (1H, t), 6.51 (1H, s), 6.95 - 7.10 (2H,	526

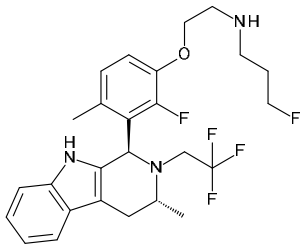
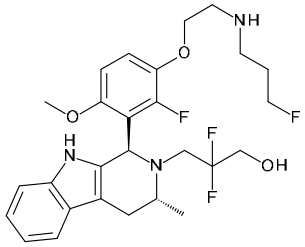
			m), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.44 - 7.80 (1H, m), 10.41 (1H, s) (1 protón intercambiable no se observó).	
69		2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)benzonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.69 - 1.91 (3H, m), 2.61 - 2.72 (3H, m), 2.89 - 3.06 (4H, m), 3.39 - 3.61 (2H, m), 4.18 (2H, t), 4.51 (2H, dt), 5.17 (1H, s), 6.76 (1H, d), 6.94 - 7.08 (2H, m), 7.18 - 7.24 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.52 (1H, t), 10.52 (1H, s).	489
70		4-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)metanol	1H RMN (400 MHz MeOH-d4, 27 °C) 1.15 (3H, d), 1.77 - 1.95 (2H, m), 2.74 (2H, t), 2.82 - 2.95 (3H, m), 2.99 - 3.18 (2H, m), 3.23 (2H, c), 3.94 - 4.07 (2H, m), 4.40 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.11 (1H, dd), 5.29 (1H, dd), 6.49 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.94 - 7.07 (2H, m), 7.05 - 7.14 (1H, m), 7.23 - 7.33 (2H, m), 7.58 (1H, ddd) (3 protones intercambiables no se observaron).	494

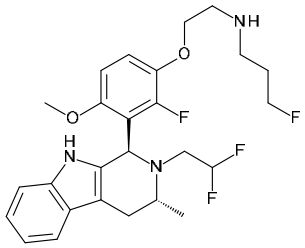
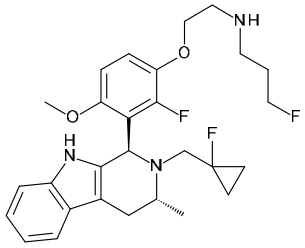
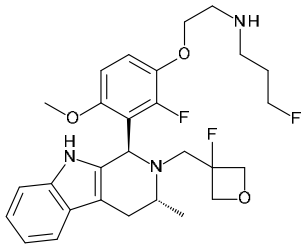
71		3-fluoro-*N*-(2-(4-(metoximetil)-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz, 27 °C) 1.07 (3H, d), 1.62 - 1.80 (2H, m), 2.55 (2H, t), 2.64 (1H, dd), 2.75 (2H, t), 2.85 (1H, dd), 2.94 - 3.11 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.35 - 3.51 (2H, m), 3.85 (2H, t), 4.38 (1H, t), 4.45 - 4.56 (2H, m), 4.70 (1H, d), 5.17 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 6.94 - 7.09 (2H, m), 7.22 - 7.29 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.45 (1H, d), 10.51 (1H, s) (1 protón intercambiable no se observó).	508
72		3,3,3-trifluoro-*N*-(2-(4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz, 27 °C) 1.08 (3H, d), 2.23 - 2.40 (2H, m), 2.53 - 2.61 (2H, m), 2.62 - 2.69 (2H, m), 2.69 - 2.81 (3H, m), 2.87 - 3.03 (1H, m), 3.38 - 3.53 (1H, m), 3.78 (2H, t), 3.82 (3H, s), 5.36 (1H, s), 6.15 (1H, d), 6.82 - 6.90 (1H, m), 6.93 - 7.08 (3H, m), 7.22 (1H, d), 7.44 (1H, d), 10.57 (1H, s) (1 protón intercambiable no se observó).	530

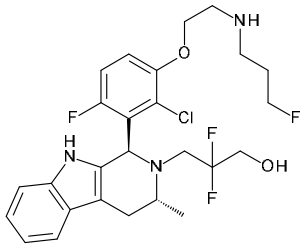
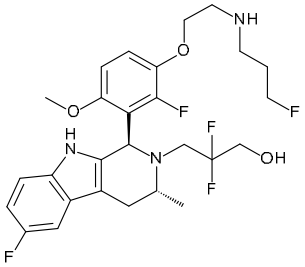
73		3-fluoro-*N*-(2-(3-fluoro-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.16 (3H, d), 1.84 - 1.87 (2H, m), 2.50 - 2.56 (1H, m), 2.73 - 2.85 (3H, m), 2.89 - 3.04 (3H, m), 3.13 - 3.35 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 4.90 (1H, s), 6.52 (1H, ddd), 6.63 - 6.69 (2H, m), 7.11 - 7.16 (1H, m), 7.19 (1H, dd), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.86 (1H, d). (1 protón intercambiable no se observó).	482
74		3-fluoro-*N*-(2-(2-fluoro-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.15 (3H, d), 1.86 - 1.89 (2H, m), 2.54 - 2.58 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.85 (1H, dd), 2.91 - 2.97 (1H, m), 2.97 - 3.01 (2H, m), 3.18 - 3.27 (1H, m), 3.30 -3.36 (1H, m), 4.07 (2H, t), 4.48 (1H, t), 4.57 (1H, t), 4.90 (1H, s), 6.74 (1H, ddd), 6.97 (1H, dd), 7.04 (1H, dd), 7.13 (1H, ddd), 7.19 (1H, ddd), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.66 (1H, s). (1 protón intercambiable no se observó).	482

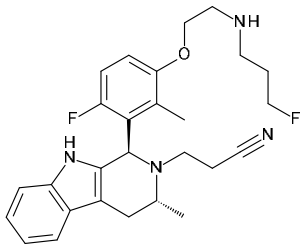
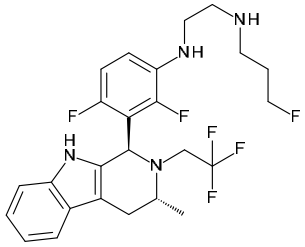
75		*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-1,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.15 (3H, d), 1.74 (3H, s), 1.80 - 1.97 (2H, m), 2.48 - 2.67 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.97 (2H, dd), 3.06 - 3.25 (2H, m), 3.27 - 3.35 (1H, m), 4.01 (2H, t), 4.53 (2H, dt), 6.72 - 6.76 (1H, m), 6.91 (2H, s a), 7.12 - 7.18 (2H, m), 7.22 (1H, ddd), 7.39 (1H, dt), 7.49 - 7.53 (1H, m), 7.98 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	478
76		*N*-(2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-2-((1-fluorociclopropil)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.43 - 0.55 (2H, m), 0.92 - 1.04 (2H, m), 1.15 (3H, d), 1.81 - 1.94 (2H, m), 2.65 (1H, ddd), 2.72 (1H, dd), 2.79 (2H, t), 2.98 (2H, dd), 3.09 (1H, ddd), 3.17 (1H, dd), 3.71 - 3.79 (1H, m), 4.03 - 4.09 (2H, m), 4.52 (2H, dt), 5.35 (1H, s), 6.77 (1H, td), 6.89 (1H, td), 7.07 - 7.14 (2H, m), 7.20 - 7.23 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.48 - 7.55 (1H, m). (1 intercambiable no se observó).	490
77		*N*-(2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-((1-(metilsulfonil)ciclopropil)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.56 - 0.66 (1H, m), 0.87 - 0.93 (1H, m), 1.11 (3H, d), 1.39 - 1.48 (2H, m), 1.80 - 1.94 (2H, m), 2.67 - 2.84 (4H, m), 2.98 (2H, s),	550

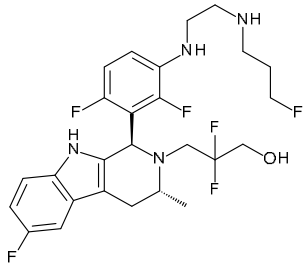
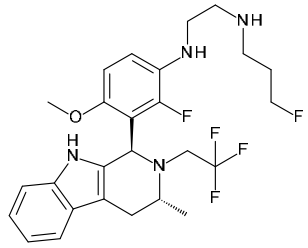
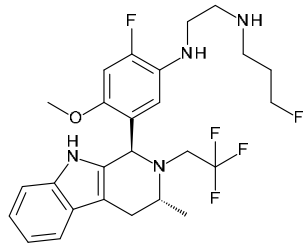
			3.08 - 3.17 (4H, m), 3.18 - 3.28 (1H, m), 3.81 - 3.90 (1H, m), 4.09 (2H, d), 4.51 (2H, dt), 5.14 (1H, s), 6.82 (1H, t), 6.92 - 6.99 (1H, m), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.19 - 7.23 (1H, m), 7.47 - 7.53 (1H, m), 7.58 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	
78		*N*-(2-(4-cloro-2-fluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.12 (3H, d), 1.67 - 1.84 (3H, m), 2.62 (2H, t a), 2.64 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 2.87 - 2.98 (1H, m), 2.99 - 3.06 (1H, m), 3.49 - 3.60 (2H, m), 4.00 - 4.07 (2H, m), 4.46 (2H, dt), 5.45 (1H, s), 6.93 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.03 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.21 - 7.30 (2H, m), 7.41 (1H, d), 10.54 (1H, s).	516
79		*N*-(2-(2,4-dimetil-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO, 27 °C) 1.12 (3H, d), 1.63 - 1.87 (6H, m), 2.36 - 2.45 (3H, m), 2.59 (1H, t), 2.64 - 2.82 (4H, m), 2.93 (1H, t), 3.02 - 3.11 (1H, m), 3.32 - 3.43 (1H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 3.83 - 4.07 (2H, m), 4.36 - 4.59 (2H, m), 5.24 - 5.40 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.84 - 7.09 (3H, m), 7.16 (1H, t), 7.37 (1H, d),	492

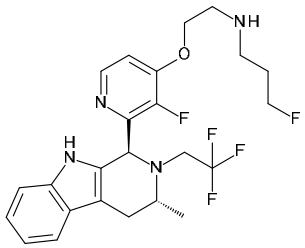
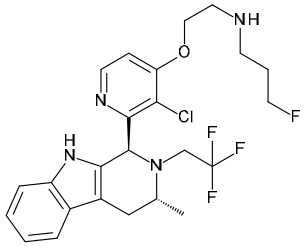
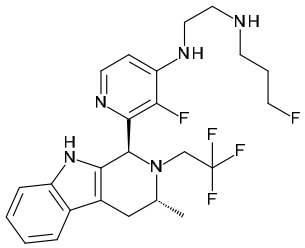
			10.05 - 10.2 (1H, m). (1 intercambiable no se observó).	
80		3-fluoro-*N*-(2-(2-fluoro-4-metil-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.13 (3H, d), 1.75 - 1.91 (6H, m), 2.70 (3H, dd), 2.83 (1H, cd), 2.91 (2H, t a), 3.05 (1H, cdd), 3.48 (1H, cd a), 3.56 - 3.65 (1H, m), 4.01 - 4.13 (2H, m), 4.52 (2H, td), 5.37 (1H, s), 6.84 (1H, d a), 6.95 (1H, ddd), 7.00 (1H, ddd), 7.04 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 7.41 (1H, d), 10.43 (1H, s)	496
81		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-metoxifenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.06 (3H, d), 1.59 - 1.82 (3H, m), 2.53 - 2.68 (4H, m), 2.76 (2H, t a), 2.85 - 2.96 (1H, m), 3.00 - 3.14 (1H, m), 3.22 - 3.39 (1H, m), 3.51 (1H, sxt), 3.56 - 3.74 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.85 - 3.99 (2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.17 (1H, t), 5.35 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 6.95 (2H, quintuplete d), 7.10 (1H, t), 7.15 - 7.20 (1H, m), 7.38 (1H, d), 10.40 (1H, s)	524

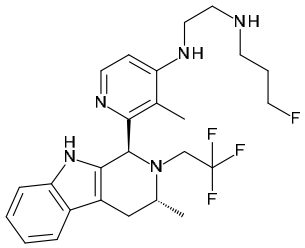
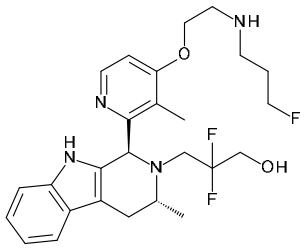
82		*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2-fluoro-4-metoxifenoxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.61 - 1.83 (3H, m), 2.54 - 2.73 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.84 (1H, dd), 3.04 (1H, cd), 3.34 - 3.43 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.85 - 3.98 (2H, m), 4.43 (2H, dt), 5.33 (1H, s), 5.64 - 6.10 (1H, m), 6.83 (1H, dd), 6.90 - 7.03 (2H, m), 7.10 (1H, t), 7.16 - 7.22 (1H, m), 7.36 - 7.42 (1H, m), 10.49 (1H, s).	494
83		3-fluoro-*N*-(2-(2-fluoro-3-((1*R*,3*R*)-2-((1-fluorociclopropil)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.36 - 0.52 (2H, m), 0.78 - 0.95 (2H, m), 1.05 (3H, d), 1.62 - 1.83 (3H, m), 2.54 - 2.71 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.92 (1H, dd ad), 3.06 (1H, dd), 3.54 - 3.67 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.84 - 4.01 (2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.35 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 6.89 - 6.99 (2H, m), 7.09 (1H, t), 7.15 - 7.18 (1H, m), 7.35 - 7.40 (1H, m), 10.34 (1H, s)	502
84		3-fluoro-*N*-(2-(2-fluoro-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-4-metoxifenoxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.07 (3H, d), 1.60 - 1.81 (3H, m), 2.53 - 2.62 (3H, m), 2.71 - 2.90 (4H, m), 3.08 - 3.29 (1H, m), 3.37 - 3.49 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.86 - 3.99 (2H, m), 4.20	518

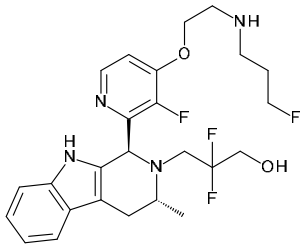
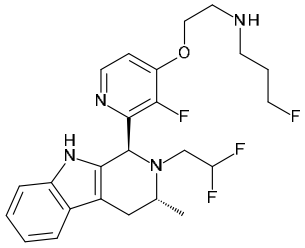
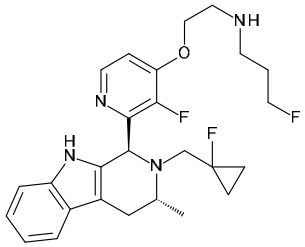
			(1H, dd), 4.33 - 4.56 (5H, m), 5.36 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.95 (2H, quintuplete d), 7.10 (1H, t), 7.15 - 7.20 (1H, m), 7.36 - 7.42 (1H, m), 10.42 (1H, s).	
85		3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.16 (3H, d), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.70 (1H, d), 2.74 - 2.84 (1H, m), 2.86 (2H, t), 2.98 - 3.07 (2H, m), 3.17 (1H, ddd), 3.26 (1H, dt), 3.55 - 3.66 (2H, m), 3.76 - 3.86 (1H, m), 4.09 (2H, tt), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.50 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 6.91 (1H, t), 7.02 - 7.13 (1H, m), 7.14 - 7.20 (1H, m), 7.20 - 7.27 (1H, m), 7.48 - 7.52 (1H, m), 7.69 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron).	528
86		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(2-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-6-metoxifenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.16 (3H, d), 1.80 - 1.92 (2H, m), 2.58 - 2.65 (1H, m), 2.78 (2H, t), 2.81 - 2.92 (1H, m), 2.95 (2H, t), 3.09 (1H, ddd), 3.18 - 3.27 (1H, m), 3.35 - 3.55 (2H, m), 3.61 - 3.81 (6H, m), 4.06 (2H, t), 4.50 (2H, dt), 5.33 (1H, s), 6.64 (1H, dd), 6.83 (1H, td), 6.97 (1H, t),	542

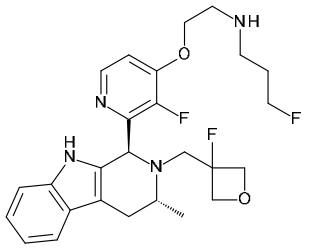
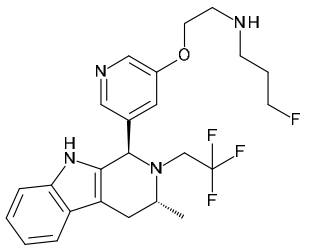
			7.08 (1H, dd), 7.13 (1H, dd), 7.49 (1H, s).	
87		3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanonitrilo	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz, 27 °C) 1.04 (3H, d), 1.88 - 1.95 (5H, m), 2.32 - 2.46 (1H, m), 2.52 - 2.65 (2H, m), 2.65 - 2.83 (2H, m), 2.83 - 2.92 (2H, m), 3.05 - 3.15 (3H, m), 3.63 (1H, s), 3.97 - 4.14 (2H, m), 4.41 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.26 (1H, s), 6.89 - 7.05 (3H, m), 7.06 - 7.23 (2H, m), 7.42 (1H, d), 10.34 (1H, s). (1 protón intercambiable no se observó).	467
88		*N*1-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)-*N*2-(3-fluoropropil)etan-1,2-diamina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.80 - 1.85 (2H, m), 2.62 - 2.65 (1H, m), 2.72 - 2.77 (2H, m), 2.87 (2H, t), 2.95 - 3.04 (1H, m), 3.08 - 3.21 (3H, m), 3.22 - 3.27 (1H, m), 3.58 - 3.67 (1H, m), 4.46 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.35 (1H, s), 6.61 - 6.64 (1H, m), 6.73 - 6.81 (1H, m), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.23 (2H, d), 7.44 - 7.54 (2H, m). (1 protón intercambiable no se observó).	499

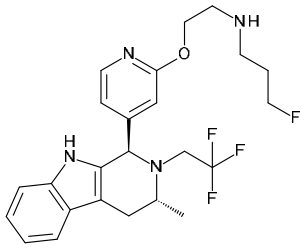
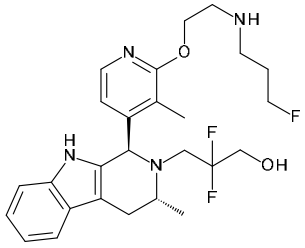
89		3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-((2-((3-fluoropropil)amino)etil)amino)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.16 (3H, d), 1.92 – 2.03 (2H, m), 2.55 – 2.64 (1H, m), 2.81 – 2.94 (5H, m), 3.05 (1H, dd), 3.15 – 3.38 (4H, m), 3.54 – 3.64 (1H, m), 3.68 – 3.78 (2H, m), 4.38 – 4.55 (3H, m), 5.23 (1H, s), 6.60 (1H, td), 6.74 – 6.85 (2H, m), 7.08 – 7.16 (2H, m), 7.93 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	529
90		*N*1-(2-fluoro-4-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)-*N*2-(3-fluoropropil)etan-1,2-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.62 - 1.80 (3H, m), 2.53 - 2.67 (5H, m), 2.87 - 3.05 (4H, m), 3.36 - 3.52 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.44 (2H, dt), 4.67 - 4.73 (1H, m), 5.40 (1H, s), 6.67 (1H, t), 6.76 (1H, d), 6.95 (2H, quint), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.36 - 7.40 (1H, m), 10.44 (1H, s).	511
91		*N*1-(2-fluoro-4-metoxi-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)-*N*2-(3-fluoropropil)etan-1,2-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.49 - 1.70 (3H, m), 2.37 (2H, t), 2.42 - 2.47 (2H, m), 2.54 - 3.02 (5H, m), 3.36 - 3.49 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.39 (2H, dt), 4.69 - 4.75 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.14 (1H, d), 6.91 - 7.05 (3H, m), 7.20 - 7.24	511

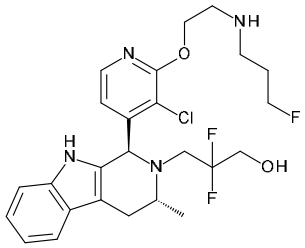
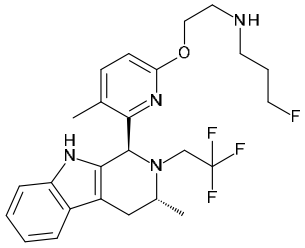
			(1H, m), 7.43 (1H, d), 10.44 (1H, s).	
92		3-fluoro-*N*-(2-((3-fluoro-2-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-4-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.70 - 1.88 (2H, m), 1.88 - 2.05 (1H, m), 2.53 - 2.72 (4H, m), 2.94 (2H, t), 2.97 - 3.15 (1H, m), 3.47 - 3.71 (2H, m), 4.19 (2H, quintuplete), 4.51 (2H, dt), 5.37 (1H, s), 6.93 - 7.00 (1H, m), 7.00 - 7.06 (1H, m), 7.17 - 7.26 (2H, m), 7.43 (1H, d), 8.07 (1H, d), 10.58 (1H, s).	483
93		*N*-(2-((3-cloro-2-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-4-il)oxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.11 (3H, d), 1.68 - 1.96 (3H, m), 2.60 - 2.74 (3H, m), 2.80 - 3.08 (4H, m), 3.33 - 3.39 (1H, m), 3.56 (1H, dd a), 4.29 - 4.64 (4H, m), 5.38 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.03 - 7.10 (1H, m), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.47 (1H, d), 7.93 (1H, d), 10.61 (1H, s).	517
94		*N*1-(3-fluoro-2-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-4-il)-*N*2-(3-fluoropropil)etan-1,2-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.68 - 1.94 (3H, m), 2.54 - 2.76 (6H, m), 2.93 - 3.15 (1H, m), 3.21 (2H, c), 3.45 - 3.63 (1H, m), 3.67 - 3.79 (1H, m), 4.51 (2H, dt), 5.29 (1H, s), 6.43 (1H, t ad), 6.66 (1H, dd), 6.92 - 6.98	482

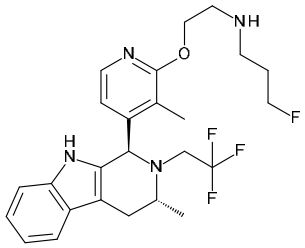
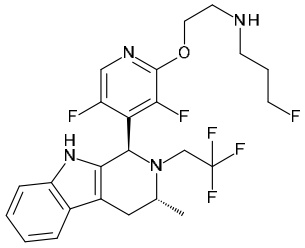
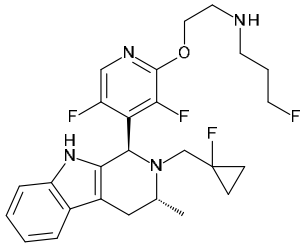
			(1H, m), 6.98 - 7.05 (1H, m), 7.18 - 7.24 (1H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m), 7.77 (1H, d), 10.57 (1H, s).	
95		*N*1-(3-fluoropropil)-*N*2-(3-metil-2-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-4-il)etan-1,2-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.08 (3H, d), 1.67 - 1.85 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.57 - 2.76 (5H, m), 2.85 (1H, dd), 2.95 - 3.12 (1H, m), 3.19 (2H, c), 3.35 - 3.51 (1H, m), 3.59 - 3.69 (1H, m), 4.49 (2H, dt), 5.14 (1H, s), 5.61 (1H, t a), 6.50 (1H, d), 6.96 (2H, quintuplete d), 7.17 - 7.22 (1H, m), 7.38 - 7.43 (1H, m), 7.93 (1H, d), 10.32 (1H, s). (El NH dialquílico no se observó).	478
96		2,2-difluoro-3-((1*S*,3*R*)-1-(4-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-2-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.85 - 1.96 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.68 (1H, d), 2.76 - 2.89 (3H, m), 3.08 (2H, t), 3.11 - 3.25 (2H, m), 3.58 (1H, c), 3.75 - 3.85 (2H, m), 4.14 (2H, t), 4.55 (2H, dt), 5.23 (1H, s), 6.74 (1H, d), 7.06 - 7.12 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 7.45 - 7.55 (2H, m), 8.29 (1H, d). (2 intercambiables no se observaron).	491

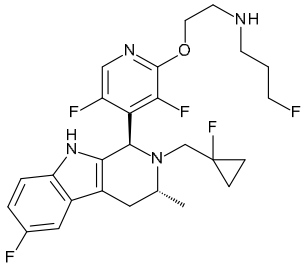
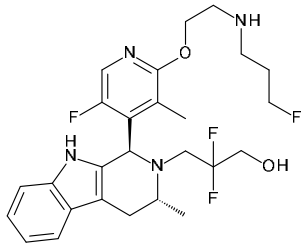
97		2,2-difluoro-3-((1*S*,3*R*)-1-(3-fluoro-4-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)piridin-2-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.07 (3H, d), 1.70 - 1.96 (2H, m), 2.52 - 2.72 (3H, m), 2.75 (2H, t), 3.02 (2H, t a), 3.08 - 3.23 (1H, m), 3.51 - 3.80 (3H, m), 4.22 (2H, t a), 4.51 (2H, dt), 5.33 (1H, t), 5.38 (1H, s), 6.91 - 6.98 (1H, m), 6.98 - 7.04 (1H, m), 7.15 - 7.23 (2H, m), 7.41 (1H, d), 8.07 (1H, d), 10.55 (1H, s). (El NH de la amina no se observó).	495
98		*N*-(2-((2-((1*S*,3*R*)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3-fluoropiridin-4-il)oxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.70 - 1.94 (3H, m), 2.53 - 2.78 (5H, m), 2.94 (2H, t), 3.06 - 3.25 (1H, m), 3.41 - 3.59 (1H, m), 4.19 (2H, t), 4.51 (2H, dt), 5.37 (1H, s), 6.05 (1H, tt), 6.92 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.07 (1H, m), 7.17 - 7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d), 8.07 (1H, d), 10.55 (1H, s).	465
99		3-fluoro-*N*-(2-((3-fluoro-2-((1*S*,3*R*)-2-((1-fluorociclopropil)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-4-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.55 - 0.78 (2H, m), 0.83 - 1.05 (2H, m), 1.08 (3H, d), 1.70 - 1.89 (2H, m), 1.90 - 2.07 (1H, m), 2.52 - 2.75 (5H, m), 2.94 (2H, t), 3.08 - 3.22 (1H, m), 3.58 - 3.70 (1H, m), 4.19 (2H, t), 4.51 (2H, dt), 5.49	473

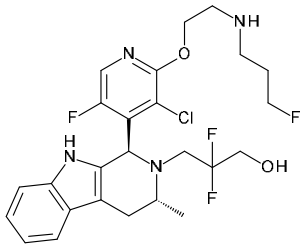
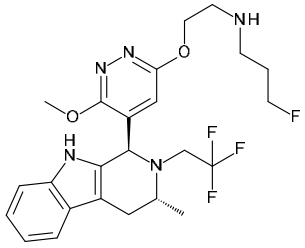
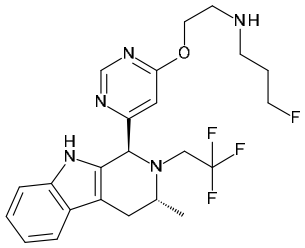
			(1H, s), 6.90 - 7.04 (2H, m), 7.16 - 7.22 (2H, m), 7.41 (1H, d), 8.07 (1H, d), 10.50 (1H, s).	
100		3-fluoro-*N*-(2-((3-fluoro-2-((1*S*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-4-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.13 (3H, d), 1.71 - 1.94 (3H, m), 2.53 - 2.72 (4H, m), 2.83 (1H, dd), 2.93 (2H, t), 3.20 - 3.37 (1H, m), 3.44 - 3.59 (1H, m), 4.18 (2H, t), 4.41 - 4.70 (6H, m), 5.43 (1H, s), 6.92 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 7.16 - 7.23 (2H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m), 8.05 (1H, d), 10.54 (1H, s).	489
101		3-fluoro-*N*-(2-((5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-3-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.17 (3H, d), 1.79 - 1.97 (2H, m), 2.54 (1H, dd), 2.75 - 2.88 (3H, m), 2.95 - 3.03 (3H, m), 3.20 - 3.36 (2H, m), 4.00 - 4.11 (2H, m), 4.48 (1H, t), 4.57 (1H, t), 4.99 (1H, s), 7.12 - 7.17 (2H, m), 7.20 (1H, ddd), 7.30 - 7.34 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.22 (1H, d). (1 protón intercambiable no se observó).	465

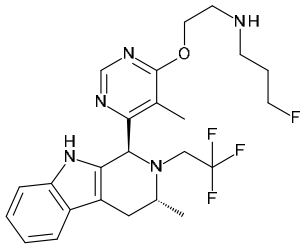
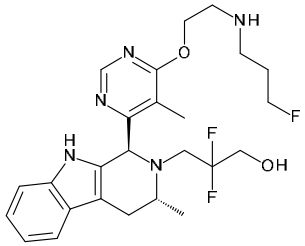
102		3-fluoro-*N*-(2-((4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.18 (3H, d), 1.81 - 1.94 (2H, m), 2.54 (1H, dd), 2.71 - 2.82 (3H, m), 2.91 - 3.02 (3H, m), 3.16 - 3.23 (1H, m), 3.24 - 3.30 (1H, m), 4.33 - 4.42 (2H, m), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 4.93 (1H, s), 6.48 - 6.62 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 7.15 (1H, ddd), 7.20 - 7.25 (1H, m), 7.32 - 7.36 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.81 (1H, s), 8.09 (1H, dd). (1 protón intercambiable no se observó).	465
103		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.17 (3H, d), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.67 (1H, dd), 2.75 - 2.88 (3H, m), 2.98 - 3.08 (3H, m), 3.12 - 3.24 (1H, m), 3.57 - 3.66 (1H, m), 3.72 (2H, t), 4.44 (2H, td), 4.55 (2H, dt), 5.08 (1H, s), 6.49 (1H, d), 7.11 - 7.19 (2H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, d). (2 intercambiables no se observaron).	491

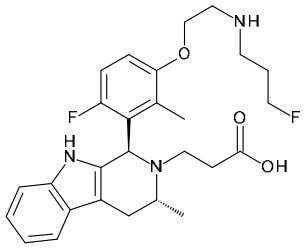
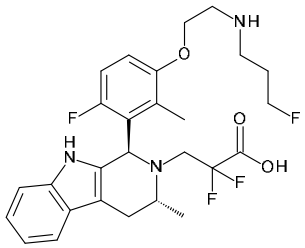
104		3-((1*R*,3*R*)-1-(3-cloro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)piridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.00 (3H, d), 1.64 - 1.82 (3H, m), 2.48 - 2.67 (4H, m), 2.78 - 2.90 (3H, m), 3.03 - 3.17 (1H, m), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.38 - 3.71 (2H, m), 4.31 (2H, td), 4.44 (2H, dt), 5.14 - 5.24 (1H, m), 5.27 (1H, s), 6.39 (1H, d), 6.88 - 6.94 (1H, m), 6.94 - 7.01 (1H, m), 7.14 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.84 (1H, d), 10.47 (1H, s).	511
105		3-fluoro-*N*-(2-((5-metil-6-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.19 (3H, d), 1.79 - 1.91 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.64 (1H, ddd), 2.75 (2H, t), 2.86 - 2.91 (2H, m), 2.95 - 3.05 (1H, m), 3.10 (1H, ddd), 3.15 - 3.25 (1H, m), 3.54 - 3.66 (1H, m), 4.17 - 4.24 (1H, m), 4.26 - 4.32 (1H, m), 4.51 (2H, dt), 5.13 (1H, s), 6.63 (1H, d), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.24 (1H, dt), 7.36 (1H, d), 7.49 - 7.53 (1H, m), 7.87 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	479

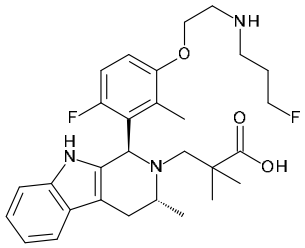
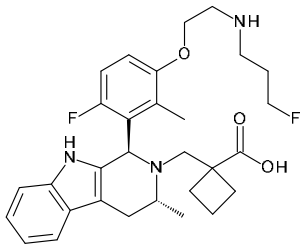
106		3-fluoro-*N*-(2-((3-metil-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.14 (3H, d), 1.82 - 1.96 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.55 - 2.67 (1H, m), 2.84 (2H, t), 2.93 (2H, ddt), 2.99 - 3.05 (2H, m), 3.13 - 3.28 (1H, m), 3.37 - 3.43 (2H, m), 4.34 - 4.45 (2H, m), 4.47 (1H, t), 4.57 (1H, t), 5.08 (1H, s), 6.38 (1H, d), 7.11 (1H, td), 7.15 (1H, td), 7.21 - 7.29 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.44 (1H, s).	479
107		*N*-(2-((3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.20 (3H, d), 1.87 (2H, dddd), 2.65 (1H, ddd), 2.80 (2H, t), 2.95 (1H, dt), 2.99 - 3.09 (3H, m), 3.31 (1H, dc), 3.55 (1H, h), 4.43 (2H, ddd), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.37 (1H, s), 7.12 (1H, ddd), 7.14 - 7.19 (1H, m), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.50 - 7.55 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	501
108		*N*-(2-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-2-((1-fluorociclopropil)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.45 - 0.59 (2H, m), 0.79 - 0.96 (2H, m), 1.01 (3H, d), 1.60 - 1.78 (3H, m), 2.45 - 2.69 (4H, m), 2.75 - 2.85 (3H, m), 3.03 (1H, dd), 3.42 - 3.53 (1H, m), 4.26	491

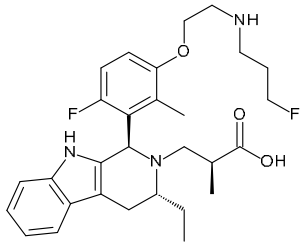
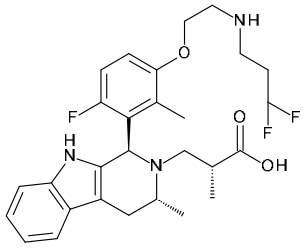
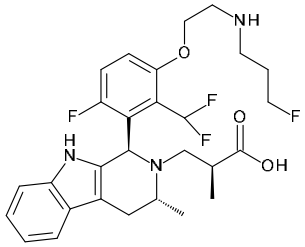
			(2H, t), 4.40 (2H, dt), 5.26 (1H, s), 6.85 - 6.92 (1H, m), 6.92 - 6.99 (1H, m), 7.11 - 7.16 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.88 (1H, s), 10.56 (1H, s).	
109		*N*-(2-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-2-((1-fluorociclopropil)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)-3-fluoropropan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.44 - 0.60 (2H, m), 0.78 - 0.95 (2H, m), 1.00 (3H, d), 1.69 (3H, dsxt), 2.45 - 2.69 (4H, m), 2.73 - 2.84 (3H, m), 3.02 (1H, dd), 3.39 - 3.53 (1H, m), 4.26 (2H, t), 4.40 (2H, dt), 5.26 (1H, s), 6.78 (1H, td), 7.08 - 7.16 (2H, m), 7.89 (1H, s), 10.68 (1H, s).	509
110		2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.17 (3H, d), 1.84 (2H, dddd), 1.93 (3H, s), 2.66 - 2.76 (2H, m), 2.77 (2H, t), 2.96 (2H, cdd), 3.11 - 3.24 (2H, m), 3.51 - 3.69 (2H, m), 3.72 - 3.82 (1H, m), 4.32 (1H, ddd), 4.38 - 4.48 (2H, m), 4.54 (1H, t), 5.33 (1H, s), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.18 - 7.24 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.88 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron).	509

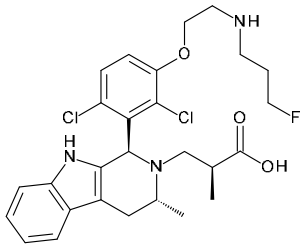
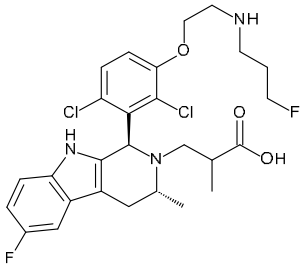
111		3-((1*R*,3*R*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)piridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.14 (3H, d), 1.78 - 1.95 (2H, m), 2.54 (1H, d), 2.66 - 2.73 (1H, m), 2.72 - 2.79 (1H, m), 2.81 (2H, t), 2.92 (1H, s), 3.01 (2H, t), 3.16 (1H, ddd), 3.25 (1H, dt), 3.61 - 3.70 (1H, m), 3.71 - 3.80 (1H, m), 4.34 - 4.50 (3H, m), 4.55 (1H, t), 5.49 (1H, s), 7.10 (2H, tdd), 7.18 (1H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.76 - 7.83 (1H, m), 7.95 (1H, s). (1 intercambiable no se observó)	529
112		3-fluoro-*N*-(2-((6-metoxi-5-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)piridazin-3-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.23 (3H, d), 1.76 - 1.92 (2H, m), 2.56 (1H, dd), 2.67 - 2.84 (3H, m), 2.95 (3H, pt), 3.15 - 3.40 (2H, m), 4.20 (3H, s), 4.31 - 4.49 (3H, m), 4.52 (1H, t), 5.18 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, td), 7.19 (1H, td), 7.30 - 7.35 (1H, m), 7.52 (1H, d), 8.59 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	496
113		3-fluoro-*N*-(2-((6-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)pirimidin-4-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.24 (3H, d), 1.68 - 1.86 (2H, m), 1.95 (1H, s), 2.52 - 2.67 (4H, m), 2.87 (2H, t), 3.02 - 3.27 (2H, m), 3.59 - 3.75 (1H, m), 4.30 - 4.47 (3H, m),	466

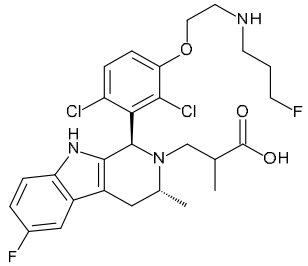
			4.54 (1H, t), 5.02 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.92 - 7.01 (1H, m), 7.02 - 7.11 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, d), 8.76 (1H, d), 10.77 (1H, s).	
114		3-fluoro-*N*-(2-((5-metil-6-((1*S*,3*R*)-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)pirimidin-4-il)oxi)etil)propan-1-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.11 (3H, d), 1.69 - 1.87 (2H, m), 1.92 - 2.15 (4H, m), 2.59 - 2.71 (3H, m), 2.75 - 2.85 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.00 - 3.16 (1H, m), 3.47 - 3.69 (2H, m), 4.33 - 4.48 (3H, m), 4.56 (1H, t), 5.21 (1H, s), 6.92 - 7.07 (2H, m), 7.18 - 7.26 (1H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 8.51 (1H, s), 10.50 (1H, s)	480
115		2,2-difluoro-3-((1*S*,3*R*)-1-(6-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propan-1-ol	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.69 - 1.87 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.55 - 2.86 (5H, m), 2.90 (2H, t), 3.10 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.71 (3H, m), 4.37 (2H, t), 4.44 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.12 (1H, s), 5.37 (1H, t), 6.92 - 7.06 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.51 (1H, s), 10.46 (1H, s). (1 protón intercambiable no se observó).	492

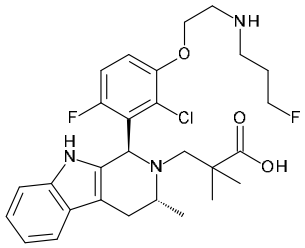
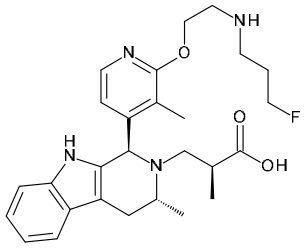
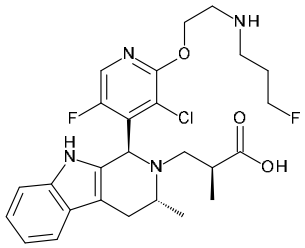
116		ácido 3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoico	1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.02 (3 H, d), 1.66 - 1.89 (5H, m), 1.96 - 2.17 (1H, m), 2.18 - 2.32 (1H, m), 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.71 - 2.93 (3H, m), 2.94 - 3.05 (1H, m), 3.55 - 3.66 (1H, m), 3.86 - 4.06 (2H, m), 4.38 (1H, t), 4.54 (1H, t), 5.22 (1H, s), 6.87 - 7.11 (4H, m), 7.13 - 7.25 (1H, m), 7.34 - 7.44 (1H, m), 10.26 (1H, s). (2 protones intercambiables no se observaron).	486
118		ácido 2,2-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propanoico	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.04 (3H, d), 1.78 (3H, s), 1.90 - 2.10 (2H, m), 2.63 (1H, d a), 2.77 - 3.05 (6H, m), 3.65 - 3.76 (1H, m), 4.24 - 4.36 (1H, m), 4.37 - 4.58 (3H, m), 5.22 (1H, s), 6.89 - 7.04 (4H, m), 7.15 - 7.21 (1H, m), 7.35 - 7.43 (1H, m), 10.32 (1H, s). (Tres hidrógenos no se observaron, al menos un multiplete quedó ocultado por el pico del agua).	522

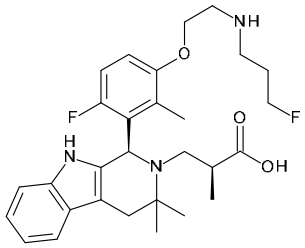
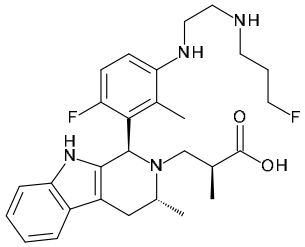
119		ácido 3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.87 (3H, s), 1.19 (3H, d), 1.23 (3H, s), 1.82 - 2.03 (3H, m), 2.67 - 2.81 (5H, m), 2.85 (2H, t), 2.98 (1H, d), 3.13 (1H, s), 3.25 (1H, d), 3.61 (1H, s), 4.12 (1H, ddd), 4.28 (1H, s), 4.45 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.38 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.95 (1H, t), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.16 - 7.21 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.48 - 7.53 (1H, m). (2 intercambiables no se observaron)	514
120		ácido 1-(((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)metil)ciclobutan-1-carboxílico	1H RMN (500 MHz, CDCl3) 1.25 (d, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.15 (dt, 2H), 4.49 (dt, 2H), 5.36 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H). (1 intercambiable no se observó).	526

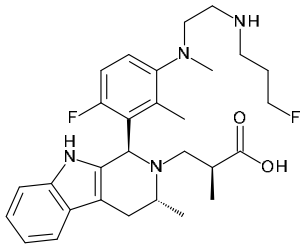
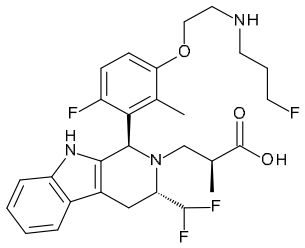
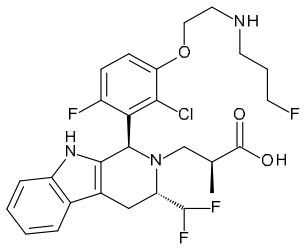
122		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-3-etil-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.77 (3H, d), 0.90 (3H, t), 1.19 - 1.34 (1H, m), 1.65 - 1.93 (6H, m), 2.14 - 2.31 (2H, m), 2.69 - 3.09 (8H, m), 3.16 (1H, d a), 3.95 - 4.09 (2H, m), 4.47 (2H, dt), 5.27 (1H, s), 6.90 - 7.08 (4H, m), 7.14 - 7.19 (1H, m), 7.38 - 7.43 (1H, m), 8.45 (1H, s a), 10.29 (1H, s).	514
123		ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-difluoropropil)amino)etoxi)-6-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.06 (3H, d), 1.20 (3H, d), 1.80 (3H, s), 2.06 (2H, ddt), 2.49 - 2.63 (1H, m), 2.62 - 2.74 (1H, m), 2.77 - 2.86 (2H, m), 2.89 (2H, t), 3.03 (2H, t), 3.17 - 3.29 (1H, m), 3.84 (1H, p), 4.06 (2H, s), 5.35 (1H, s), 5.88 (1H, t), 6.79 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.05 - 7.14 (2H, m), 7.18 (1H, tt), 7.50 (1H, dd), 7.62 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron).	518
125		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(difluorometil)-6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.94 (3H, d), 1.18 (3H, d), 1.92 (2H, ddt), 2.79 (2H, dd), 2.86 (3H, t), 3.00 - 3.12 (3H, m), 3.31 (1H, d), 3.62 (1H, c), 4.14 (2H, ddt), 4.50 (1H, t), 4.60 (1H, t),	536

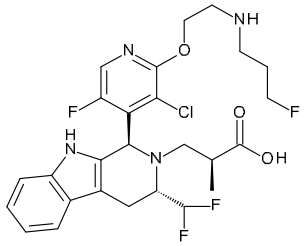
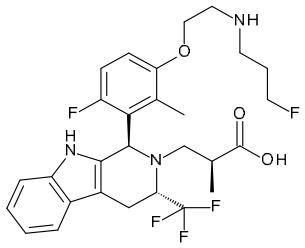
			5.53 (1H, s), 6.95 (1H, dd), 7.05 – 7.25 (4H, m), 7.20 (1H, dd), 7.41 (1H, t), 7.51 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron).	
128		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-dicloro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4, 27 °C) 0.82 - 0.94 (3H, m), 1.12 - 1.24 (3H, m), 1.83 - 2.34 (3H, m), 2.40 - 2.64 (1H, m), 2.73 (1H, d a), 2.91 - 3.10 (3H, m), 3.11 - 3.28 (3H, m), 3.65 - 3.79 (1H, m), 4.11 - 4.31 (2H, m), 4.39 (1H, dt), 4.56 (1H, dt), 5.82 (0.5H, s), 5.89 (0.5H, s), 6.92 - 7.02 (2H, m), 7.06 - 7.19 (2H, m), 7.20 - 7.26 (0.5H, m), 7.37 - 7.42 (1H, m), 7.47 (0.5H, d). (Un hidrógeno no se observó).	536
129	 Isómero 1, aislado como una sal triple del ácido fórmico	ácido 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-dicloro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (600 MHz, MeOH-d_4, 27 °C) 0.99 - 1.09 (3H, m), 1.17 - 1.28 (3H, m), 1.94 - 2.16 (2H, m), 2.34 - 2.59 (1H, m), 2.60 - 2.63 (0.4H, m), 2.66 - 2.81 (1.6H, m), 2.82 - 3.28 (5H, m), 3.32 - 3.47 (1H, m), 3.85 - 3.95 (1H, m), 4.24 - 4.63 (4H, m), 5.80 - 5.85 (0.6H, m), 5.94 - 5.99 (0.4H, m), 6.73 - 6.79 (1H, m), 7.06 (1H, d a), 7.10 - 7.21 (2H, m), 7.23 - 7.28	554

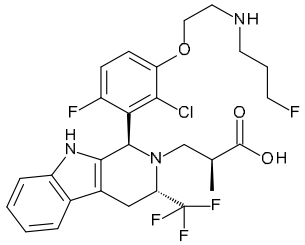
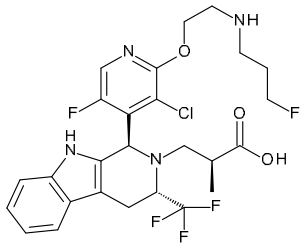
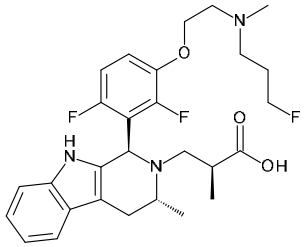
			(0.4H, m), 7.46 - 7.52 (0.6H, m), 8.53 (3H, s a). (Las señales de tres hidrógenos y del OH del ácido fórmico no se observaron.)	
130	 Isómero 2, aislado como una sal triple del ácido fórmico	ácido 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-dicloro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (600 MHz, MeOH-d_4, 27 °C) 0.81 - 0.94 (3H, m), 1.12 - 1.19 (3H, m), 1.90 - 2.34 (3H, m), 2.37 - 2.46 (0.4H, m), 2.47 - 2.57 (0.6H, m), 2.65 - 2.72 (1H, m), 3.03 (1H, td), 3.08 - 3.17 (2H, m), 3.22 - 3.28 (1H, m), 3.32 - 3.39 (2H, m), 3.40 - 3.51 (1H, m), 3.65 - 3.76 (1H, m), 4.22 - 4.32 (1H, m), 4.37 (1H, s a), 4.40 - 4.46 (0.6H, m), 4.47 - 4.52 (0.6H, m), 4.53 - 4.56 (0.4H, m), 4.61 - 4.64 (0.4H, m), 5.80 (0.6H, s a), 5.86 (0.4H, s), 6.74 (1H, t a), 7.02 - 7.06 (2H, m), 7.08 - 7.19 (2H, m), 7.22 - 7.25 (0.4H, m), 7.43 - 7.52 (0.6H, m), 8.52 (2H, s a). (Las señales de tres hidrógenos y del OH del ácido fórmico no se observaron).	554

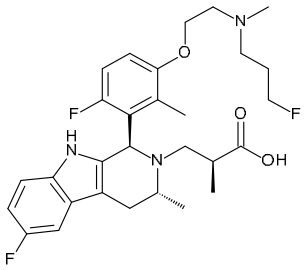
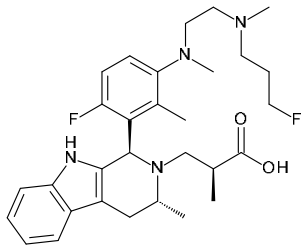
131		ácido 3-((1*R*,3*R*)-1-(2-cloro-6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO, 27 °C) 0.83 (3H, s), 0.88 (3H, s), 1.06 (3H, d), 1.85 (2H, d), 2.24 (1H, d), 2.75 (2H, s), 2.87 - 3.07 (5H, m), 3.12 (2H, d), 4.06 - 4.23 (3H, m), 4.49 - 4.55 (1H, m), 4.56 - 4.63 (1H, m), 5.40 (1H, s), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.19 - 7.24 (2H, m), 7.44 (1H, d), 10.43 (1H, s).	534
132		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.04 (3H, d), 1.16 (3H, d), 1.92 (2H, ddt), 2.24 (3H, s), 2.44 - 2.63 (2H, m), 2.67 (1H, dd), 2.85 - 2.92 (3H, m), 3.00 (1H, d), 3.05 (2H, s), 3.52 (1H, c), 4.38 - 4.47 (3H, m), 4.55 (1H, t), 5.15 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.09 - 7.18 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.72 (1H, d), 8.40 (1H, s). (2 intercambiables no se observaron)	483
133		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)piridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.03 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.83 - 1.98 (2H, m), 2.40 (1H, s), 2.66 - 2.76 (2H, m), 2.87 (2H, t), 2.89 - 2.96 (1H, m), 3.02 - 3.16 (3H, m), 3.56 - 3.66 (2H, m), 4.43 - 4.54 (3H, m),	521

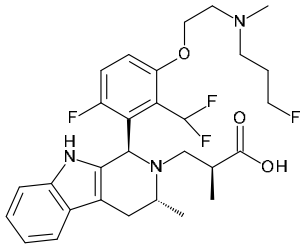
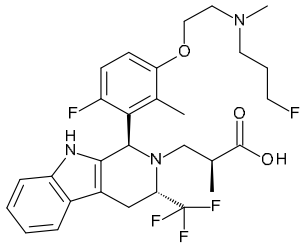
			4.58 (1H, t), 5.58 (1H, s), 7.13 (1H, dd), 7.16 (1H, td), 7.24 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.85 (1H, s). (1 intercambiable no se observó).	
134		ácido (*S*)-3-((*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3,3-dimetil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.87 (3H, d), 1.19 - 1.28 (4H, m), 1.31 - 1.41 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.79 - 1.90 (2H, m), 2.78 (3H, c), 2.85 (1H, d), 2.87 - 2.97 (1H, m), 3.01 (1H, ddd), 3.05 - 3.14 (2H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 4.49 (2H, dt), 5.56 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.00 (1H, t), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.23 (1H, dd), 7.33 (1H, s), 7.47 - 7.52 (1H, m). (1 intercambiable no se observó).	514
135		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-((2-((3-fluoropropil)amino)etil)amino)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4, 27 °C) 0.91 (3H, d), 1.38 (3H, d a), 1.69 - 2.02 (3H, m), 2.04 - 2.25 (2H, m), 2.83 - 3.14 (3H, m), 3.16 - 3.25 (2H, m), 3.26 - 3.39 (4H, m, oculto), 3.53 (2H, t), 3.80 - 4.06 (1H, m), 4.56 (2H, dt), 5.82 (1H, s a), 6.85 (1H, dd), 6.97 - 7.12 (3H, m), 7.44 (1H, d), 7.46 (1H, d). Cuatro hidrógenos no se observaron.	499

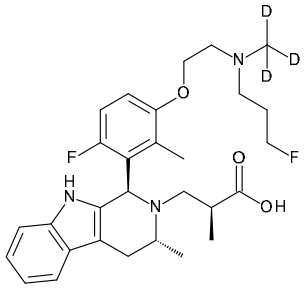
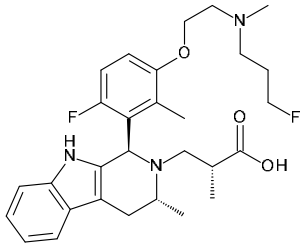
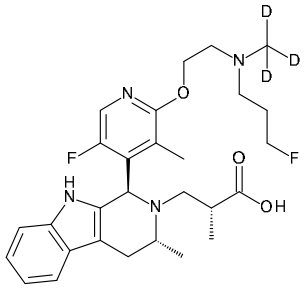
136		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-((2-((3-fluoropropil)amino)etil)(metil)amino)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4, 27 °C) 0.81 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.83 - 2.01 (3H, m), 2.05 (3H, s), 2.45 (1H, dd a), 2.55 (3H, s), 2.62 - 2.74 (1H, m), 2.87 - 3.26 (8H, m), 3.74 (1H, cd ad), 4.44 (2H, dt), 5.45 (1H, s), 6.92 - 7.06 (3H, m), 7.13 - 7.28 (2H, m), 7.37 - 7.45 (1H, m). (Tres hidrógenos no se observaron.)	513
137	 0.5 equivalentes de la sal del ácido fórmico	ácido (*S*)-3-((1*R*,3*S*)-3-(difluorometil)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.72 (3H, d), 1.63 - 1.93 (5H, m), 2.00 - 2.14 (1H, m), 2.41 - 2.46 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.80 - 2.97 (5H, m), 3.60 - 3.72 (2H, m), 3.86 - 4.05 (3H, m), 4.44 (2H, dt), 5.64 (1H, s), 6.24 (1H, td), 6.90 - 7.02 (4H, m), 7.14 - 7.20 (1H, m), 7.38 - 7.44 (1H, m), 8.18 (0.5H, s), 10.41 (1H, s). (El OH del ácido fórmico no se observó).	536
138		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*S*)-1-(2-cloro-6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-(difluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.80 (3H, d), 1.76 - 1.93 (2H, m), 2.33 - 2.48 (2H, m), 2.80 (2H, t a), 2.90 - 2.96 (2H, m), 2.98 - 3.06 (2H, m), 3.56 - 3.72 (1H, m), 4.09 - 4.18 (2H, m), 4.51 (2H, dt), 5.75	556

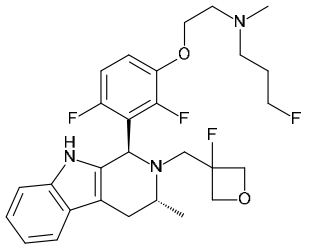
			(1H, s), 6.20 (1H, t ad), 6.90 - 7.25 (6H, m), 7.41 - 7.46 (1H, m), 10.57 (1H, s). (Dos hidrógenos no se observaron).	
139		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)piridin-4-il)-3-(difluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.83 (3H, d), 1.66 - 1.88 (2H, m), 2.35 - 2.48 (3H, m), 2.68 (2H, t), 2.85 - 3.00 (4H, m), 3.58 - 3.71 (1H, m), 4.36 (2H, t), 4.50 (2H, dt), 5.74 (1H, s), 6.24 (1H, td), 6.93 - 7.07 (2H, m), 7.17 - 7.21 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.07 (1H, s), 10.68 (1H, s). (Dos hidrógenos no se observaron).	557
140		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*S*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.67 (3H, d), 1.86 (3H, s), 1.89 - 2.02 (2H, m), 2.74 (1H, dd), 2.93 (2H, t), 3.12 (4H, dd), 3.27 - 3.40 (1H, m), 3.96 - 4.12 (2H, m), 4.12 - 4.25 (2H, m), 4.39 (1H, t), 4.48 (1H, t), 5.74 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 6.88 (1H, t), 7.02 - 7.11 (2H, m), 7.12 - 7.20 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.45 (2H, dd). (1 intercambiable no se observó).	554

141		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*S*)-1-(2-cloro-6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.80 - 0.93 (6H, m), 1.88 - 2.02 (2H, m), 2.69 (1H, s), 2.86 - 2.99 (2H, m), 3.03 - 3.26 (5H, m), 3.27 - 3.37 (1H, m), 4.05 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.38 - 4.51 (1H, m), 4.51 - 4.60 (1H, m), 4.70 (2H, s), 5.87 (1H, s), 6.72 - 6.80 (2H, m), 7.10 (2H, td), 7.17 (1H, dd), 7.45 - 7.54 (1H, m), 7.70 (1H, s).	574
142		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.92 (3H, d), 1.96 (2H, d), 2.34 (1H, d), 2.59 (1H, s), 2.95 (2H, s), 3.16 (4H, d), 3.45 (1H, s), 4.01 (1H, s), 4.41 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.58 (1H, s), 5.82 (1H, s), 6.55 – 6.66 (2H, m), 7.10 (2H, dc), 7.18 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.98 (1H, s).	575
144		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-difluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0.83 (3H, d), 1.00 - 1.06 (3H, m), 1.65 - 1.84 (2H, m), 2.15 - 2.28 (4H, m), 2.44 (2H, t), 2.57 (1H, dd a), 2.68 (2H, t), 2.77 - 2.97 (2H, m), 4.05 (2H, t), 4.44 (2H, dt), 5.15 (1H, s), 6.90 - 7.02 (3H, m), 7.11 - 7.22	518

			(2H, m), 7.35 - 7.43 (1H, m), 10.56 (1H, s). (Un hidrógeno quedó ocultado por el agua, dos hidrógenos no se observaron.)	
146		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-6-fluoro-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.89 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.82 (2H, dd), 1.86 - 1.93 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.54 - 2.62 (2H, m), 2.63 - 2.86 (5H, m), 2.89 (1H, dd), 3.23 (1H, d), 3.54 - 3.65 (1H, m), 4.01 (2H, t), 4.41 (1H, t), 4.51 (1H, t), 5.51 (1H, s), 6.76 - 6.91 (2H, m), 6.94 (1H, t), 7.07 - 7.19 (2H, m), 7.52 (1H, s).	532
147		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-((2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etil)(metil)amino)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4, 27 °C) 0.84 (3H, d), 1.15 - 1.25 (3H, m), 1.75 - 2.08 (6H, m), 2.40 (3H, s), 2.54 - 2.58 (3H, m), 2.58 - 2.66 (1H, m), 2.66 - 2.80 (5H, m), 2.95 - 3.23 (4H, m), 3.68 - 3.81 (1H, m), 4.40 (2H, dt), 5.06 (1H, s), 5.53 (1H, s a), 6.94 - 7.06 (3H, m), 7.13 - 7.28 (2H, m), 7.33 - 7.51 (1H, m). (El NH del indol no se observó).	527

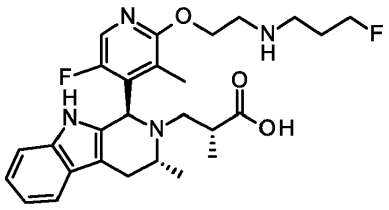
148		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(difluorometil)-6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)fenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.93 (3H, d), 1.21 (3H, d), 1.85 - 1.98 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.63 (2H, s), 2.73 - 2.81 (3H, m), 2.88 (2H, s), 3.17 (1H, s), 3.33 - 3.41 (1H, m), 3.58 - 3.67 (1H, m), 4.17 (2H, s), 4.54 (2H, dt), 5.60 (1H, s), 6.93 - 7.01 (1H, m), 7.06 - 7.15 (4H, m), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.50 - 7.53 (1H, m). (1 intercambiable no se observó)	550
149		ácido (*S*)-3-((1*R*,3*S*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.79 (3H, d), 1.88 - 1.95 (2H, m), 1.98 - 2.06 (1H, m), 2.34 - 2.41 (4H, m), 2.64 - 2.69 (2H, m), 2.80 - 2.89 (4H, m), 3.13 (1H, d), 3.22 (1H, dd), 3.29 - 3.4 (2H, m), 4.00 - 4.16 (3H, m), 4.45 (2H, dt), 5.78 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 6.93 (1H, t), 7.07 - 7.13 (2H, m), 7.17 - 7.19 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.45 - 7.49 (1H, m). (1 intercambiable no se observó)	568

150		Ácido (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil-d3)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 0.90 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.70 - 1.96 (5H, m), 2.56 (2H, t), 2.70 - 2.82 (5H, m), 2.90 (1H, dd), 3.20 - 3.32 (1H, m), 3.56 - 3.67 (1H, m), 3.99 (2H, t), 4.42 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.53 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.94 (1H, t), 7.06 - 7.18 (2H, m), 7.22 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, dd).	517
151		ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-3-(2-((3-fluoropropil)(metil)amino)etoxi)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.09 (3H, d), 1.21 (3H, d), 1.75 - 1.90 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.53 - 2.61 (3H, m), 2.68 (1H, s), 2.81 (4H, td), 3.20 - 3.31 (1H, m), 3.84 (1H, p), 4.02 (2H, ddc), 4.41 (1H, t), 4.51 (1H, t), 5.34 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.92 (1H, t), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.17 - 7.22 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, dd).	514
153		ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)(metil-d3)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1.04 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.78 - 1.94 (5H, m), 2.46 - 2.56 (1H, m), 2.56 - 2.73 (4H, m), 2.78 (1H, d), 3.01 (1H, ddd), 3.20 (1H, ddd), 3.70 (2H, c), 4.26 (1H, ddd), 4.39 (1H, t), 4.49 (1H, t), 4.66 - 4.77 (1H,	518

			m), 5.26 (1H, s), 7.12 (2H, dtd), 7.22 (1H, dd), 7.51 (2H, dd), 7.89 (1H, s).	
154		*N*-(2-(2,4-difluoro-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenoxi)etil)-3-fluoro-*N*-metilpropan-1-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1.10 (3H, d), 1.66 - 1.84 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.45 (2H, t), 2.58 (1H, dd), 2.67 (2H, t), 2.70 - 2.86 (2H, m), 3.15 - 3.30 (1H, m), 3.33 - 3.42 (1H, m), 4.05 (2H, t), 4.22 - 4.58 (6H, m), 5.26 (1H, s), 6.90 - 7.02 (3H, m), 7.11 - 7.22 (2H, m), 7.40 (1H, d), 10.59 (1H, s).	520

REIVINDICACIONES

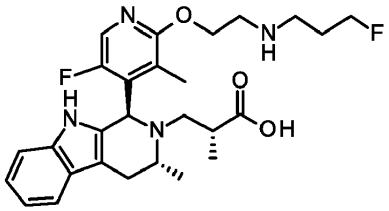
1. Ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico,



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es el ácido (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoxi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)-2-metilpropanoico,



.

3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1, para uso como un medicamento.

5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en la prevención o tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente.

6. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el cáncer es cáncer de mama o cáncer ginecológico.