

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 862**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61K 31/437	(2006.01)
C07D 471/14	(2006.01) A61K 31/438	(2006.01)
C07C 61/13	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07F 7/18	(2006.01) A61P 5/30	(2006.01)
C07C 57/04	(2006.01) C07B 59/00	(2006.01)
C07C 69/732	(2006.01)	
C07C 69/738	(2006.01)	
C07C 69/757	(2006.01)	
C07D 209/18	(2006.01)	
C07D 209/14	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2017** **PCT/US2017/024809**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.10.2017** **WO17172957**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2017** **E 17776574 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2024** **EP 3442971**

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

30 Prioridad:

01.04.2016 US 201662317254 P

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

05.12.2024

73 Titular/es:

RECURIUM IP HOLDINGS, LLC (100.0%)
10835 Road to the Cure, Suite 205
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

HUANG, PETER, QINHUA;
SLEE, DEBORAH, HELEN;
HEGDE, SAYEE, GAJANAN;
HOPKINS, CHAD, DANIEL;
BUNKER, KEVIN, DUANE;
PINCHMAN, JOSEPH, ROBERT y
SIT, RAKESH, KUMAR

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 991 862 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

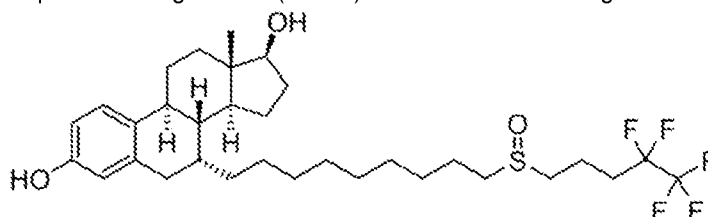
Moduladores del receptor de estrógeno

5 Campo

La presente solicitud se refiere a compuestos que son moduladores alfa del receptor de estrógeno y a métodos para usarlos para tratar afecciones caracterizadas por una proliferación celular excesiva, tales como el cáncer.

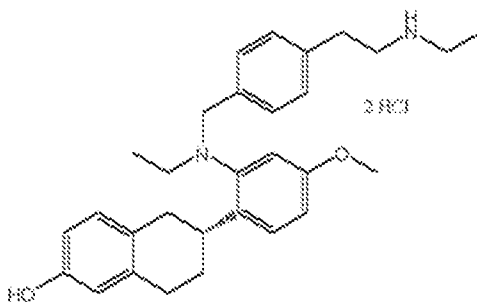
10 Descripción

Muchas células cancerosas expresan receptores de estrógeno (RE) y tienen características de crecimiento que están moduladas por el estrógeno. Se han desarrollado varias terapias farmacológicas contra el cáncer de mama dirigidas a las salas de emergencias. En muchos casos, los fármacos son moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) que tienen efectos agonistas y/o antagonistas sobre los RE. Por ejemplo, fulvestrant es un fármaco que se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Tiene efectos antagonistas sobre RE-alfa y se considera un degradador selectivo del receptor de estrógeno alfa (SERD). Fulvestrant tiene la siguiente estructura química:



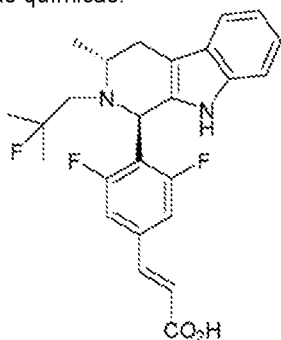
Fulvestrant

También se ha informado que un compuesto conocido como RAD1901 es un SERD. Véase Garner, F. et al., "RAD1 901: un novedoso degradador selectivo del receptor de estrógeno biodisponible por vía oral que demuestra actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de cáncer de mama" *Anti-Cancer Drugs* 26(9), 948-956 (2015). RAD1901 tiene la siguiente estructura química:

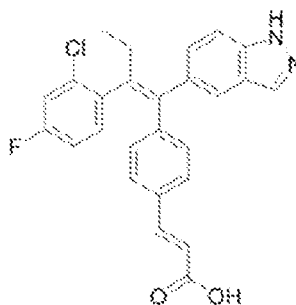


RAD1901

Otros SERD informados incluyen los compuestos conocidos como AZD9496 y GDC-0810. Véase De Savi, C. et al., "Optimization of a Novel Binding Motif to (E)-3-(3,5-Difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4b]indol-1-yl)phenyl)acrylic acid (AZD9496), a Potent and Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Downregulator and Antagonist", *J. Med. Chem.* 58, 8128-8140 (2015) ("De Savi") y Lai, A et al., "Identification of GDC-0810 (ARN-810), an Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradator (SERD) that Demonstrates Robust Activity in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Xenografts", *J. Med. Chem.* 58, 4888-4904 (2015). AZD9496 y GDC-0810 tienen las siguientes estructuras químicas:



AZD9496



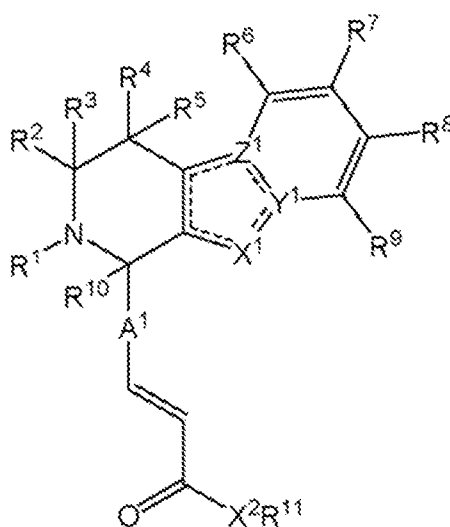
GDC-0810

Otros SERD informados incluyen los divulgados en el documento WO 2008/002490; WO 2011/156518; WO 2013/090829; WO 2013/090836; WO 2013/142266; WO 2014/151899; WO 2014/191726; WO 2015/082990; y US 2014/00235660.

En este momento, el único SERD aprobado para el tratamiento del cáncer de mama en los Estados Unidos es el fulvestrant. Sin embargo, la eficacia clínica del fulvestrant es limitada y debe dosificarse mediante inyección intramuscular. Actualmente se encuentran en desarrollo clínico varios SERD administrados por vía oral (por ejemplo, ARN-810 (GDC-0810), AZD9496, SRN-927, RAD1901, LSZ102), pero en este momento no se ha aprobado ningún SERD oral para el tratamiento del cáncer de mama en Estados Unidos (ver la publicación de De Savi, C. et al. mencionada anteriormente). Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad sentida desde hace mucho tiempo de SERD o SERM bien tolerados en dosis orales que sean útiles en el estudio y el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como el cáncer de mama, que tienen características de crecimiento que están moduladas por el estrógeno.

RESUMEN

Una forma de realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura siguiente.



Fórmula (I)

En una forma de realización, X¹, Y¹ y Z¹ son cada uno independientemente C o N, con la primera condición de que al menos uno de X¹, Y¹ y Z¹ sea N; con la segunda condición de que cada uno de X¹, Y¹ y Z¹ esté descargado; con la tercera condición de que dos de las líneas de puntos indiquen dobles enlaces; y con la cuarta condición de que las valencias de X¹, Y¹ y Z¹ pueden satisfacerse cada una independientemente mediante la unión a un sustituyente seleccionado entre H y R¹²,

X² es O, NH o S; A¹ se selecciona del grupo que consiste en un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido.

R¹ es un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R² y R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o R² y R³ junto con el carbono al que están unidos R² y R³ forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido,

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o R⁴ y R⁵ junto con el carbono al que están unidos R⁴ y R⁵ forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de entre grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, una amina monosustituida opcionalmente y una amina disustituida opcionalmente sustituida;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R¹¹ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R¹² es hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido o un alcoxi C₁₋₃

opcionalmente sustituido; siempre que, si no hay sustituyentes indicados, significa que el grupo "opcionalmente sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), cicloalquil(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicliil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N carbamilo, O tiocarbamilo, N tiocarbamilo, C amido, N amido, S-sulfonamido, N sulfonamido, C carboxi, O carboxi, nitro,

sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido; y

si no se indican sustituyentes, significa que el grupo "sustituido" indicado está sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterocicilo, aril(alquilo), cicloalquil(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicil(alquilo), hidroxi, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

Una forma de realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Una forma de realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que depende del receptor de estrógeno alfa y/o mediado por receptor alfa de estrógeno, preferiblemente, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en un cáncer de mama y un cáncer ginecológico; o preferiblemente en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino.

Estas y otras formas de realización se describen con mayor detalle a continuación.

DIBUJOS

FIG. 1 ilustra el Esquema General 1 para preparar compuestos de la Fórmula (I).
FIG. 2 ilustra un método para preparar el Compuesto 11A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

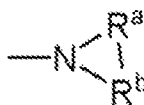
Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en este documento, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

Siempre que un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", ese grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando un grupo se describe como "no sustituido o sustituido" si está sustituido, el o los sustituyentes pueden seleccionarse entre uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, significa que el grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterocicilo, aril(alquilo), cicloalquil(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicil(alquilo), hidroxi, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

Como se usa en el presente documento, "C_a a C_b" en el que "a" y "b" son números enteros que se refieren al número de átomos de carbono en un grupo. El grupo indicado puede contener desde "a" hasta "b", inclusive, átomos de carbono. Así, por ejemplo, un grupo "alquilo C₁ a C₄" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-. Si no se designan "a" ni "b", se asumirá el rango más amplio descrito en estas definiciones.

Si dos grupos "R" se describen como "tomados juntos", los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si se indica que R^a y R^b de un grupo NR^aR^b están "tomados juntos", significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:



Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático completamente saturado. El resto alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, entre otros, isopropilo, sec-butilo, t-butilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo y similares. El grupo alquilo puede tener de 1 a 30 átomos de carbono (siempre que aparezca en el presente documento, un rango numérico tal como "de 1 a 30" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "de 1 a 30 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede constar de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 30 átomos de carbono inclusive, aunque

la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa ningún rango numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño mediano que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

5

El término "alqueno" utilizado en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene un doble enlace de carbono que incluye, entre otros, 1-propeno, 2-propeno, 2-metil-1-propeno, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Un grupo alqueno puede estar sustituido o no sustituido.

10

El término "alquino" utilizado en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene uno o más enlaces triples de carbono que incluyen, entre otros, 1-propino, 1-butino, 2-butino y similares. Un grupo alquino puede estar sustituido o no sustituido.

15

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo mono o multicíclico completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí en forma de fusión, puente o espiro. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "condensado" se refiere a dos anillos que tienen dos átomos y un enlace en común. Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo con puente" se refiere a compuestos en los que el cicloalquilo contiene un enlace de uno o más átomos que conectan átomos no adyacentes. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "espiro" se refiere a dos anillos que tienen un átomo en común y los dos anillos no están unidos por un puente. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 30 átomos en los anillos, de 3 a 20 átomos en los anillos, de 3 a 10 átomos en los anillos, de 3 a 8 átomos en los anillos o de 3 a 6 átomos en el (los) anillo(s). Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos monocicloalquilo típicos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo condensados son decahidronaftaleno, dodecahidro-1H-fenileno y tetradecahidroantraceno; ejemplos de grupos cicloalquilo con puente son biciclo[1.1.1]pentilo, adamantano y norbornano; y ejemplos de grupos espirocicloalquilo incluyen espiro[3,3]heptano y espiro[4,5]decano.

25

Como se usa en el presente documento, "cicloalqueno" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo mono o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones π completamente deslocalizado a lo largo de todos los anillos (de lo contrario el grupo sería "arilo", como se define en este documento). Los grupos cicloalqueno pueden contener de 3 a 10 átomos en el (los) anillo(s) o de 3 a 8 átomos en el (los) anillo(s). Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí de forma fusionada, en puente o en espiro. Un grupo cicloalqueno puede estar sustituido o no sustituido.

35

Como se usa en el presente documento, "cicloalquino" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo mono o multicíclico que contiene uno o más triples enlaces en al menos un anillo. Si hay más de un triple enlace, los triples enlaces no pueden formar un sistema de electrones π completamente deslocalizado en todos los anillos. Los grupos cicloalquino pueden contener de 6 a 10 átomos en el (los) anillo(s) o de 6 a 8 átomos en el (los) anillo(s). Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí en forma de fusión, puente o espiro. Un grupo cicloalquino puede estar sustituido o no sustituido.

40

Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos carbocíclicos (todos de carbono) (incluidos sistemas de anillos fusionados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones π completamente deslocalizado en todo el anillo. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C_6-C_{14} , un grupo arilo C_6-C_{10} o un grupo arilo C_6 . Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

45

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o multicíclico (un sistema de anillos con un sistema de electrones π completamente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2 o 3 heteroátomos), es decir, un elemento distinto del carbono, incluidos, entre otros, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el (los) anillo(s) de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el (los) anillo(s), de 5 a 10 átomos en el (los) anillo(s) o de 5 a 6 átomos en el (los) anillo(s). Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos condensados en los que dos anillos, tales como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, entre otros, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

55

60

Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" o "heteroalíciclilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez y hasta 18 miembros en el que los átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillos. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se produzca un sistema de

65

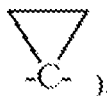
electrones π completamente deslocalizado en todos los anillos. El heteroátomo es un elemento distinto del carbono que incluye, entre otros, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, de modo que la definición incluya oxosistemas y tiosistemas tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí en forma de fusión, puente o espiro. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "condensado" se refiere a dos anillos que tienen dos átomos y un enlace en común. Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo con puente" o "heteroalíciclilo con puente" se refiere a compuestos en los que el heterociclilo o heteroalíciclilo contiene un enlace de uno o más átomos que conectan átomos no adyacentes. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "espiro" se refiere a dos anillos que tienen un átomo en común y los dos anillos no están unidos por un puente. Los grupos heterociclilo y heteroalíciclilo pueden contener de 3 a 30 átomos en el (los) anillo(s), de 3 a 20 átomos en el (los) anillo(s), de 3 a 10 átomos en el (los) anillo(s), de 3 a 8 átomos en el (los) anillo(s) o de 3 a 6 átomos en el (los) anillo(s). Además, cualquier nitrógeno heteroalícíclico puede estar cuaternizado. Los grupos heterociclilo o heteroalícíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Ejemplos de dichos grupos "heterociclilo" o "heteroalíciclilo" incluyen, entre otros, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiano, 1,3-oxatolano, 1,3-ditio, 1,3-ditolano, 1,4-oxatiano, tetrahydro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, azepano, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, timorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, sulfona de tiamorfolina y sus análogos benzocondensados (por ejemplo, bencimidazolidinona, tetrahydroquinolina y/o 3,4-metilendioxifenilo). Ejemplos de grupos espiroheterociclilo incluyen 2-azaspiro[3.3]heptano, 2-oxaspiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2-oxaspiro[3.4]octano y 2-azaspiro[3.4]octano.

Como se usan en el presente documento, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y arilo de un aralquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, entre otros, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

Como se usan en el presente documento, "heteroaralquilo" y "heteroaril(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y heteroarilo de heteroaralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo e imidazolilalquilo y sus análogos benzocondensados.

Un "heteroalíciclilo(alquilo)" y "heterociclil(alquilo)" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalíciclilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y el heterociclilo de un (heteroalíciclil)alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, tetrahydro-2H-piran-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahydro-2H-tiopiran-4-il(metilo) y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

Como se usa en el presente documento, los "grupos alquileo inferior" son grupos de unión $-\text{CH}_2-$ de cadena lineal, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares a través de sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, entre otros, metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y butileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Un grupo alquileo inferior puede sustituirse reemplazando uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior y/o sustituyendo ambos hidrógenos en el mismo carbono con un grupo cicloalquilo (por ejemplo,



Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" se refiere a un grupo $-\text{OH}$.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a la Fórmula $-\text{OR}$ en la que R es un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo) se define en el presente documento. Una lista no limitante de alcoxis son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), *n*-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en el presente documento, "acilo" se refiere a hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) y heterociclil(alquilo) conectados, como sustituyentes, a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-\text{CN}$.

El término "átomo de halógeno" o "halógeno", como se usa en el presente documento, significa cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo " $-C(=S)R$ " en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

5 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=O)N(R_A R_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

10 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $ROC(=O)N(R_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

15 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=S)N(R_A R_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

20 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $ROC(=S)N(R_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

25 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $-C(=O)N(R_A R_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Una C-amido puede estar sustituida o no sustituida.

30 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $RC(=O)N(R_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Una N-amido puede estar sustituida o no sustituida.

35 Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-SO_2N(R_A R_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

40 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo " $RSO_2N(R_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo " $RC(=O)O-$ " en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo), como se define en el presente documento. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

45 Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo " $-C(=O)OR$ " en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a O-carboxi. Un éster y un carboxi C pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Un grupo "nitro" se refiere a un grupo " $-NO_2$ ".

50 Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo " $-SR$ " en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

55 Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo " $-S(=O)-R$ " en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo " SO_2R " en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o no sustituido.

60 Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

65 Como se usa en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Dichos grupos

incluyen, entre otros, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

El término "amino", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo -NH_2 .

Un grupo "amino monosustituido" se refiere a un grupo " -NHR " en el que R puede ser un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo), como se define en el presente documento. Un amino monosustituido puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos amino monosustituidos incluyen, entre otros, $\text{-NH}(\text{metilo})$, $\text{-NH}(\text{fenilo})$ y similares.

Un grupo "amino disustituido" se refiere a un grupo " $\text{-NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo), como se define en el presente documento. Un amino disustituido puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos amino disustituidos incluyen, entre otros, $\text{-N}(\text{metil})_2$, $\text{-N}(\text{fenil})(\text{metilo})$, $\text{-N}(\text{etil})(\text{metilo})$ y similares.

Cuando no se especifica el número de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, "alcoxifenilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ " puede incluir uno o más de los mismos o diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres átomos.

Como se usa en el presente documento, un radical indica especies con un único electrón no apareado, de modo que la especie que contiene el radical puede estar unida covalentemente a otra especie. Por tanto, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. Más bien, un radical indica una porción específica de una molécula más grande. El término "radical" se puede utilizar indistintamente con el término "grupo".

Como se usa en el presente documento, cuando un grupo o unidad química incluye un asterisco (*), ese asterisco indica un punto de unión del grupo o unidad a otra estructura.

Como se usa en el presente documento, "grupos de enlace" son grupos químicos que se indica que tienen múltiples valencias abiertas para conectarse a dos o más grupos diferentes. Por ejemplo, los grupos alquilenos inferior de fórmula general $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ donde n está en el intervalo de 1 a 10, son ejemplos de grupos de enlace que se describen en otra parte del presente documento como fragmentos moleculares de conexión a través de sus átomos de carbono terminales. Otros ejemplos de grupos de enlace incluyen $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{O-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{NH-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6\text{)-}$ y $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{S-}$, en los que cada n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Los expertos en la técnica reconocerán que n puede ser cero para algunos grupos de enlace tales como $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{O-}$, en cuyo caso el grupo de enlace es simplemente -O- . Los expertos en la técnica también reconocerán que la referencia aquí a un grupo de enlace asimétrico se entenderá como una referencia a todas las orientaciones de ese grupo (a menos que se indique lo contrario). Por ejemplo, la referencia en el presente documento a $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{O-}$ se entenderá como una referencia tanto a $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{O}$ como a $\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas formas de realización, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido halohídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), un ácido sulfúrico, un ácido nítrico y un ácido fosfórico (tal como 2,3-dihidroxipropil dihidrógeno fosfato). Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, trifluoroacético, benzoico, salicílico, 2-oxopentanoico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio, potasio o litio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio, o una sal de magnesio, una sal de un carbonato, una sal de un bicarbonato, una sal de bases orgánicas tales como dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina $\text{C}_1\text{-C}_7$, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos como arginina y lisina. Para los compuestos de Fórmula (I), los expertos en la técnica entienden que cuando se forma una sal mediante protonación de un grupo basado en nitrógeno (por ejemplo, NH_2), el grupo basado en nitrógeno puede asociarse con una carga positiva (por ejemplo, NH_2 puede convertirse en NH_3^+) y la carga positiva puede equilibrarse mediante un contraión cargado negativamente (tal como Cl^-).

Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tenga uno o más centros quirales, si no se expresa expresamente una estereoquímica absoluta indicada, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser una mezcla racémica enantioméricamente pura, enriquecida enantioméricamente, diastereoméricamente pura, enriquecida diastereoméricamente o una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tiene uno o más dobles enlaces que generan isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z una

mezcla de los mismos. Asimismo, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Se debe entender que cuando los compuestos descritos en el presente documento tienen valencias vacías, entonces las valencias deben estar llenas con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

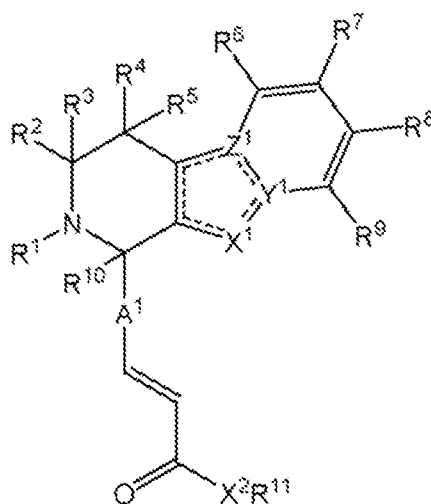
Se entiende que los compuestos descritos en el presente documento se pueden marcar isotópicamente. La sustitución con isótopos como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, como, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos. Cada elemento químico representado en una estructura compuesta puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en la estructura de un compuesto se puede revelar o entender explícitamente que un átomo de hidrógeno está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluidos, entre otros, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia en este documento a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Se entiende que los métodos y combinaciones descritos en el presente documento incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. En otras formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento.

Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del rango está abarcado dentro de las formas de realización.

Compuestos

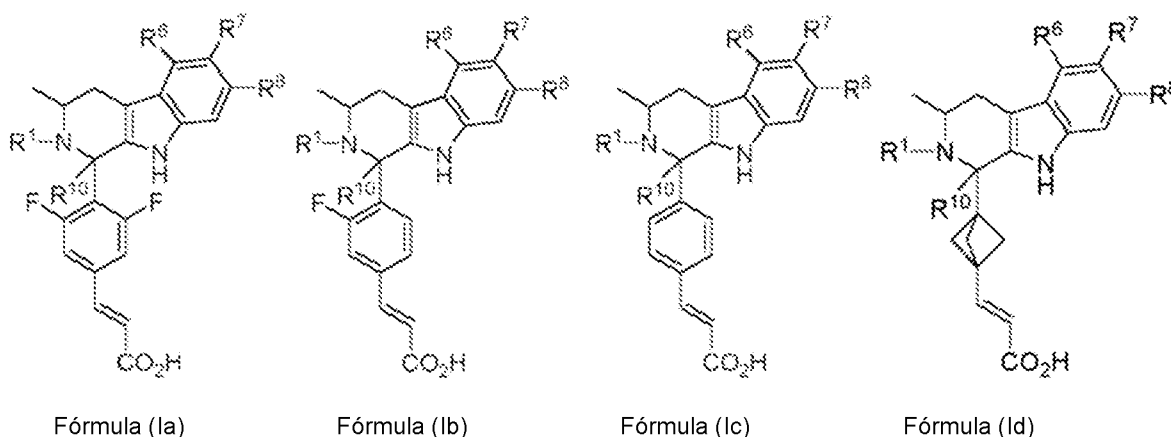
Algunas formas de realización descritas en el presente documento se refieren a compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Fórmula (I)

En diversas formas de realización, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para mejorar, tratar y/o diagnosticar una enfermedad o afección que depende del receptor de estrógeno y/o está mediada por el receptor de estrógeno. En una forma de realización, la enfermedad es cáncer. En una forma de realización, el cáncer es cáncer de mama. En una forma de realización, los compuestos de Fórmula (I) son moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM). En una forma de realización, los compuestos de Fórmula (I) son degradadores selectivos de receptores de estrógeno (SERD). Detalles adicionales sobre diversos usos y métodos de tratamiento se describen en otra parte del presente documento.

- En diversas formas de realización, las variables X^1 , Y^1 y Z^1 en la Fórmula (I) son cada una independientemente C o N, con la primera condición de que al menos una de X^1 , Y^1 y Z^1 sea N; con la segunda condición de que cada uno de X^1 , Y^1 y Z^1 esté descargado; con la tercera condición de que dos de las líneas de puntos indiquen dobles enlaces; y con la cuarta condición de que las valencias de X^1 , Y^1 y Z^1 puedan satisfacerse cada una independientemente mediante la unión a un sustituyente seleccionado de H y R^{12} . En una forma de realización, la variable X^2 en la Fórmula (I) es O, NH o S. Por ejemplo, en una forma de realización, X^2 es O. En diversas formas de realización, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido y un alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R^{12} es hidrógeno.
- En otra forma de realización, R^{12} no es hidrógeno. En una forma de realización, la variable A^1 en la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, A^1 es un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en una forma de realización A^1 es un fenilo opcionalmente sustituido. Por tanto, en diversas formas de realización A^1 es un fenilo sustituido o un fenilo no sustituido. En otra forma de realización, A^1 es un cicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en una forma de realización A^1 es un biciclopentilo opcionalmente sustituido. Por tanto, en diversas formas de realización A^1 es un biciclopentilo sustituido o un biciclopentilo no sustituido.
- En diversas formas de realización, la variable R^1 en la Fórmula (I) es un cicloalquilo opcionalmente sustituido.
- En una forma de realización, R^1 en la Fórmula (I) es un cicloalquilo sustituido. En una forma de realización, R^1 es cicloalquilo sustituido que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, haloalquilo y un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi sustituido, una amina monosustituida sustituida y una amina disustituida sustituida. En una forma de realización, R^1 es un cicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en ciclobutilo no sustituido, difluorociclobutilo no sustituido, ciclopentilo no sustituido y biciclopentilo no sustituido.
- En diversas formas de realización, las variables R^2 y R^3 en la Fórmula (I) se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^2 y R^3 junto con el carbono al que están unidos R^2 y R^3 forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluorometilo y difluorometilo.
- En diversas formas de realización, las variables R^4 y R^5 en la Fórmula (I) se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^4 y R^5 junto con el carbono al que están unidos R^4 y R^5 forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido.
- En diversas formas de realización, las variables R^6 , R^7 , R^8 y R^9 en la Fórmula (I) se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, una amina monosustituida opcionalmente sustituida y una amina disustituida opcionalmente sustituida. En una forma de realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi no sustituido. Por ejemplo, en una forma de realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en fluoro y metoxi.
- En diversas formas de realización, la variable R^{10} en la Fórmula (I) es hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido.
- En diversas formas de realización, la variable R^{11} en la Fórmula (I) es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R^{11} es un alquilo C_{1-6} no sustituido. Por ejemplo, en una forma de realización, R^{11} es metilo, etilo o propilo (por ejemplo, isopropilo o *n*-propilo).
- Se prefieren compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde los compuestos de Fórmula (I) pueden representarse mediante las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), que tienen las siguientes estructuras.



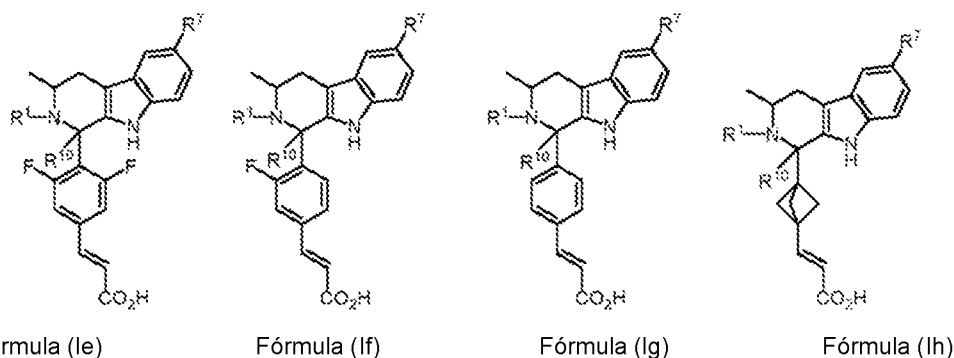
Preferiblemente, las variables R^1 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} para los compuestos de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) son los mismos que se describen en otra parte del presente documento.

Preferiblemente, la variable R^1 en las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) es un cicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en ciclobutilo no sustituido, difluorociclobutilo no sustituido, ciclopentilo no sustituido y biciclopentilo no sustituido.

En un ejemplo, las variables R^6 , R^7 y R^8 en las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) son cada una seleccionadas independientemente del grupo que consiste en halógeno, por ejemplo, fluoro, cloro o bromo, hidroxilo y alcoxi no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi o propoxi). En otro ejemplo, las variables R^6 y R^8 en las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) son ambos hidrógeno. En otro ejemplo, las variables R^7 y R^8 en las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) son ambas hidrógeno.

En un ejemplo, la variable R^{10} en las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} . En un ejemplo, la variable R^{10} en las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) no es hidrógeno.

Se prefieren compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde los compuestos de Fórmula (I) pueden representarse mediante las Fórmulas (Ie), (If), (Ig) y (Ih), teniendo las estructuras siguientes.



En diversos ejemplos, las variables R^1 , R^7 y R^{10} para los compuestos de Fórmulas (Ie), (If), (Ig) y (Ih) son las mismas que se describen en otras partes del presente documento.

En ejemplos, la variable R^1 en las Fórmulas (Ie), (If), (Ig) y (Ih) es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_4 , fluoro(alquilo C_4) y trifluoro(alquilo C_2). En otra forma de realización, preferiblemente, la variable R^1 en las Fórmulas (Ie), (If), (Ig) y (Ih) es un cicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en ciclobutilo no sustituido, difluorociclobutilo no sustituido, ciclopentilo no sustituido y biciclopentilo no sustituido.

Preferiblemente, la variable R^7 en las Fórmulas (Ie), (If), (Ig) y (Ih) se selecciona del grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro o bromo), hidroxilo y alcoxi no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi o propoxi). Preferiblemente, la variable R^{10} en las Fórmulas (Ie), (If), (Ig) y (Ih) es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} . En un ejemplo, la variable R^{10} en las Fórmulas (Ie), (If), (Ig) y (Ih) no es hidrógeno.

Métodos de preparación

Los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de diversas maneras por parte de los expertos utilizando técnicas conocidas guiadas por las enseñanzas detalladas proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, en una forma de realización, los compuestos de Fórmula (I) se preparan de acuerdo con el Esquema General 1 como se muestra en la FIG. 1. Las variables del Esquema General 1 son las descritas en otra parte del presente documento con respecto a la Fórmula (I). En general, la formación de anillos y la reacción de acoplamiento entre compuestos de fórmulas generales (A) y (B) para formar compuestos de Fórmula (I) como se ilustra en el Esquema General 1 se pueden llevar a cabo de una manera similar a la de la reacción entre (R)-N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-amina y etil (E)-3-(3-formilbencilo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato como se describe en el Ejemplo 1A a continuación. Cualquier paso de reacción preliminar requerido para formar compuestos de partida de fórmulas generales (A) y (B) puede ser llevado a cabo fácilmente por aquellos expertos en la técnica en vista de la enseñanza detallada proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante el ajuste apropiado de los reactivos y las condiciones descritos en el Ejemplo 1A para la preparación de (R)-N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-amina y etil (E)-3-(3-formilbencilo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato, respectivamente. De manera similar, cualquier producto de reacción intermedio formado como resultado de la reacción entre compuestos de fórmulas generales (A) y (B) puede convertirse fácilmente en compuestos de fórmula (I) por aquellos expertos en la técnica en vista de la enseñanza detallada proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante el ajuste apropiado de los reactivos y las condiciones descritos en el Ejemplo 1A para la preparación del compuesto de referencia 1A a partir de etil intermedio (E)-3-(3-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato.

Usos y métodos de tratamiento

Como se describe en el presente documento, se pueden usar uno o más compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para inhibir el crecimiento de una célula. Preferiblemente, se identifica que la célula tiene un receptor de estrógeno que media una característica de crecimiento de la célula. El crecimiento de una célula se puede inhibir poniendo en contacto la célula con una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica como se describe en otro lugar del presente documento. Dicho contacto de uno o más compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede tener lugar de diversas formas y ubicaciones, incluyendo, entre otras, lejos de un sujeto vivo (por ejemplo, en un laboratorio, entorno de diagnóstico y/o análisis) o en proximidad de un sujeto vivo (por ejemplo, dentro o sobre una porción exterior de un animal, por ejemplo, un humano). Por ejemplo, un ejemplo proporciona un método para tratar a un sujeto, que comprende identificar un sujeto que necesita tratamiento para una enfermedad o afección que depende del receptor de estrógeno y/o está mediada por el receptor de estrógeno y administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica, como se describe en otra parte del presente documento. Otra forma de realización proporciona uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica (como se describe en otra parte del presente documento), para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección que es dependiente del receptor de estrógeno alfa y/o mediado por el receptor de estrógeno alfa.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones que dependen del receptor alfa de estrógeno y/o están mediadas por el receptor alfa de estrógeno y, por tanto, adecuadas para el tratamiento usando los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen cánceres de mama y cánceres ginecológicos. Por ejemplo, dichas enfermedades o afecciones pueden incluir una o más de las siguientes: cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino. Una forma de realización proporciona uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica (como se describe en otra parte del presente documento), para su uso en el tratamiento de cánceres de mama y cánceres ginecológicos, incluyendo por ejemplo, uno o más de los siguientes: cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica como se describe en otro lugar del presente documento, se pueden administrar a tales sujetos mediante una variedad de métodos. En cualquiera de los usos o métodos descritos en el presente documento, la administración puede realizarse mediante diversas vías conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo, entre otras, la administración oral, intravenosa, intramuscular, tópica, subcutánea, sistémica y/o intraperitoneal a un sujeto que lo necesite.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento", "tratado", "terapéutico" y "terapia" no significan necesariamente la curación total o la abolición de la enfermedad o afección mediada por receptores de estrógenos y/o dependientes de receptores de estrógenos. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de la enfermedad o afección, en cualquier medida, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que puedan empeorar la sensación general de bienestar o apariencia del sujeto.

Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se utilizan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto, sal o composición puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno y/o mediada por el receptor de

estrógeno, o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La respuesta puede ocurrir en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno y/o mediada por el receptor de estrógeno que se está tratando. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, en vista de la divulgación proporcionada en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en este documento requerida como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluido el ser humano, que se está tratando y las características físicas del animal específico que se esté considerando. La dosis se puede adaptar para lograr el efecto deseado, pero dependerá de factores tales como peso, dieta, medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica.

La cantidad del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, requerida para su uso en el tratamiento variará no sólo con el compuesto o sal particular seleccionado sino también con la vía de administración, la naturaleza y/o síntomas de la enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno y/o mediada por el receptor de estrógeno que se está tratando y la edad y condición del paciente y, en última instancia, quedarán a discreción del médico o clínico tratante. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis pueden calcularse como la base libre. Como entenderán los expertos en la técnica, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en el presente documento en cantidades que excedan, o incluso excedan con creces, los rangos de dosificación descritos en el presente documento con el fin de tratar de manera eficaz y agresiva enfermedades o afecciones dependientes de receptores de estrógenos particularmente agresivos y/o mediadas por receptores de estrógenos.

Sin embargo, en general, una dosis adecuada estará a menudo en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Por ejemplo, una dosis adecuada puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,10 mg/kg a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal por día, tal como aproximadamente 0,15 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal del receptor por día, aproximadamente 0,2 mg/kg a 4,0 mg/kg de peso corporal del receptor por día. El compuesto se puede administrar en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de 1 a 500 mg, 10 a 100 mg o de 5 a 50 mg de ingrediente activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados, para, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La propia subdosis puede dividirse, además, por ejemplo, en varias administraciones discretas poco espaciadas.

Como será fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosis útil *in vivo* que se administrará y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad de la afección y las especies de mamíferos tratadas, la compuestos particulares empleados, y el uso específico para el cual se emplean estos compuestos. La determinación de niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede ser realizada por un experto en la técnica utilizando métodos rutinarios, por ejemplo, ensayos clínicos en humanos, estudios *in vivo* y estudios *in vitro*. Por ejemplo, pueden determinarse dosis útiles de un compuesto de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, comparando su actividad *in vitro* y su actividad *in vivo* en modelos animales. Esta comparación se puede hacer comparándola con un fármaco establecido, como el fulvestrant.

La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o la concentración mínima efectiva (CME). La CME variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de datos *in vivo* y/o *in vitro*. Las dosis necesarias para alcanzar la CME dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, se pueden utilizar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones en plasma. Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor CME. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CME durante el 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre el 30-90 % y lo más preferiblemente entre el 50-90 %. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

Cabe señalar que el médico tratante sabría cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. Por el contrario, el médico tratante también sabría que debe ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (lo que excluye la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno y/o mediada por el receptor de estrógeno a tratar y con la vía de administración. La gravedad de la enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno y/o mediada por el receptor de estrógeno puede evaluarse, por ejemplo, en parte, mediante métodos de evaluación de pronóstico estándar. Además, la dosis y quizás la frecuencia de la dosis también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta de cada paciente individual. En medicina veterinaria se puede utilizar un programa comparable al discutido anteriormente.

Los compuestos, sales y composiciones divulgados en el presente documento se pueden evaluar en cuanto a eficacia y toxicidad utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de compuestos que comparten ciertos restos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferiblemente humana. Los resultados de estos estudios suelen predecir la toxicidad en animales, como los mamíferos o, más específicamente, los seres humanos. Alternativamente, la

toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos, perros o monos, puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular se puede establecer utilizando varios métodos reconocidos, como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en humanos. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el experto puede guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y/o régimen apropiado.

Composiciones farmacéuticas

Algunas formas de realización descritas en el presente documento se refieren a una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos y/o sales divulgadas en el presente documento con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas generalmente se adaptarán a la vía de administración específica prevista.

El término "fisiológicamente aceptable" define un vehículo, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto ni causa daños o lesiones apreciables a un animal al que se pretende administrar la composición.

Como se usa en el presente documento, un "portador" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo comúnmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un sujeto.

Como se usa en el presente documento, un "diluyente" se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica apreciable pero que puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, se puede usar un diluyente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para su fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se administrará mediante inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución acuosa tamponada tal como, sin limitación, solución salina tamponada con fosfato que imita el pH y la isotonicidad de la sangre humana.

Como se usa en el presente documento, un "excipiente" se refiere a una sustancia esencialmente inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Por ejemplo, los estabilizadores tales como antioxidantes y agentes quelantes de metales son excipientes. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende un antioxidante y/o un agente quelante de metales. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un paciente humano per se, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en terapia combinada, o vehículos, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Los expertos en la técnica conocen las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden fabricar de una manera que en sí misma es conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o formación de tabletas. Además, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el propósito previsto. Muchos de los compuestos utilizados en las combinaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto, sal y/o composición en la técnica que incluyen, entre otras, administración oral, rectal, pulmonar, tópica, en aerosol, inyección, infusión y administración parenteral, incluyendo intramuscular, subcutánea, intravenosa, inyecciones intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares.

También se puede administrar el compuesto, la sal y/o la composición de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección o implantación del compuesto directamente en el área afectada, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Además, se puede administrar el compuesto en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas serán dirigidos al órgano y absorbidos selectivamente por éste. Por ejemplo, puede ser deseable la administración intranasal o pulmonar para atacar una enfermedad o afección respiratoria.

5 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina metálica o plástica, tal como un blister. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El paquete o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado con el contenedor en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para medicamentos recetados o el prospecto del producto aprobado. También se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar composiciones que pueden incluir un compuesto y/o sal descritos en el presente documento formulados en un vehículo farmacéutico compatible, para el tratamiento de una afección indicada.

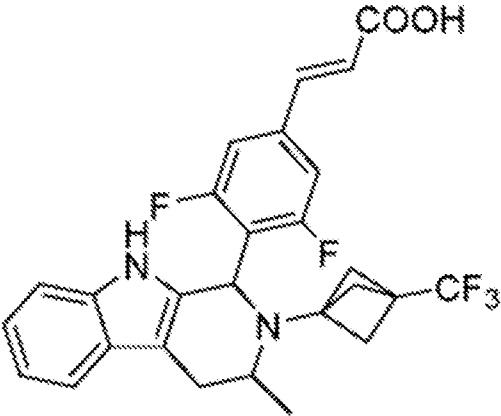
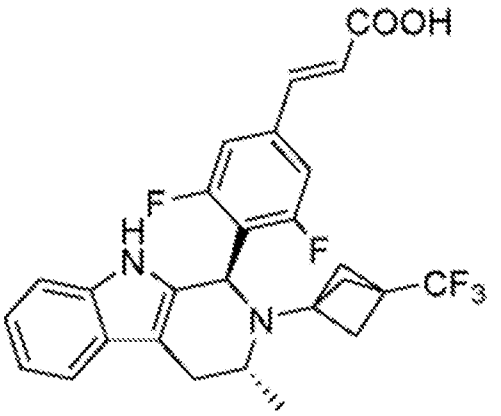
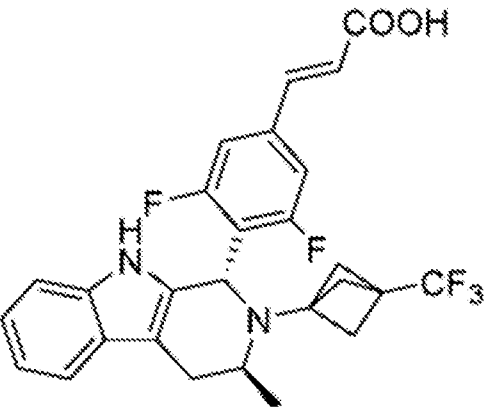
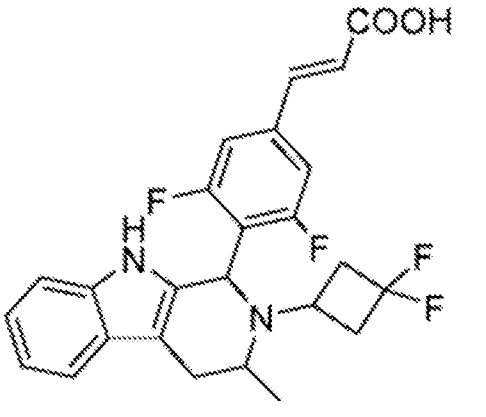
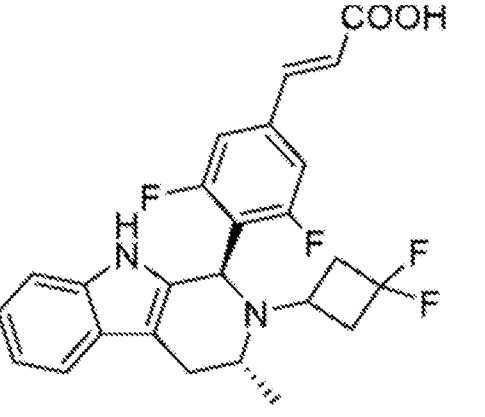
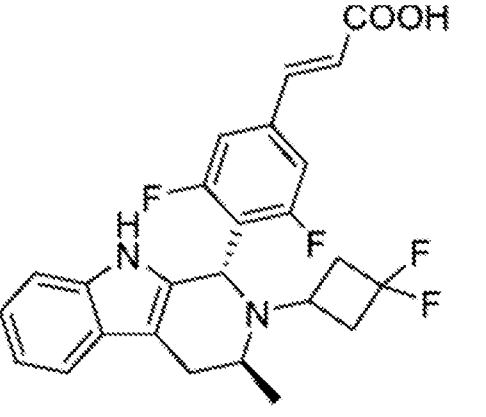
EJEMPLOS

15 Formas de realización adicionales se describen con mayor detalle en los siguientes ejemplos, que de ninguna manera pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

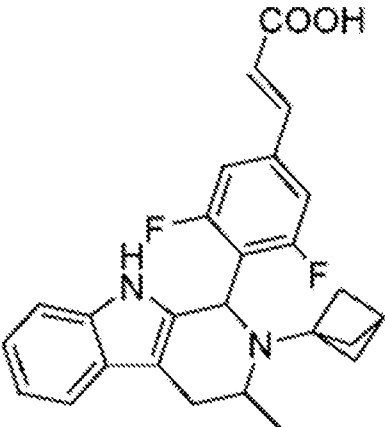
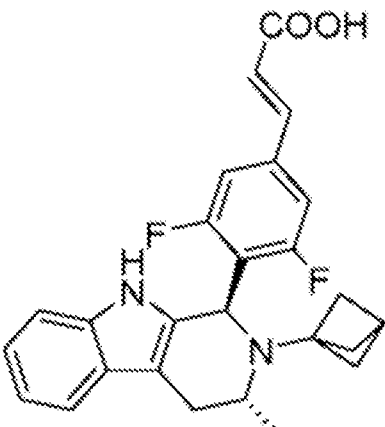
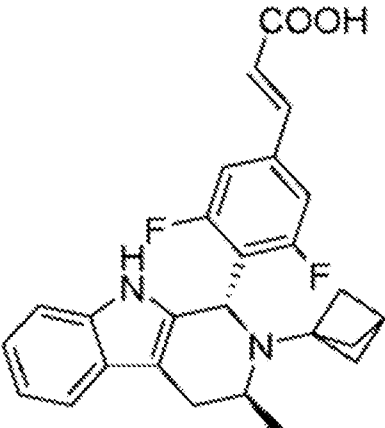
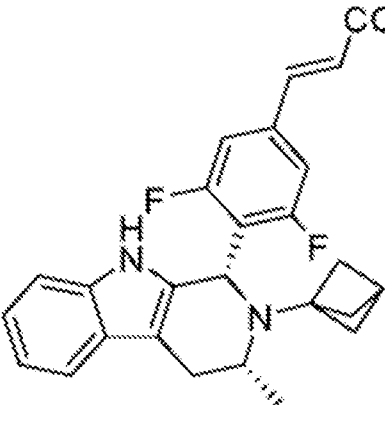
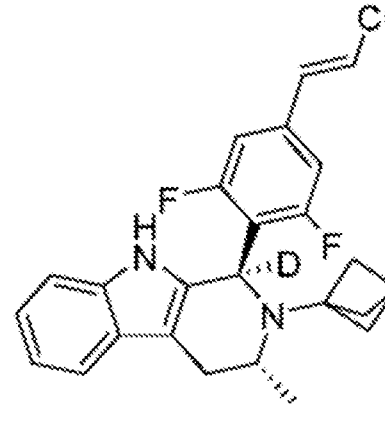
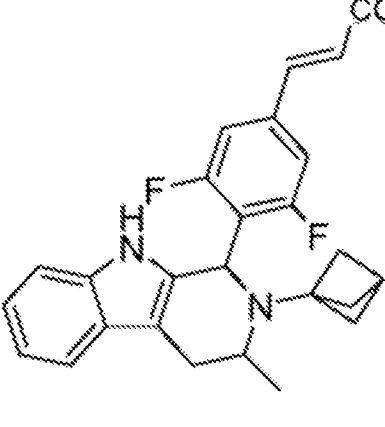
COMPUESTOS

20 Los compuestos de Fórmula (I) ilustrados en la Tabla 1 se pueden preparar de varias maneras, usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica según lo guiado por las enseñanzas detalladas proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) ilustrados en la Tabla 1 se pueden preparar de acuerdo con el Esquema General 1 como se describe en los Ejemplos siguientes. Asimismo, los compuestos de Fórmula (I) ilustrados en la Tabla 2 se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el Esquema General 1 en vista de las enseñanzas detalladas expuestas en los Ejemplos siguientes. Los expertos en la técnica entenderán que varias estructuras mostradas en la Tabla 1 no son estereoespecíficas y/o se representan con valencias vacías y, por lo tanto, son genéricas para variantes isotópicas y/o estereoquímicas, incluidos racematos, diastereómeros, enantiómeros y/o versiones deuteradas, que pueden prepararse de acuerdo con las orientaciones proporcionadas en este documento.

TABLA 1

Nº	Estructura de compuesto	Nº	Estructura de compuesto
4		4A	
4B		9	
9A		9B	

(Continuación)

Nº	Estructura de compuesto	Nº	Estructura de compuesto
11		11A	
11B		11C	
11D		12	

(Continuación)

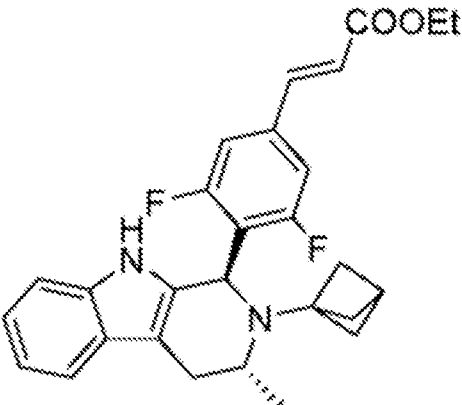
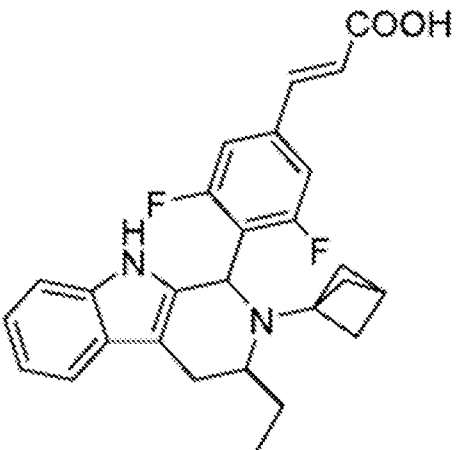
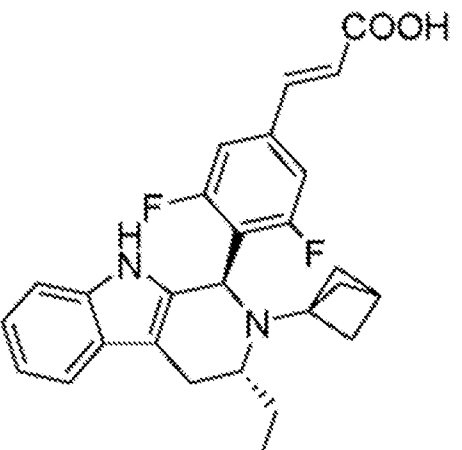
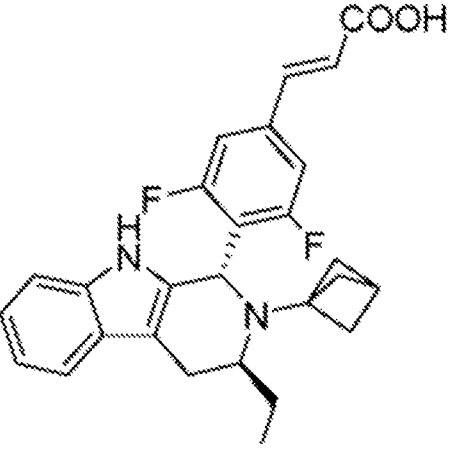
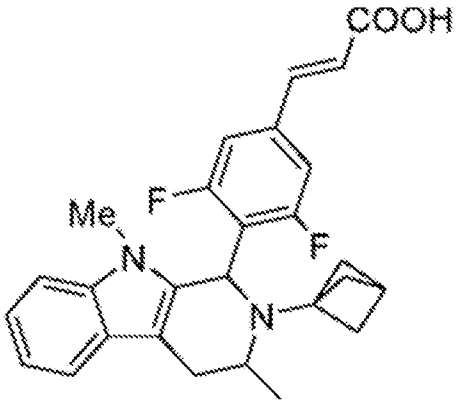
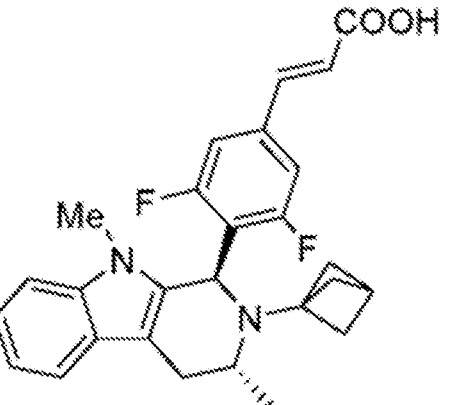
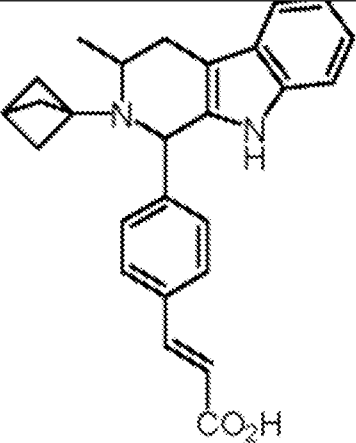
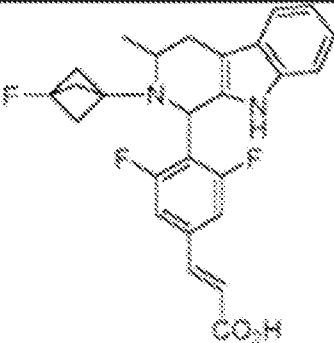
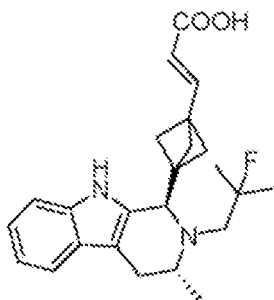
Nº	Estructura de compuesto	Nº	Estructura de compuesto
12A		25	
25A		25B	
26		26A	

TABLA 2

Nº	Estructura de compuesto	Nº	Estructura de compuesto
43		44	

EJEMPLO 1A

Ácido (*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2-Fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrílico (Compuesto de referencia 1A)



Síntesis del trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo intermedio

PASO 1. A una solución agitada de 2-fluoro-2-metilpropanoato de etilo (500 mg, 3,72 mmol) en éter dietílico (10 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio (352 mg, 9,28 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 minutos y se inactivó manualmente con 0,3 mL de solución acuosa de NaOH al 15 % a 0 °C, seguido de 1 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se filtró a través de un lecho de Celite que se lavó con éter dietílico (10 mL). El filtrado se concentró (temperatura del baño 30 °C) para dar 2-fluoro-2-metilpropan-1-ol (210 mg, 61 % de rendimiento) como un líquido incoloro que se usó sin purificación adicional.

PASO 2. A una solución agitada de 2-fluoro-2-metilpropan-1-ol (12 g, 130 mmol) en diclorometano (120 mL) se le añadió 2,6-lutidina (16,6 g, 155 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (25,7 mL, 155 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (200 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 300 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener un aceite rojo bruto. El compuesto bruto se purificó mediante destilación fraccionada (temperatura del baño de 80 °C a 100 °C, 5 mbar) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (4,8 g, rendimiento del 16 %) como un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,41 (d, *J* = 18 Hz, 2H), 1,46 (d, *J* = 21,2 Hz, 6H).

Síntesis del intermedio (*R*)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina

PASO 1. A una suspensión agitada de LAH (37,3 g, 984 mmol), en THF seco (2,5 L). Se añadió L-triptófano (50 g, 245 mmol) a 0 °C y se calentó a 65 °C durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de Na₂SO₄ (300 mL) a 0 °C. La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de celite. El lecho se lavó con EtOAc (2 L) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ol (45,3 g) como un líquido espeso de color amarillo.

Este compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (45,3 g, rendimiento del 97 %). EM (ESI) m/z 191,22 $[M+H]^+$.

PASO 2. Se añadió cloroformato de bencilo (41,2 g, 241 mmol) gota a gota a una suspensión de Na_2CO_3 (43,1 g, 407 mmol) y (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ol (45 g, 237 mmol) en una solución 1:1 de agua y acetona (2 L) a 0 °C. Después de la adición, se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó lentamente a pH ~2 con HCl concentrado, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO_2 , EtOAc/hexano del 40 al 70 %) para proporcionar (S)-((1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)carbamato de bencilo como un líquido espeso de color amarillo (38 g, rendimiento del 49 %). EM (ESI) m/z 324,93 $[M+H]^+$.

PASO 3. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (21,2 g, 111 mmol) a una solución de (S)-((1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (34 g, 105 mmol) y TEA (20,7 g, 204 mmol) en DCM seco (350 mL) a 0 °C. Después de la adición, se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO_2 , EtOAc del 30 al 50 %/hexano) para proporcionar (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(1H-indol-3-il)propil 4-metilbencenosulfonato como un sólido de color marrón pálido. (42 g, rendimiento 83 %). EM (ESI) m/z 479,16 $[M+H]^+$.

PASO 4. A una solución agitada del compuesto (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(1H-indol-3-il)propilo. Se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (5,18 g, 36,9 mmol) a 4-metilbencenosulfonato (42 g, 87,8 mmol) en etanol absoluto (2,9 L) y la mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 5 h. La mezcla (150 psi - 10,3421 bar) durante 5 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el lecho se lavó con EtOAc (1,5 L) y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna flash (SiO_2 , 15 % metanol/5 % NH_4OH en DCM) para proporcionar (R)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina como un sólido blanquecino (4,3 g, rendimiento del 28 %). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,79 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,04 (ddd, $J = 0,9$ Hz, 6,9 Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,95 (ddd, $J = 1,2$ Hz, 6,9 Hz, 7,8 Hz, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 2,63 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,82-1,59 (br s 2H), 0,98 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); EM (ESI) m/z 174,24 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D = -34,2^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

Síntesis de (E)-3-(3-formilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de etilo intermedio

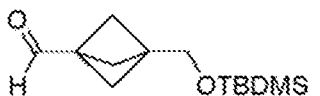
PASO 1. A una suspensión de ácido 3-(metoxycarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (12 g, 70,5 mmol) en THF seco (200 mL) se añadió BH_3 -THF (84 mL, 84,0 mmol, 1,0 M en THF) gota a gota en una atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Un tratamiento acuoso estándar y una purificación en columna (SiO_2 , EtOAc/hexanos) proporcionaron 10,1 g (rendimiento: 91 %) de 3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo de fórmula



PASO 2. A una suspensión de 3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (9 g, 57,7 mmol) en DCM seco (200 mL) se le añadió imidazol (7,8 g, 114 mmol) y TBDMS-Cl (10,3 g, 68,3 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. El tratamiento acuoso estándar y la purificación en columna (SiO_2 , EtOAc/hexanos) proporcionaron 14,5 g (rendimiento: 93 %) de 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo de la fórmula

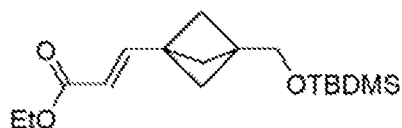


PASO 3. A una suspensión de 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (7 g, 25,9 mmol) en tolueno seco (70 mL) se añadió DIBAL-H (31,1 mL, 31,1 mmol, 1M en tolueno) a -78 °C seguido de agitación durante la misma temperatura. El tratamiento acuoso estándar seguido de la purificación en columna (SiO_2 , EtOAc/hexanos) proporcionó 4,7 g (rendimiento: 75 %) de 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbaldehído de la fórmula

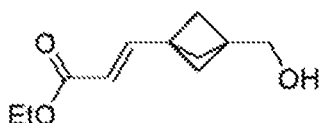


PASO 4. A una suspensión agitada de 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbaldehído (5 g, 20,8 mmol) en 45 mL de THF seco, NaH (1,01 g, 31,2 mmol) se añadió a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (3,74 g, 14,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. El tratamiento acuoso estándar y la purificación en columna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos)

proporcionaron 3 g (rendimiento: 42 %) de (*E*)-3-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de etilo de la fórmula

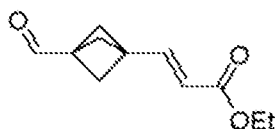


PASO 5. A una solución agitada de (*E*)-3-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de etilo (0,6 g, 1,93 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C se añadió TBAF (1,0 g, 3,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El tratamiento acuoso estándar y la purificación en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos) proporcionaron 195 mg (rendimiento: 54 %) de (*E*)-3-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de etilo de la fórmula



como un líquido incoloro.

PASO 6. A una solución agitada de (*E*)-3-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de etilo (195 mg, 0,994 mmol) en DCM (8 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (84 mg, 1,99 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El tratamiento acuoso estándar y la purificación en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos) proporcionaron 135 mg (rendimiento: 77 %) de (*E*)-3-(3-formilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de etilo de la fórmula



como un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,60 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,30 (t, *J* = 4,0 Hz, 3H).

Síntesis del compuesto de referencia 1A

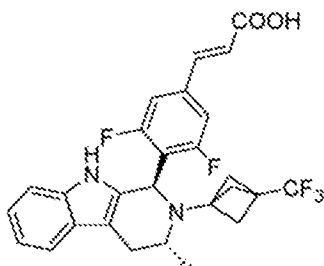
PASO 1. A una solución agitada de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (2 g, 11,4 mmol) en dioxano (10 mL) se le añadió trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (2,55 g, 11,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,08 mL, 17,4 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h, luego se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 40-50 %/hexano) para proporcionar 2,19 g (rendimiento del 76 %) de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-amina. EM (ESI) *m/z* 249,14 [M+H]⁺.

PASO 2. A una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-amina (250 mg, 1,06 mmol) y (*E*)-3-(3-formilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de etilo en 5 ml de tolueno se le añadió ácido acético (64 mg, 1,01 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). sulfato de sodio, se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-12 %/hexanos) para proporcionar 200 mg (rendimiento del 47 %) de (*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*))-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de etilo. MS (ESI+) *m/z* 425,33 [M+H]⁺.

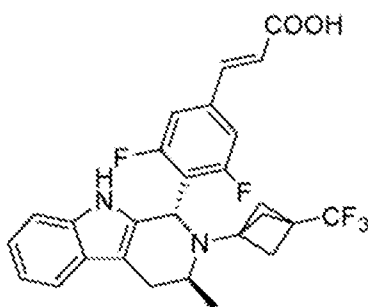
PASO 3. A una solución agitada de (*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*))-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de etilo (220 mg, 0,438 mmol) en metanol/THF (1:1, 2 mL) se añadió una solución acuosa de NaOH 7,5 M (0,2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se concentró. El residuo se acidificó con hidrogenosulfato de sodio saturado a 0 °C hasta pH 5. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 45 mg (22 % de rendimiento) de ácido (*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*))-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrílico como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,2 (br s 1H), 10,5 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,81 (s, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 2,67 - 2,21 (m, 4H), 1,87 - 1,80 (m, 3H), 1,79 - 1,77 (m, 3H), 1,41 - 1,35 (m, 3H), 1,27 - 1,12 (m, 3H), 1,17 - 1,16 (m, 3H); EM (ESI+) *m/z* 397,34 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 4A Y 4B

Ácido (*E*)-3-(3,5-Difluoro-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrílico (**4A**)



Ácido (*E*)-3-(3,5-Difluoro-4-((1*S*,3*S*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrílico (**4B**)



PASO 1. A una solución agitada de 1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-ona (0,400 g, 2,31 mmol) en metanol (3 mL) se añadió 3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (0,518 g, 2,77 mmol) y ácido acético (14 mg, 0,231 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,290 g, 4,62 mmol) seguido de agitación adicional durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando (SiO₂, EtOAc al 15 %/hexano) para proporcionar 0,4 g de *N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina que se usó sin purificación adicional; EM (ESI) *m/z* 309,18 [M+H]⁺

PASO 2. A una solución agitada de *N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (1,2 g, 3,90 mmol) en tolueno (6 mL) se añadió (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acrilato de metilo (0,880 g, 3,90 mmol) y ácido acético (0,467 g, 7,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante SFC quiral (Chiralcel OD-H (5 µm, 250 x 21 mm) % CO₂: 85,0 %, % codisolvente (EtOH): 15,0 %; flujo total: 60,0 g/min; contrapresión: 100,0 bar; UV: 220 nm; tiempo de apilado: 5,5 min; carga/inyección: 2,8 mg; solubilidad: MeOH; número total de inyecciones: 35; Datos del instrumento: marca/modelo: Thar SFC-80) para proporcionar 180 mg de (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrilato de metilo (denominado PICO-1) y 180 mg (rendimiento del 9 %) de (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-((1*S*,3*S*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrilato de metilo (denominado PICO-2). (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrilato de metilo: EM (ESI) *m/z* 517,18 [M+H]⁺ (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-((1*S*,3*S*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrilato de metilo: EM (ESI) *m/z* 517,18 [M+H]⁺ Nota: estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente.

PASO 3-a. A una solución agitada de (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrilato de metilo (180 mg, 0,349 mmol) en metanol (1,5 mL) se añadió solución acuosa de NaOH (0,13 mL, 0,039 g, 0,988 mmol, 7,5 M) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. El residuo se acidificó con HCl 1 a 0 °C, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante SFC (Chiralcel OJ-H (5 µm, 250 x 21 mm); % de CO₂: 50,0 %; % de codisolvente (EtOH): 50,0 %; flujo total: 60,0 g/min; contrapresión: 90,0 bar; UV: 220 nm; tiempo de apilado: 6,5 min; Carga/Inyección: 36 mg; Solubilidad: MeOH; Número total de inyecciones: 6; Datos del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-80) para proporcionar 90 mg (55 % de rendimiento) de ácido (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-((1*R*,3*R*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrílico en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,6 (br s, 1H), 7,62 - 7,39 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,92 (m,

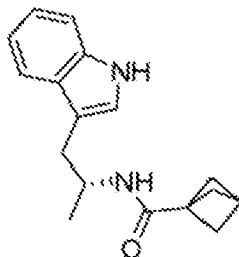
$J = 7,2$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,08 - 1,79 (m, 6H), 1,09 (d, $J = 6$ Hz, 3H); EM (ESI) m/z 503,26 $[M+H]^+$. $[\alpha]_D = -58,4^\circ$ (c 0,25, $CHCl_3$, 24 °C).

PASO 3-b. A una solución agitada de (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-((1*S*,3*S*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrilato (170 mg, 0,329 mmol) en metanol (1,5 mL) se añadió NaOH acuoso (0,13 mL, 0,988 mmol, 7,5 M) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. El residuo se aciduló con HCl 1N a 0 °C y luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante SFC (Chiralcel OJ-H (5 μ m, 250 x 21 mm); % CO_2 : 55,0; % Codisolvente (EtOH): 45,0; Flujo total: 60,0 g/min; contrapresión: 90,0 bar; UV: 220; tiempo de apilado: 6,8 min; carga/inyección: 12 mg; número total de inyecciones: 15; Datos del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-80) para proporcionar 115 mg (rendimiento del 70 %) de ácido (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-((1*S*,3*S*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)fenil)acrilico en forma de un sólido blanquecino. RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) 8,10,6 (br s, 1H), 7,62-7,39 (m, 4H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,12-1,72 (m, 6H), 1,09 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); EM (ESI): m/z 503,26 $[M+H]^+$ ($[\alpha]_D +42,4$ (c 0,25, $CHCl_3$, 24 °C).

Los compuestos **4A** y **4B** se muestran arriba y en la Tabla 1 con la estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente.

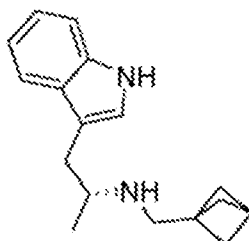
EJEMPLO 5A

PASO 1. A una solución agitada de (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (0,500 g, 2,87 mmol) en THF (10 mL) se añadió anhídrido propilfosfónico (2,25 mL, 8,60 mmol, 50 % peso/peso en EtOAc) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 mL, 8,60 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 10 minutos y luego se formó una solución de ácido biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (0,375 g, 3,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más. Se añadió agua (3 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se trituró con éter para obtener 700 mg (rendimiento del 90 %) de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida de la fórmula



como un sólido amarillo pálido. EM (ESI) m/z 269,26 $[M+H]^+$.

PASO 2. A una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (700 mg, 2,61 mmol) en THF (10 mL) se añadió en porciones LAH (600 mg, 15,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se trató lentamente con agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trituró con éter para obtener 600 mg (rendimiento del 90 %) de (*R*)-*N*-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetil)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina semipura de la fórmula



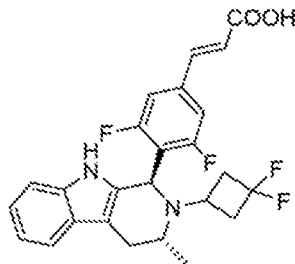
como un sólido amarillo pálido. EM (ESI) m/z 255,36 $[M+H]^+$.

PASO 3. A una solución agitada de (*R*)-*N*-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetil)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina semipura (600 mg, 2,36 mmol) en tolueno (12 mL), (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acrilato de metilo (540 mg, 2,36 mmol) y ácido acético (285 mg, 4,7 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 400 mg (36 % de rendimiento) de (*E*)-

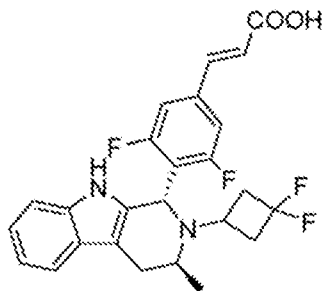
3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo como una mezcla de isómeros *cis/trans*. EM (ESI) *m/z* 463,38 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 9A Y 9B

Ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrílico (**9A**)



Ácido (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-Difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrílico (**9B**)



PASO 1. A una solución agitada de 1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-ona (2 g, 11,6 mmol) en metanol (10 mL) se añadió clorhidrato de 3,3-difluorociclobutan-1-amina (1,81 g, 12,7 mmol) y ácido acético (0,069 g, 1,15 mmol) a ta. La reacción se agitó durante 3 horas, se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (1,40 g, 23,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) seguido de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 2-3 %/DCM) para proporcionar 2,2 g (rendimiento del 72 %) de N-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-amina como un líquido gomoso incoloro. EM (ESI) *m/z* 265,35 [M+H]⁺.

PASO 2. A una solución agitada de N-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-amina (2,2 g, 8,33 mmol) en tolueno (25 mL) se añadió (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acrilato de metilo (2,07 g, 9,16 mmol) y ácido acético (0,1 mL, 1,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante SFC quiral (Columna/dimensiones: Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 21 mm); % CO₂: 65,0; % cosolvente (EtOH): 35,0; Flujo total: 60,0 g/min; Contrapresión: 100,0 bar; UV: 221 nm; Tiempo de apilado: 5,0 min; Carga/inyección: 2,5 mg; Solubilidad: MeOH; Número total de inyecciones: 60; datos de instrumento: Thar SFC-80) para proporcionar 500 mg (Rendimiento del 13 %) de (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (*designado como pico 1*) y 500 mg (rendimiento del 13 %) de (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (*Designado como Pico 2*). (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo: EM (ESI) *m/z* 473,26 [M+H]⁺ (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo: EM (ESI) *m/z* 473,26 [M+H]⁺.

PASO 3-a. A una solución agitada de (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (0,250 g, 0,520 mmol) en metanol (1,5 mL) se añadió a una solución acuosa de NaOH (0,14 mL, 1,05 mmol, 7,5 M) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se aciduló con HCl 1N a 0 °C y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC quiral [Columna/dimensiones: Chiralcel OD-H (5 µm, 250 x 30 mm); % CO₂: 65,0; % Codisolvente (MeOH): 35,0; Flujo total: 60,0 g/min; Contrapresión: 100,0 bar; UV: 223 nm; Tiempo de apilado: 3,5 min; Carga/inyección: 4,0 mg; Solubilidad: MeOH + DCM; Número total de inyecciones: 55; Datos del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-80] para producir 130 mg (53 % de rendimiento) de ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-

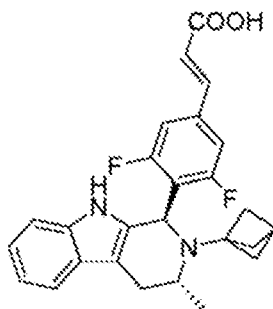
difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrílico en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,6 (s, 1H), 7,60-7,38 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 - 6,90 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 1H), 3,40 - 3,25 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 14,9, 4,0 Hz, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,80 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,6, 3H); EM (ESI) *m/z* 459,26 [M+H]⁺ [α]_D = -40,0° (c 0,25, MeOH, 24°C).

PASO 3-b. A una solución agitada de (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (250 mg, 0,525 mmol) en metanol (1,5 mL) se añadió a una solución acuosa de NaOH (0,14 mL, 1,05 mmol, 7,5 M) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se acidificó con una solución 1 N de HCl a 0 °C y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC quiral [Columna/dimensiones: Chiralcel OD-H (5 μm, 250 x 30 mm); % de CO₂: 60,0; % Codisolvente (MeOH): 40,0; Flujo total: 100,0 g/min; Contrapresión: 100,0 bar; UV: 220 nm; Tiempo de apilado: 4,5 min; Carga/inyección: 13,0 mg; Solubilidad: MeOH; Número total de inyecciones: 28; Datos del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-200-005] para producir 140 mg (57 % de rendimiento) de ácido (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrílico en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,6 (s, 1H), 7,60-7,38 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 - 6,90 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 1H), 3,40 - 3,25 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 14,9, 4,0 Hz, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,80 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,6, 3H); EM (ESI) *m/z* 459,26 [M+H]⁺; [α]_D = +32,0° (c 0,25, MeOH, 24°C).

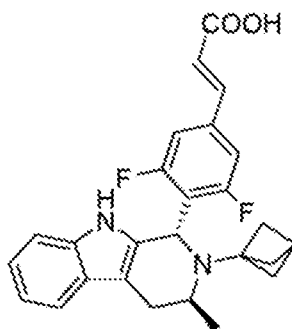
Los compuestos **9A** y **9B** se muestran arriba y la Tabla 1 con estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente.

EJEMPLOS 11A Y 11B

Ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrílico (**11A**)



Ácido (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrílico (**11B**)



PASO 1. A una solución de 1-(1H-indol-3-il)propan-2-ona (0,062 g, 0,51 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió ácido acético glacial para ajustar el pH a 5-6. A esta solución se le añadió biciclo[1.1.1]pentan-1-amina como sal clorhidrato (0,075 g, 0,43 mmol) seguida de cianoborohidruro de sodio (0,054 g, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO₂, MeOH al 3-5 %/DCM) para proporcionar *N*-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (0,060 g, 58 %) como un sólido amarillo claro. EM (ESI) *m/z*: 241,26 [M+H]⁺.

PASO 2. A una solución de *N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (1,3 g, 5,41 mmol) en tolueno (15 mL) se añadieron (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acrilato de metilo (1,2 g, 4,87 mmol) y ácido acético (0,7 mL, 10,8 mmol). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa de carbonato potásico (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 40 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar 1,0 g de una mezcla racémica. Los isómeros se separaron mediante SFC quiral. [Chiralpak AD-H, (250 x 21 mm), 70 mL por min, CO₂/IPA líquido] para producir (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (0,381 g, 17 % de rendimiento) (**Designado como Pico 1**, tiempo de retención: 6,41 min) y (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (0,481 g, 21 % de rendimiento) (**Designado como Pico 2**, tiempo de retención: 9,59 min), ambos como sólidos amarillos. La estereoquímica absoluta para el pico 1 y el pico 2 se asignó arbitrariamente.

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo: EM (ESI) *m/z*: 449,6 [M+H]⁺.

(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo: EM (ESI) *m/z*: 449,6 [M+H]⁺.

PASO 3-a. A una solución de (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (0,381 g, 0,850 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (2 mL) se añadió a una solución acuosa de solución de hidróxido de sodio (1,2 mL, 9 mmol, 7,5 M). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción y el pH de la solución acuosa se ajustó a 5 mediante la adición de una solución de HCl 2N. La solución se extrajo con éter dietílico (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa [PURITAS PREP C₁₈ (250 x 21,2 mm), 17 mL/min, (acetato de amonio 3 mM + ácido fórmico al 0,02 %) en agua/acetonitrilo, tiempo de retención 4,47 min] para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (0,110 g, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,4 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 7,6 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,5 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 7,4 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,2 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,7 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,3 (s, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (s, 1H), 1,8 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 1,6 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,2 (m, 3H); EM (ESI) *m/z* 435,4 [M+H]⁺.

PASO 3-b. A una solución de (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato (0,481 g, 1,07 mmol) en THF (6 mL) y metanol (3 mL) se añadió a una solución acuosa de solución de hidróxido de sodio (1,5 mL, 11,2 mmol, 7,5 M). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El pH de la solución acuosa se ajustó a 5 mediante la adición de una solución de HCl 2N. La solución se extrajo con éter dietílico (3 x 70 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa [PURITAS PREP C₁₈ (250 x 21,2 mm), 17 mL/min, (acetato de amonio 3 mM + ácido fórmico al 0,02 %) en agua/acetonitrilo, tiempo de retención: 5,29 min] para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (0,153 g, rendimiento del 32 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,4 (br s, 1H), 10,5 (s, 1H), 7,6 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,5 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 7,4 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,2 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,7 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,3 (s, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (s, 1H), 1,8 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 1,6 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,2 (m, 3H); EM (ESI) *m/z*: 435,6 [M+H]⁺.

La estereoquímica para los compuestos 11A y 11B mostrados anteriormente y en la Tabla 1 se asignó arbitrariamente y luego se confirmó mediante síntesis independiente.

RUTA ALTERNATIVA PARA SINTETIZAR EL COMPUESTO 11A (FIG. 2)

PASO 1. A una solución de benzaldehído (PhCHO) (14,58 mL, 143 mmol) en EtOH (287 mL) se le añadió (*R*)-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina **11-1** (25,0 g, 143 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (8,14 g, 214 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante 3 h a 0 °C. La reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y se extrajo con DCM (300 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó 3 veces con DCM. Se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (cartucho de 340 g) eluyendo con EA al 60-100 %/hexano para proporcionar (*R*)-*N*-bencil-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina **11-2** (36 g, 95 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 8,20 - 8,00 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 6H), 7,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,22 - 3,01 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

PASO 2. Se disolvió 1,1-dibromo-2,2-bis(clorometil)ciclopropano (25 g, 84 mmol) en *n*-Bu₂O anhidro (30 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a -78 °C (baño de enfriamiento con hielo seco/acetona) y se añadió gota a gota PhLi (100 mL, 168 mmol, solución 1,7 M en *n*-Bu₂O). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos y luego se calentó a 0 °C durante 2 h. La suspensión blanca-amarilla de triciclo[1.1.1.0^{1,3}]pentano **11-3** en *n*-Bu₂O se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante unos minutos.

PASO 3. Se disolvió (*R*)-*N*-bencil-1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina **11-2** (27,8 g, 105 mmol) en THF anhidro (90 mL) y tratado con complejo *i*PrMgCl-LiCl (162 mL, 211 mmol, solución 1,3 M en THF) mediante una bomba de jeringa a temperatura ambiente. (Precaución: ¡desprendimiento vigoroso de gas!) La solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se añadió a la solución de triciclo[1.1.1.0^{1,3}]pentano **11-3** en *n*-Bu₂O que se preparó en el paso 2 a temperatura ambiente. Se retiró el tabique y se selló el tubo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60 °C durante 16 horas. La solución heterogénea se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 mL) a 0 °C. El tubo sellado se lavó cuidadosamente con acetato de etilo y agua. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las capas. Las capas acuosas se lavaron con acetato de etilo (2 x 250 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante MPLC (columna de 340 g) usando hexano/acetato de etilo (10-90 %) y (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-*N*-bencilbiciclo[1.1.1]pentan-1-amina **11-4** se obtuvo en forma de un aceite amarillo (15,0 g, 45,4 mmol, rendimiento del 54 % con respecto a la cantidad de 1,1-dibromo-2,2-bis(clorometil)ciclopropano empleada). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7,85 - 7,97 (br s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (app t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 7,32 - 7,14 (m, 4H), 7,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,33 (m, 1H), 3,09 (dd, *J* = 14,1, 4,8 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 14,1, 9,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 1H), 1,92 - 1,70 (m, 6H), 1,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

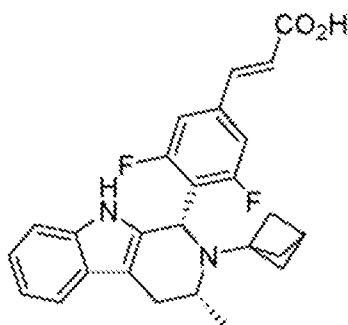
PASO 4. Se añadió hidróxido de paladio [10 % sobre carbón (húmedo), 5,0 g] a una solución de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)-*N*-bencilbiciclo[1.1.1]pentan-1-amina **11-4** (15,5 g, 46,9 mmol) en EtOH (300 mL). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm, 1,013 bar) a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina **11-5** (11,0 g, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 8,16 - 7,95 (br s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,25 - 3,11 (m, 1H), 2,88 (dd, *J* = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,95 - 1,51 (m, 6H), 1,12 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); EM (ESI) *m/z* 240,9 [M+H]⁺.

PASO 5. A una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina **11-5** (800 mg, 3,2 mmol) en tolueno (8 mL) se añadió (*E*)-metil-3-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acrilato (750 mg, 3,2 mmol) seguido de AcOH (0,36 mL, 6,4 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 20 % en hexanos) para proporcionar (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato (1,2 g, 2,7 mmol, 80 % de rendimiento). Nota: el producto todavía contenía aproximadamente un 4 % de isómero *cis*. Una solución de (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (1,2 g, 2,7 mmol) en tolueno (8 mL) se mantuvo en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió lentamente hexano (8 mL) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante un período de 1 h. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a presión reducida para proporcionar (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo **11-6** (700 mg, 60 % de rendimiento total). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (br s, 1H), 7,63 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (br s, 1H), 3,01 - 2,93 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6 Hz, 3H); EM (ESI) *m/z* 449,10 [M+H]⁺.

PASO 6. A una solución agitada de (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo **11-6** (700 mg, 1,56 mmol) en una mezcla de THF/H₂O (1:1, 10 mL) a 0 °C se añadió LiOH·H₂O (320 mg, 9,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. se redujo la presión para eliminar el disolvente y el residuo se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se trató con una solución acuosa de HCl (1M) a 0 °C para ajustar el pH a ~5. El precipitado que se formó se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico **11A** (0,500 g, 1,15 mmol, 74 % de rendimiento, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,56 (br s, 1H), 10,58 (br s, 1H), 7,55 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,5, 6,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 15,3, 4,2 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 15,0, 1,5 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,78 (d, *J* = 9,3 Hz, 3H), 1,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); EM (ESI) *m/z* 435,13 [M+H]⁺; [α]_D²⁵ -46,00 (c 0,5, MeOH); Pf: 171-173 °C.

EJEMPLO 11C

Ácido (*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (**11C**)

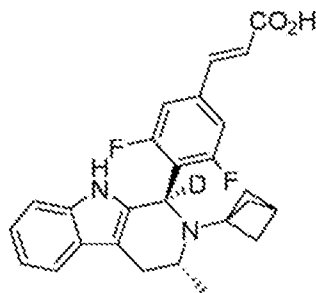


PASO 1. A una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (7,3 g, 30,4 mmol) en tolueno (150 mL) se añadió (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acrilato de metilo (6,87 g, 30,4 mmol) seguido de AcOH (3,5 mL, 60,8 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo/hexanos al 20 %) para proporcionar un sólido que se trituró con *n*-pentano (100 mL). Los sólidos resultantes se filtraron. Las aguas madre (que contenían los lavados de pentano) se concentraron y se purificaron mediante HPLC de fase inversa [Fase móvil: (A) bicarbonato de amonio acuoso 10 mM, (B) acetonitrilo; Flujo: 19 mL/min; Columna: X Seleccione C₁₈ (150 x 19 mm) 5 µm; Gradiente-(Tiempo (min))% B: 0, 1/75, 10/80, 12/80, 12,1/98, 14/98, 14,1/75, 17/75, Solubilidad: ACN+H₂O+THF] para proporcionar (*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol, rendimiento del 0,73 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) *m/z* 449,34 [M+H]⁺.

PASO 2. A una solución agitada de (*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) en una mezcla de THF y agua (1:1, total de 2 mL) a 0 °C se añadió LiOH·H₂O (46 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró (10 mL) al residuo y la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 0,1 M para ajustar el pH a ~6. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (2 x 20 mL). con agua (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (30 mg, 0,06 mmol, rendimiento al 31 %) como un sólido amarillo pálido RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,57 (br s, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,52 - 3,48 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 15,6, 5,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM (ESI) *m/z* 435,25.

EJEMPLO 11D

Ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il-1-*d*)-3,5-difluorofenil)acrilico (**11D**)

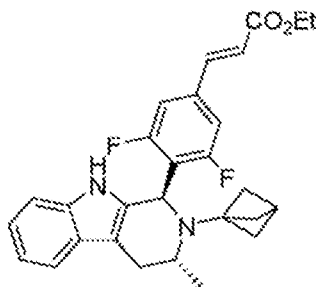


PASO 1. A una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (0,100 g, 0,416 mmol) en tolueno (1,0 mL) se añadió (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-(formil-*d*)fenil)acrilato de metilo (0,095 g, 0,416 mmol) y ácido acético (0,050 g, 0,832 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, acetato de etilo al 20 %/hexano) para proporcionar (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il-1-*d*)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (0,122 mg, 0,271 mmol, rendimiento al 65 %) como un sólido blanco. El material resultante se disolvió en tolueno (1 mL) que se precalentó a 90 °C. Se añadió lentamente hexano, precalentado a 70 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se almacenó a 4 °C durante 12 h. El sólido resultante se filtró para proporcionar (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il-1-*d*)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (0,029 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 16 %); EM (APCI) *m/z* 450,20 [M+H]⁺.

PASO 2. A una solución agitada de (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il-1-*d*)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (0,029 mg, 0,065 mmol) en THF/agua (1:1, total de 0,8 mL) a 0 °C, se añadió LiOH (0,017 g, 0,400 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Los volátiles orgánicos se eliminaron en presión reducida a 20 °C. El residuo se trató con una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1*N*) a 0 °C para ajustar el pH a 6. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 10 mL) y la capa orgánica combinada se extrajo. se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico: pentano (1:10, 3 mL en total) que se eliminaron a presión reducida para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il-1-*d*)-3,5-difluorofenil)acrilico como un sólido blanco (0,024 mg, 0,055 mmol, rendimiento al 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,6 (br s, 1H), 10,6 (br s, 1H), 7,54 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 14,9, 5,0 Hz, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); EM (APCI) *m/z* 436,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 12A

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de etilo (**12A**)

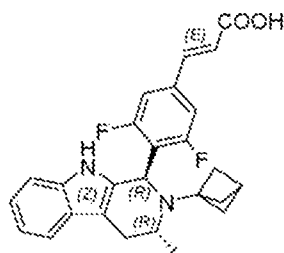


PASO 1. Se combinaron 4-Bromo-2,6-difluorobenzaldehído (7,0 g, 31,7 mmol) y acrilato de etilo (4,7 g, 47,5 mmol) en un tubo sellado y la solución se desgasificó completamente con argón durante 10 min. Se añadieron *N,N*-dimetilacetamida (70 mL), tri-*o*-tolilfosfina (0,92 g, 1,36 mmol), acetato de paladio (II) (0,34 g, 0,678 mmol) y trietilamina (9 mL, 27,1 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente durante 15 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite que se lavó minuciosamente con metanol (20 mL). El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, acetato de etilo/hexano 1:9) para proporcionar (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acrilato de etilo (4,5 g, 18,7 mmol, rendimiento del 59 %) como un sólido de color amarillo pálido.

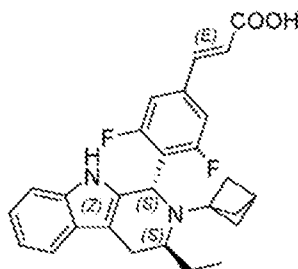
PASO 2. A una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (500 mg, 2,34 mmol) en tolueno (5,8 mL) se añadió (*E*)-3-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acrilato de etilo (500 mg, 2,57 mmol) y ácido acético (280 mg, 4,67 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, acetato de etilo/hexano al 20 %) para proporcionar (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de etilo (700 mg, 1,51 mmol, rendimiento al 65 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,63 - 3,61 (m, 1H), 2,95 (dd, *J* = 14,8 Hz, 4,0 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 14,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 1,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,01; EM (ESI) *m/z* 463,36 [M+H]⁺.

EJEMPLO 25A y 25B

Ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (**25A**)



Ácido (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (**25B**)



PASO 1. A una solución agitada de ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético (100 g, 571,4 mmol) en diclorometano (1L) se añadió y 1,1-carbonildiimidazol (92 g, 571 mmol) en porciones a ta bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a ta durante 2 h y hidrocloreuro de *N*,0-dimetilhidroxilamina (54 g, 571 mmol) se añadió. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante trituración con pentano para proporcionar 2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (110 g, 504,5 mmol, rendimiento del 80 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) *m/z*; 218,84 [*M*+*H*]⁺.

PASO 2. A una solución agitada de 2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (5,0 g, 22,9 mmol) en THF (350 mL) se le añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (22,5 mL, 67,6 mmol, 3 M en éter dietílico) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante otras 2 h bajo una atmósfera de argón, la reacción se detuvo mediante una solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 mL) a 0 °C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 30 % en hexanos) para proporcionar 1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-ona (2,78 g, 14,8 mmol, rendimiento al 60 %) como un semisólido blanquecino. EM (ESI) *m/z* 188,15 [*M*+*H*]⁺.

PASO 3. A una solución agitada de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina HCl (0,9 g, 7,69 mmol) en MeOH (180 mL) se añadió AcOH para ajustar el pH a 5-6. A la mezcla se le añadieron 1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-ona (1,2 g, 6,41 mmol) y cianoborohidruro de sodio (720 mg, 11,5 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, agua y salmuera. Después la capa orgánica lavada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 30 % en hexanos) para proporcionar *N*-(1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (0,90 g, 3,54 mmol, rendimiento del 56 %) como un líquido amarillo. EM (ESI) *m/z* 255,0 [*M*+*H*]⁺.

PASO 4. *N*-(1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (0,90 g) se purificó mediante SFC quiral [Columna: Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm), 5 µm %CO₂:85,0; %Co disolvente:15,0 % (0,5 % DEA en MeOH); Flujo total: 90,0 g/min; Contrapresión: 100,0 bar; UV: 219 nm; Tiempo de apilado: 4,0 min; Carga/Iny: 18,0 mg; Solubilidad: Metanol; Número de inyecciones: 50; Datos del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-200-005] para proporcionar (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (**designada como pico 1**) (160 mg, 0,63 mmol, rendimiento 32,0 %) y (*S*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (**designado como pico 2**) (160 mg, 0,63 mmol, 33,0 % de rendimiento) respectivamente.

(*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina: EM (ESI) *m/z* 255,0 [*M*+*H*]⁺.
(*S*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina: EM (ESI) *m/z* 255,0 [*M*+*H*]⁺.

PASO 5-a. A una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (160 mg, 0,63 mmol) en tolueno (8,0 mL) se añadieron acrilato de (*E*)-metil-3-(3,5-difluoro-4-formilfenilo) (142,0 mg, 0,63 mmol) y AcOH (0,75 mL, 1,26 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 90 °C durante 6 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar (*E*)-metil-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato (120 mg, 0,26 mmol, rendimiento del 41 %). EM (ESI) *m/z* 463,7 [*M*+*H*]⁺.

PASO 5-b. A una solución agitada de (*S*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-il)butan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (160 mg, 0,63 mmol) en tolueno (8,0 mL) se añadió (*E*)-metil-3-(3,5-difluoro-4-formilfenilo)acrilato (142,0 mg, 0,63 mmol) y AcOH (0,75 mL, 1,26 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 90 °C durante 6 h, la reacción se enfrió a ta, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 20 % en hexanos) para proporcionar (*E*)-3-(4-

((1S,3S)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (80 mg, 0,172 mmol, rendimiento del 27 %). EM (ESI) m/z 463,7 $[M+H]^+$.

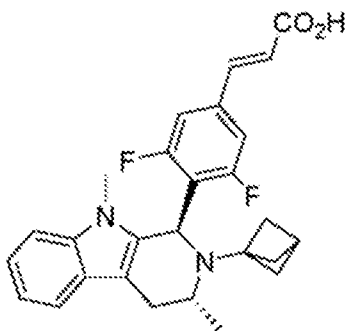
PASO 6-a. A una solución agitada de acrilato de (*E*)-metil-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil) (120 mg, 0,26 mmol) en THF/agua (5,0 mL, 1:1) se añadió LiOH (63 mg, 1,56 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a ta durante 6 h, la mezcla de reacción se lavó con éter dietílico y la capa acuosa separada se acidificó a pH 3-4 con HCl acuoso (1,0 M) a 0 °C. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (0,030 g, 0,0668 mmol, rendimiento 26 %) en forma de color amarillo pálido sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (br s, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,26 (s, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 6H), 1,40 (s, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,87 - 0,85 (m, 3H); pf: 178 - 180 °C; EM (ESI) m/z 449,11 $[M+H]^+$.

PASO 6-b. A una solución agitada de ácido (*E*)-metil-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (80 mg, 0,173 mmol) en THF/agua (5,0 mL, 1:1) se añadió LiOH (42 mg, 1,03 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 6 h, la mezcla se lavó con éter dietílico y la capa acuosa separada se acidificó a pH 3-4 con HCl acuoso (1,0M) a 0 °C. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (0,011 g, 0,024 mmol, rendimiento del 14 %) como un sólido amarillo pálido RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,6 (br s, 1H), 10,6 (br s, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,77-1,63 (m, 6H), 1,43 (s, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,85 (m, 3H); pf: 180-182 °C; EM (ESI) m/z 449,11 $[M+H]^+$.

Los compuestos **25A** y **25B** se muestran arriba y en la Tabla 1 con la estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente.

EJEMPLO 26A

Ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (**26A**)



PASO 1. A una solución agitada de (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (200 mg, 0,44 mmol) en carbonato de dimetilo (2 mL) se añadió DABCO (5 mg, 0,04 mmol) seguido de DMF (0,2 mL, catalítico) a ta. Después de agitarse a 95 °C durante 40 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 25 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (80 mg, 0,17 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM (ESI) m/z 463,11 $[M+H]^+$.

PASO 2. A una solución agitada de (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilato de metilo (80 mg, 0,17 mmol) en THF/H₂O (1:1, total de 4 mL) se añadió LiOH H₂O (130 mg, 0,51 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente orgánico. El residuo se acidificó con HCl acuoso 1N a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 2 % MeOH/DCM) para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3,5-difluorofenil)acrilico (30 mg, 0,06 mmol, 38 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,5 (br s, 1H), 7,52 (d, *J* = 16,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,91 (dd, *J* = 14,4, 3,2 Hz, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 1,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); EM (ESI) m/z 449,50 $[M+1]^+$.

EJEMPLO A

ENSAYO DE PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA (MCF-7)

MCF7 se expandió y se mantuvo en el medio (DMEM/F12 libre de rojo fenol (Hyclone SH30272.01) NEAA (Gibco11140-050) Na-piruvato (Gibco 11360-070) y FBS despojado con carbón re-destripado (Gemini 100-119)). Las células se ajustaron a una concentración de 3.000 células por mL en los medios anteriores y las células se incubaron (37 °C, 5 % de CO₂). Al día siguiente, se añadió a las células una dilución en serie de 10 puntos de los compuestos a una concentración final que oscilaba entre 10 y 0,000005 µM para los compuestos de prueba (se usó 17β-estradiol como control). Se sembraron células adicionales en 30 pocillos para que sirvieran como comparación del día 1 (pretratamiento). Después de 5 días de exposición al compuesto, se añadió el reactivo Cell Titer-Glo a las células y se determinaron las unidades de luminiscencia relativas (URL) de cada pocillo. También se añadió Cell Titer-Glo a 32 µL de medio sin células para obtener un valor de fondo. Se dejó que las placas se incubaran a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente y la señal luminiscente se registró con EnSpire. El aumento relativo en el número de células de cada muestra se determina de la siguiente manera: (RLU muestra-RLU de fondo/RLU de células tratadas sólo con estrógeno-RLU de fondo) x 100 = % de inhibición.

EJEMPLO B

DETERMINACIÓN RE DE LA DEGRADACIÓN MEDIANTE TRANSFERENCIA WESTERN

Se sembraron células MCF-7 a 0,3 millones de células/mL (3 mL/pocillo) en placas de 6 pocillos en medio experimental y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 48 horas. Al día siguiente, se prepara una solución 10x de compuestos en DMSO y se añade la solución a las células para lograr una concentración final de 10 µM. Se incluye un control de DMSO para permitir una determinación de la eficacia relativa de los compuestos de prueba. Fulvestrant se utiliza como control positivo para la degradación de RE-alfa y 4-OH tamoxifeno como control para la estabilización del receptor. Después de incubar las células con los compuestos durante 18-24 horas, se preparan lisados celulares (tampón de lisis celular 2X: Tris 100 mM, pH 8, NaCl 300 mM, NP40 al 2 %, desoxicolato de Na al 1 %, SDS al 0,04 %, EDTA 2 mM) y se mezcló bien y se incubó en hielo. La concentración de proteínas se cuantifica utilizando el kit BCA. La proteína se separó en geles de proteína Bis-Tris al 4 %-20 % NuPAGE Novex 4-12 % usando tampón de ejecución 1xMES. A continuación, se transfirió el gel a una membrana de nitrocelulosa. Las transferencias se probaron con anticuerpos contra la proteína ESR1 (Santa Cruz, sc-8005). La proteína GAPDH se utilizó como control interno.

EJEMPLO C

DETERMINACIÓN DE REα CE50

Se sembraron células MCF-7 a 0,3 millones de células/mL (3 mL/pocillo) en placas de 6 pocillos en medio experimental y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 48 horas. Al día siguiente, se prepara una solución 10 mM de compuestos en DMSO y se añade la solución a las células para lograr una concentración final de 10 µM. Para la determinación de CE₅₀, se incubaron células MCF-7 con diluciones en serie 3x o 5x de compuestos 10 mM, la concentración final de los compuestos fue de 10 µM a concentraciones diseñadas en función de la potencia de los compuestos. Se incluye un control de DMSO para permitir una determinación de la eficacia relativa de los compuestos de prueba. Fulvestrant se utiliza como control positivo para la degradación de RE-alfa y 4-OH tamoxifeno como control para la estabilización del receptor. Después de incubar las células con los compuestos durante 18-24 horas, se preparan lisados celulares (tampón de lisis celular 2X: Tris 100 mM, pH 8, NaCl 300 mM, NP40 al 2 %, desoxicolato de Na al 1 %, SDS al 0,04 %, EDTA 2 mM) y se mezcló bien y se incubó en hielo. La concentración de proteínas se cuantifica utilizando el kit BCA. La proteína se separó en geles de proteína Bis-Tris al 4 %-20 % NuPAGE Novex 4-12 % usando tampón de ejecución 1xMES. A continuación, se transfirió el gel a una membrana de nitrocelulosa. Las transferencias se probaron con anticuerpos contra la proteína ESR1 (Santa Cruz, sc-8005). La proteína GAPDH se utilizó como control interno. Se tomaron imágenes de las transferencias en Azure C600 Imager y la densidad de banda de las transferencias Western se cuantificó con el software Azurespot. CE₅₀ se calcula con GraphpadPrism.

TABLA 3

Ejemplo	MCF7 Cl ₅₀ (nM)	ERα % degradación
Fulvestrant	A	A
AZD9496	A	A
ARN810	A	A
4A	B	A
9A	B	A
11A	A	A
11C	C	ND
11D	A	ND
25A	C	ND
25B	A	ND
26A	C	ND

Para MCF7 Cl₅₀: A= un único Cl₅₀ ≤25 nM; B = un único Cl₅₀ ≥25 nM y ≤250 nM; C = un único Cl₅₀ ≥250 nM. Para ERα % degradación: A = ERα % degradación ≥ 80 %; B = ERα % degradación < 80 %; ND = No determinado.

EJEMPLO D

DETERMINACIÓN FARMACOCINÉTICA

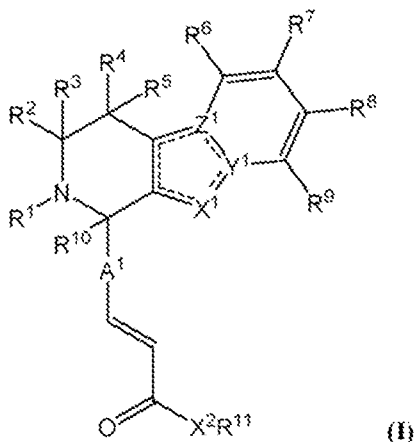
La agrupación de ratas SD hembra que pesan 200-300 g aleatoriamente en dos grupos; a un grupo se le administró el compuesto de prueba a una dosis de 3,0 mg/kg mediante inyección intravenosa, al otro grupo se le administró el compuesto de prueba a una dosis de 10,0 mg/kg por vía oral. La formulación para los grupos IV es DMSO/PEG400/glicina 150 mM (pH 9) (10/5/85) y la formulación para los grupos PO es PEG400/PVP/Tween 80/0,5 % CMC en agua (9/0,5/0,5/90). Después de la administración, se recogieron muestras de sangre del grupo de inyección intravenosa en los puntos temporales de predosis, 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h; se recogieron muestras de sangre del grupo oral en los momentos previos a la dosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h. La curva estándar se trazó en función de las concentraciones de las muestras en un rango adecuado, las concentraciones de los compuestos de prueba en las muestras de plasma se determinaron mediante CL-EM/EM. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon según la curva de concentración-tiempo del fármaco utilizando un método no compartimental mediante WinNonLin (Phoenix™, versión 6.1) u otro software similar.

TABLA 4. PK de rata

Ejemplo	Método de dosis	AUC _{inf} (μM·h)	Cl (ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	V _{dss} (L/Kg)	C _{max} (μM)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	F (%)
AZD9496	IV	72	1,6	0,8			7,8	
	PO	179			16,1	4	6,4	74
ARN810	IV	5,9	19	1,2			4,7	
	PO	23			6,7	1	6,9	117
11A	IV	96	1,2	0,48			4,2	
	PO	283			33	1	3,5	88

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



en la que:

X¹, Y¹ y Z¹ son cada uno independientemente C o N;

con la primera condición de que al menos uno de X¹, Y¹ y Z¹ sea N;

con la segunda condición de que cada uno de X¹, Y¹ y Z¹ esté descargado;

con la tercera condición de que dos de las líneas de puntos indiquen dobles enlaces;

con la cuarta condición de que las valencias de X¹, Y¹ y Z¹ puedan satisfacerse independientemente cada una mediante la unión a un sustituyente seleccionado de H y R¹²;

X² es O, NH o S;

A¹ se selecciona del grupo que consiste en un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R¹ es un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o R² y R³ junto con el carbono al que están unidos

R² y R³ forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o R⁴ y R⁵ junto con el carbono al que están unidos

R⁴ y R⁵ forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, una amina monosustituida opcionalmente y una amina opcionalmente disustituida;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R¹¹ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y

R¹² es hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido o un alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido;

siempre que, si no se indican sustituyentes, se quiere decir que el grupo "opcionalmente sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), cicloalquil(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido; y

si no se indican sustituyentes, significa que el grupo "sustituido" indicado está sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), cicloalquil(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹¹ es hidrógeno.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A¹ es un arilo opcionalmente sustituido, preferentemente en el que A¹ es un fenilo opcionalmente sustituido, o preferentemente en el que A¹ es un fenilo sustituido o un fenilo no sustituido,

siempre que, si no se indican sustituyentes, se quiere decir que el grupo "opcionalmente sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), cicloalquil(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N carbamilo, O tiocarbamilo, N tiocarbamilo, C amido, N amido, S-sulfonamido, N sulfonamido, C carboxi, O carboxi, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido; y

si no se indican sustituyentes, significa que el grupo "sustituido" indicado está sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), cicloalquil(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N carbamilo, O tiocarbamilo, N tiocarbamilo, C amido, N amido, S-sulfonamido, N sulfonamido, C carboxi, O carboxi, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A¹ es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, preferentemente en el que A¹ es un biciclopentilo opcionalmente sustituido, o preferentemente en el que A¹ es un biciclopentilo opcionalmente sustituido o un biciclopentilo no sustituido,

siempre que, si no se indican sustituyentes, se signifique que el grupo "opcionalmente sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), cicloalquil(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N carbamilo, O tiocarbamilo, N tiocarbamilo, C amido, N amido, S-sulfonamido, N sulfonamido, C carboxi, O carboxi, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido; y

si no se indican sustituyentes, significa que el grupo "sustituido" indicado está sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), cicloalquil(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N carbamilo, O tiocarbamilo, N tiocarbamilo, C amido, N amido, S-sulfonamido, N sulfonamido, C carboxi, O carboxi, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un cicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en ciclobutilo no sustituido, difluorociclobutilo no sustituido, ciclopentilo no sustituido y biciclopentilo no sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un biciclopentilo no sustituido.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un cicloalquilo sustituido.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluorometilo y difluorometilo.

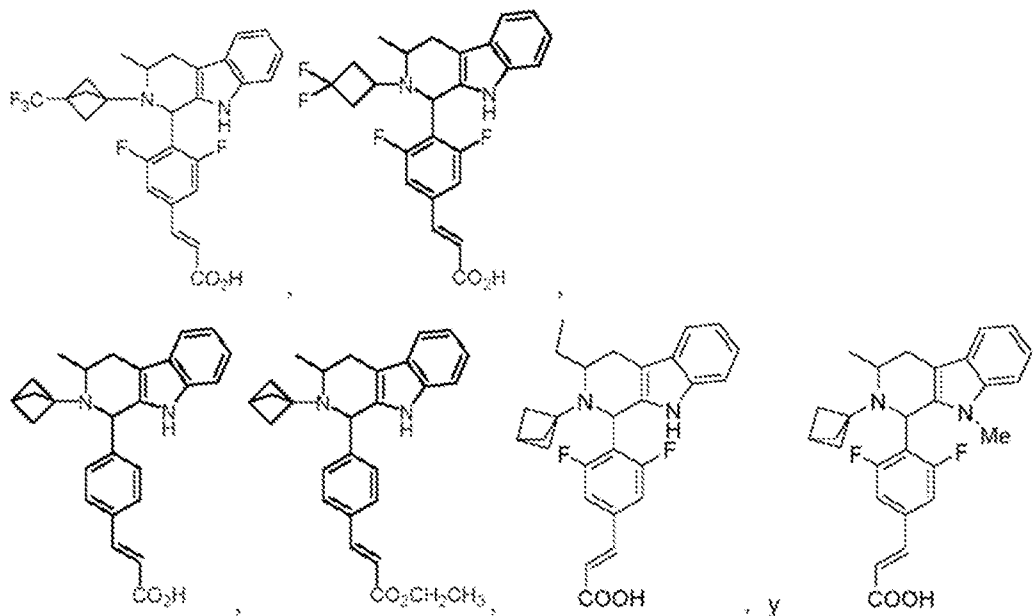
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es hidroxilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi no sustituido; preferiblemente R⁷ es fluoro o metoxi.

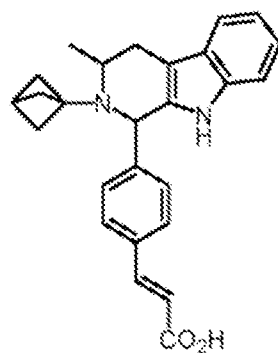
11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ es fluoro o metoxi.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es hidroxilo.

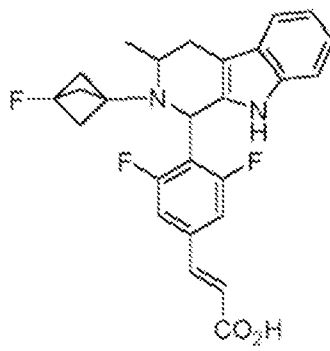
13. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



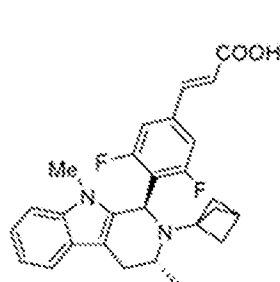
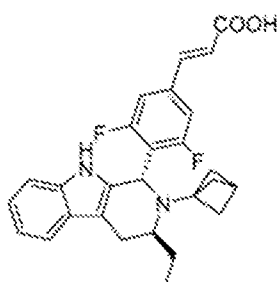
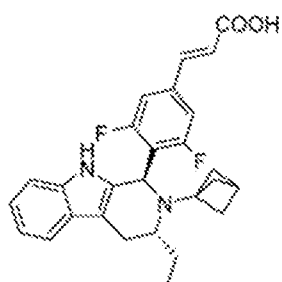
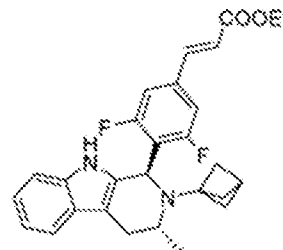
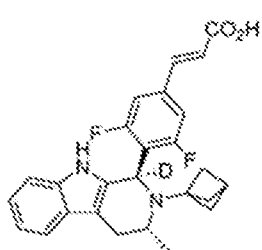
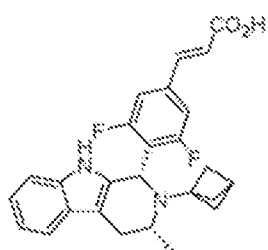
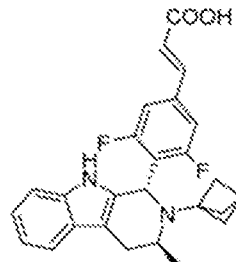
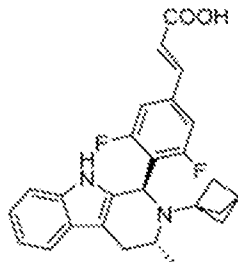
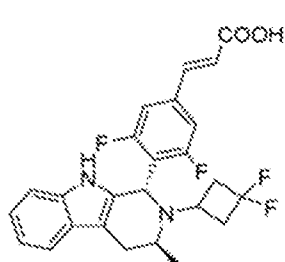
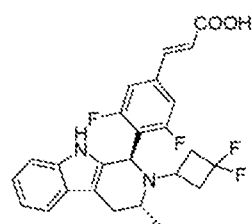
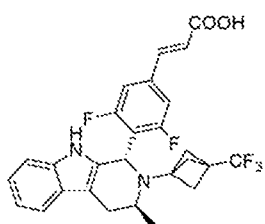
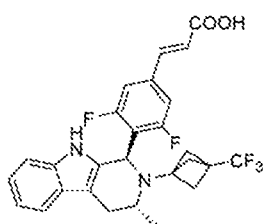
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en



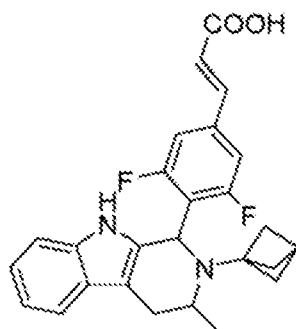
y

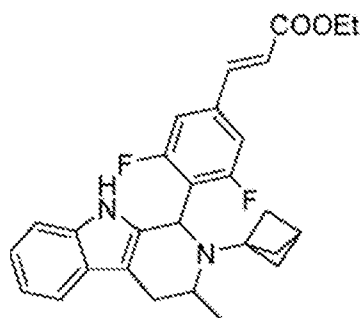


o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; o preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en



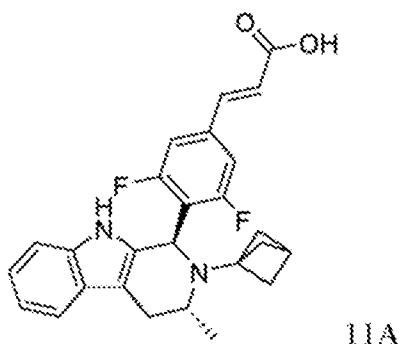
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; o preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en





o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

14. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula 11A:

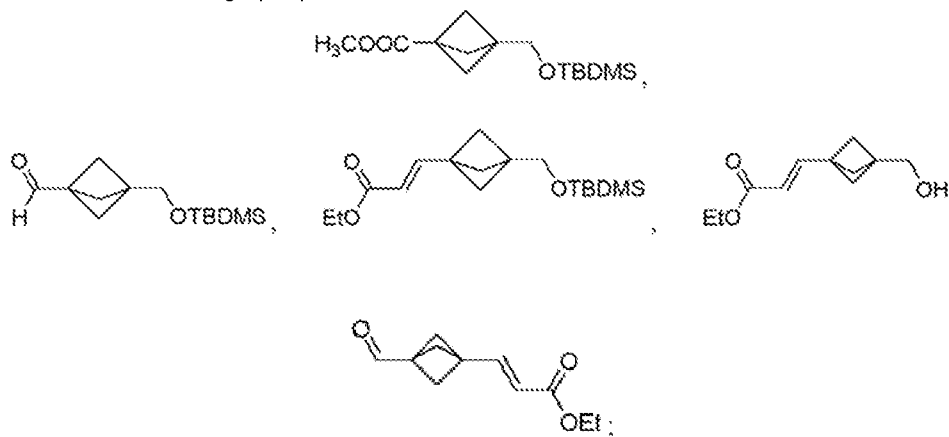


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

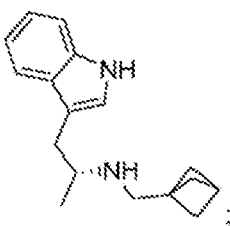
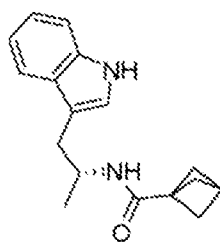
15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 15, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección que depende del receptor de estrógeno alfa y/o del receptor de estrógeno alfa mediado; preferiblemente en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en un cáncer de mama y un cáncer ginecológico; o preferiblemente en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino.

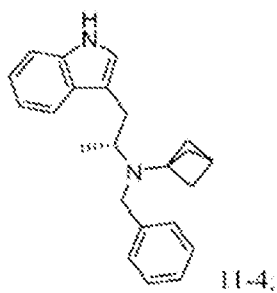
17. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



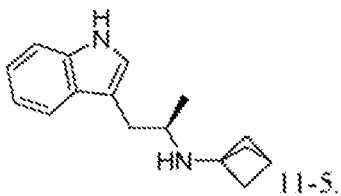
preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en



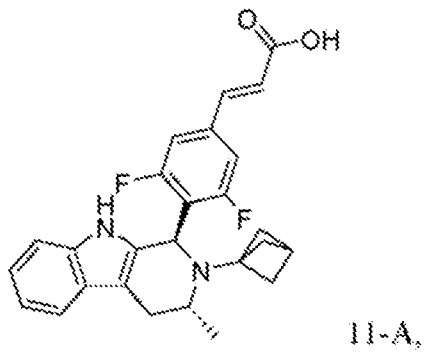
o preferiblemente un compuesto de la siguiente Fórmula 11-4:



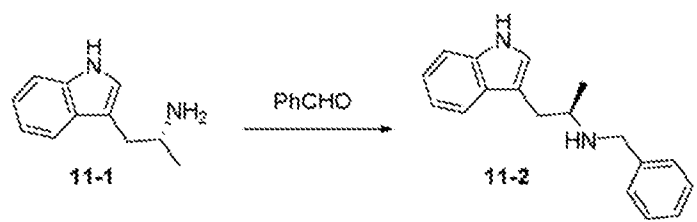
o un compuesto de la siguiente Fórmula 11-5:



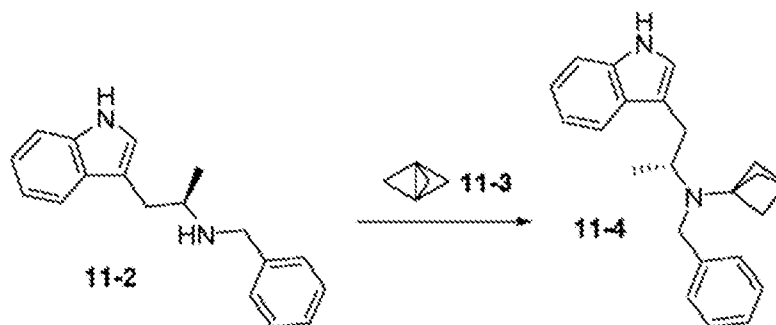
18. Un método para preparar un compuesto de Fórmula 11A: que comprende:



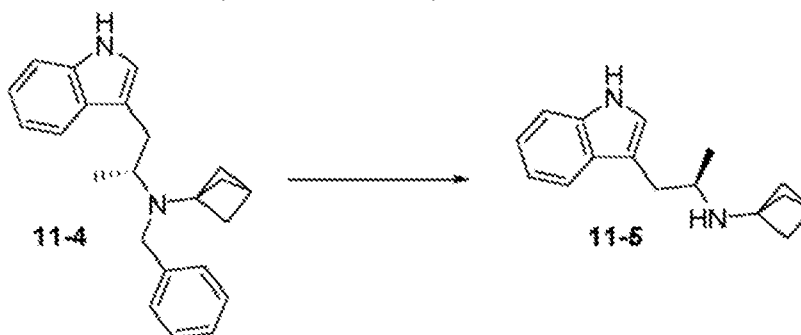
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11-1 con benzaldehído para formar un compuesto de Fórmula 11-2:



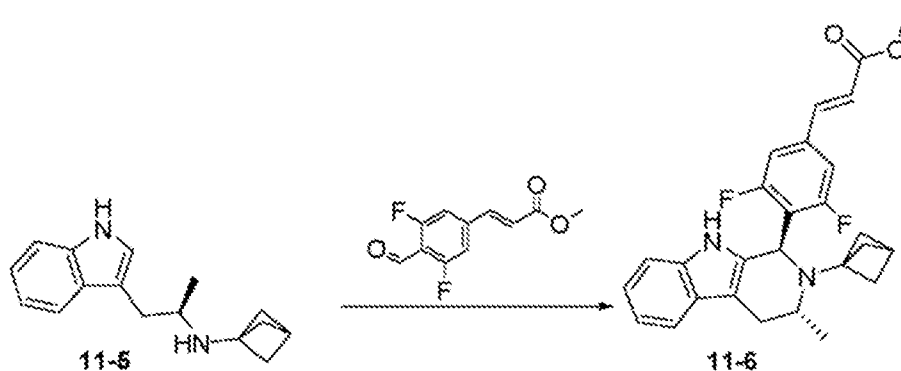
hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 11-2 con triciclo[1.1.1,0^{1,3}]pentano de Fórmula 11-3 para formar un compuesto de Fórmula 11-4:



hidrogenar el compuesto de Fórmula 11-4 para formar un compuesto de Fórmula 11-5:



hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 11-5 con (*E*)-metil-3-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acrilato para formar un compuesto de Fórmula 11-6:



y
hidrolizar el compuesto de Fórmula 11-6 para formar el compuesto de Fórmula 11A.

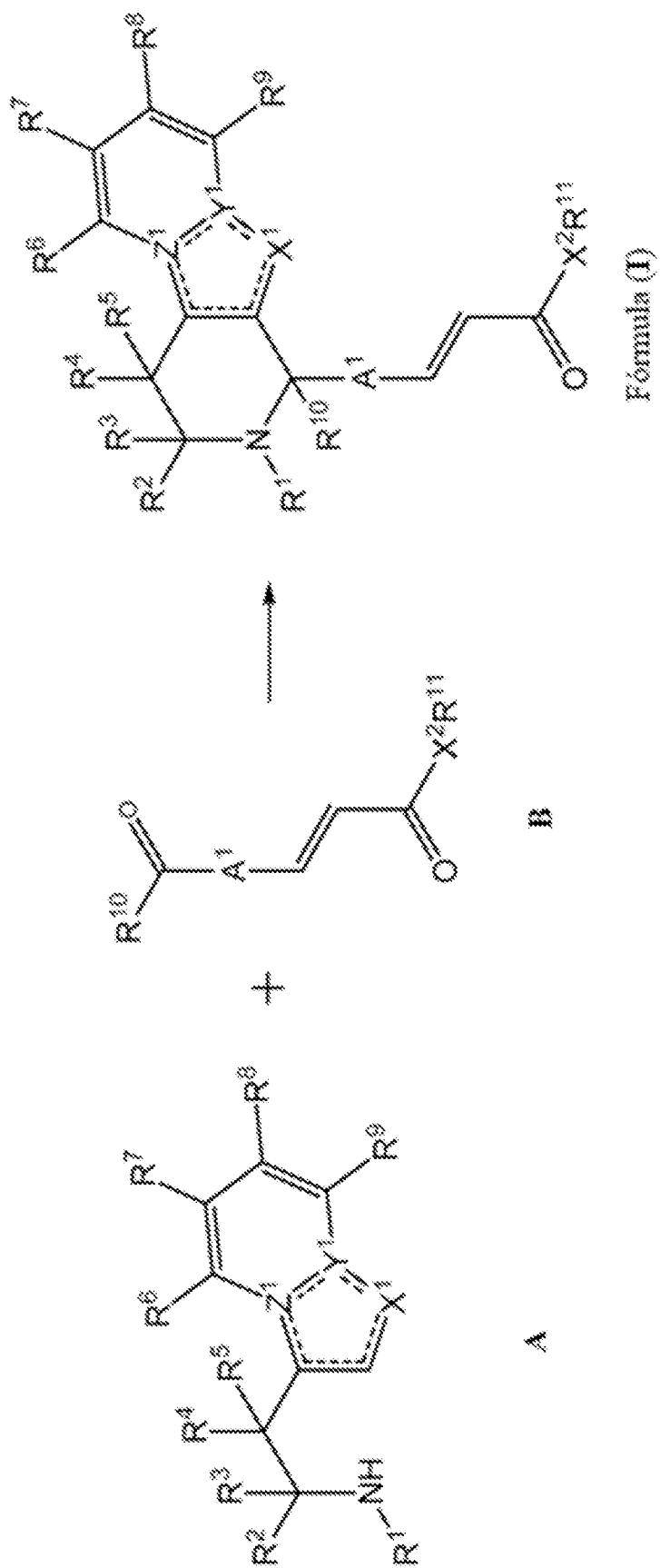


FIGURA 1

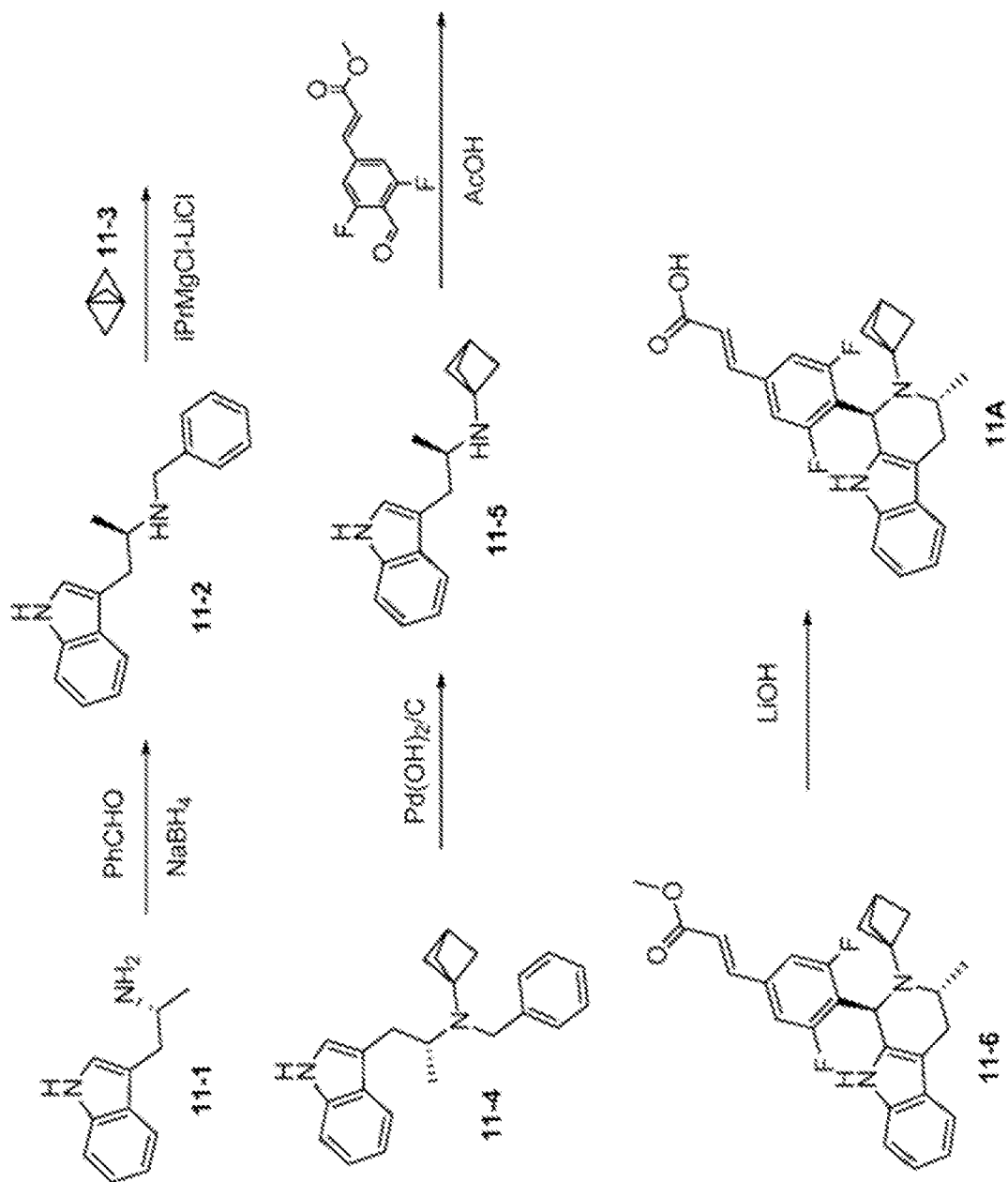


FIGURA 2