

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41172 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/437; C07D 471/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.09.2020**

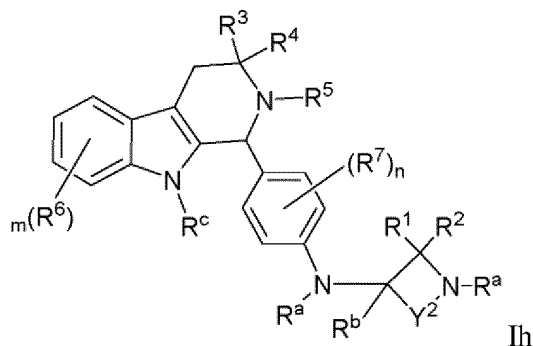
-
- (21) N° Dépôt : **41172**
- (22) Date de Dépôt : **17.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **18.12.2014 US 201462093929 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/080119 17.12.2015**
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP 15810660.9
- (72) Inventeur(s) : **ORTWINE, Daniel Fred ; LI, Jun ; WANG, Xiaojing ; LIU, Zhiguo ; LABADIE, Sharada ; LAI, Kwong Wah ; RAY, Nicholas Charles ; GOODACRE, Simon Charles ; LIANG, Jun ; ZHANG, Birong ; ZBIEG, Jason ; WANG, Tao ; LIAO, Jiangpeng ; WAI, John Sui-Man**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**

-
- (54) Titre : **TETRAHYDRO-PYRIDO[3,4-B]INDOLES COMME MODULATEURS DES RECEPTEURS DES OESTROGENES ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de tétrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl dotés d'une activité ou d'une fonction de modulation des récepteurs des œstrogènes, ces composés présentant une structure de Formule (I), ainsi que des stéréoisomères, des tautomères ou des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, et leurs substituants et caractéristiques structurelles. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques et des médicaments contenant lesdits composés de Formule (I), ainsi que des méthodes d'utilisation desdits modulateurs des récepteurs des œstrogènes, seuls ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, dans le traitement de maladies ou d'affections induites par les récepteurs des oestrogènes ou qui en dépendent.

TETRAHYDRO-PYRIDO[3,4-B]INDOLES COMME MODULATEURS DES
RECEPTEURS DES OESTROGENES ET LEURS UTILISATIONS

Revendications

1. Composé choisi parmi la Formule Ih :



5

ou des stéréoisomères, tautomères, ou sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, dans laquelle :

Y^2 représente $-(CH_2)-$;

R^a est choisi parmi H, un alkyle en C_1-C_6 , un alcényle en C_2-C_8 , un propargyle, un cycloalkyle en C_3-C_6 et un hétérocyclyle en C_3-C_6 , éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes indépendamment choisis parmi F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 et SO_2CH_3 ;

R^b est indépendamment choisi parmi H, $-O(\text{alkyle en } C_1-C_3)$, un alkyle en C_1-C_6 , un alcényle en C_2-C_8 , un propargyle, $-(\text{alkyldiyle en } C_1-C_6)-(\text{cycloalkyle en } C_3-C_6)$, un cycloalkyle en C_3-C_6 et un hétérocyclyle en C_3-C_6 , éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes indépendamment choisis parmi F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 et SO_2CH_3 ;

R^c est choisi parmi H, un alkyle en C_1-C_6 , un allyle, un propargyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes indépendamment choisis parmi F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 et SO_2CH_3 ;

R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$,

25

$-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, un cyclopropyle, un cyclopropylamide, un cyclobutyle, un oxétanyle, un

5 azétidinyle, un 1-méthylazétidin-3-yl)oxy, un N-méthyl-N-oxétan-3-ylamino, un azétidin-1-ylméthyle, un benzyloxyphényle, un pyrrolidin-1-yle, une pyrrolidin-1-yl-méthanone, un pipérazin-1-yle, un morpholinométhyle, une morpholino-méthanone et un morpholino ;

10 R^5 est choisi parmi H, un alkyle en C_1-C_9 , un cycloalkyle en C_3-C_9 , un hétérocycle en C_3-C_9 , un aryle en C_6-C_9 , un hétéroaryle en C_6-C_9 , $-(\text{alkyldiyle en } \text{C}_1-\text{C}_6)-(\text{cycloalkyle en } \text{C}_3-\text{C}_9)$, $-(\text{alkyldiyle en } \text{C}_1-\text{C}_6)-(\text{hétérocycle en } \text{C}_3-\text{C}_9)$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, SO_2R^a et SO_2NR^a , éventuellement substitué par un ou plusieurs parmi un halogène, CN, OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, un alkyle en C_1-C_9 , un cycloalkyle en C_3-C_9 , un hétérocycle en C_3-C_9 , un aryle en C_6-C_9 , un hétéroaryle en C_6-C_9 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, SO_2R^a et SO_2NR^a ;

15 R^6 est choisi parmi F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$,
 $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$,
 20 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$,
 $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, un cyclopropyle, un cyclopropylamide, un
 cyclobutyle, un oxétanyle, un azétidinyle, un 1-méthylazétidin-3-yl)oxy, un N-méthyl-N-
 25 oxétan-3-ylamino, un azétidin-1-ylméthyle, un benzyloxyphényle, un pyrrolidin-1-yle, une pyrrolidin-1-yl-méthanone, un pipérazin-1-yle, un morpholinométhyle, une morpholino-méthanone et un morpholino ;

30 R^7 représente F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$,
 $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$,
 $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$,
 $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$,

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, un cyclopropyle, un cyclopropylamide, un
 oxétanyle, un azétidinyle, un 1-méthylazétidin-3-yl)oxy, un N-méthyl-N-oxétan-3-ylamino,
 5 un azétidin-1-ylméthyle, un benzyloxyphényle, un pyrrolidin-1-yle, une pyrrolidin-1-yl-
 méthanone, un pipérazin-1-yle, un morpholinométhyle, une morpholino-méthanone et un
 morpholino ;

m est choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4 ; et

n est choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4 ;

10 où l'alkyldiyle, l'aryldiyle, le carbocyclyldiyle, l'hétérocyclyldiyle et l'hétéroaryldiyle
 sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes indépendamment choisis parmi F,
 Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$,
 15 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$,
 $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$,
 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$,
 $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,
 20 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, un cyclopropyle, un cyclopropylamide, un
 cyclobutyle, un oxétanyle, un azétidinyle, un 1-méthylazétidin-3-yl)oxy, un N-méthyl-N-
 oxétan-3-ylamino, un azétidin-1-ylméthyle, un benzyloxyphényle, un pyrrolidin-1-yle, une
 pyrrolidin-1-yl-méthanone, un pipérazin-1-yle, un morpholinométhyle, une morpholino-
 méthanone et un morpholino.

- 25 2. Composé selon la revendication 1 dans lequel R^c représente H.
 3. Composé selon la revendication 1 dans lequel R^1 et R^2 représentent H.
 4. Composé selon la revendication 1 dans lequel R^3 représente H et R^4 représente
 $-\text{CH}^3$.
 5. Composé selon la revendication 1 dans lequel R^5 représente un fluoroalkyle en
 30 C_1-C_6 .
 6. Composé selon la revendication 1 dans lequel m représente 0.

7. Composé selon la revendication 1 choisi parmi :

la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-méthylpropyl)-3-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

le (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol ;

10 le (S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol ;

le (R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol ;

15 le (S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol ;

la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

la 1-(3-fluoropropyl)-N-[4-[(1R,3R)-3-méthyl-2-méthylsulfonyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phényl]azétidin-3-amine ;

20 la N-[3,5-difluoro-4-[(1R,3R)-3-méthyl-2-méthylsulfonyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phényl]-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

la 1-(3-fluoropropyl)-N-[4-[(1S,3R)-3-méthyl-2-méthylsulfonyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phényl]azétidin-3-amine ;

25 la N-[3,5-difluoro-4-[(1S,3R)-3-méthyl-2-méthylsulfonyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phényl]-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

le 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl]amino]phényl]-3-méthyl-

1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoro-propan-1-ol ;

l'acide (2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl]amino]phényl]-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-méthyl-propanoïque ;

le 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-6-fluoro-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

le 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-6-fluoro-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

l'acide (2S)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl]amino]phényl]-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-méthyl-propanoïque ;

10 la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-6-fluoro-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

la N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-6-fluoro-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

15 l'acide 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-diméthylpropanoïque ;

la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-6-fluoro-3-méthyl-2-(méthylsulfonyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

la N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-6-fluoro-3-méthyl-2-(méthylsulfonyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

20 la N-(4-((1R,3R)-2-(2,2-difluoroéthyl)-6-fluoro-3-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-difluorophényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

la N-(4-((1S,3S)-2-(2,2-difluoroéthyl)-6-fluoro-3-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-difluorophényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

25 la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-7-fluoro-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

la N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-7-fluoro-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-

1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

le (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-5-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (R)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-5-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-5-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-5-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

10 la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-méthylpropyl)-3-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)-N-méthylazétidin-3-amine ;

la (R)-N-(4-(2-(2,2-difluoroéthyl)-3,3-diméthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-difluorophényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

15 la (S)-N-(4-(2-(2,2-difluoroéthyl)-3,3-diméthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-difluorophényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-5-fluoro-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

la N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-5-fluoro-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

20 la N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-8-fluoro-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-8-fluoro-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

25 le (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-7-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-7-

fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-7-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (R)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-7-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-5-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

le 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-5-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

10 le (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-(hydroxyméthyl)propanenitrile ;

le (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-(hydroxyméthyl)propanenitrile ;

le (R)-3-(1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3,3-diméthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

le (S)-3-(1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3,3-diméthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

le 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-8-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

le 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-8-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

25 le 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-7-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

le 3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-7-fluoro-3-

méthyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol ;

la N-[4-[(1R,3R)-2-(2,2-difluoroéthyl)-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]-3,5-difluoro-phényl]-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ;

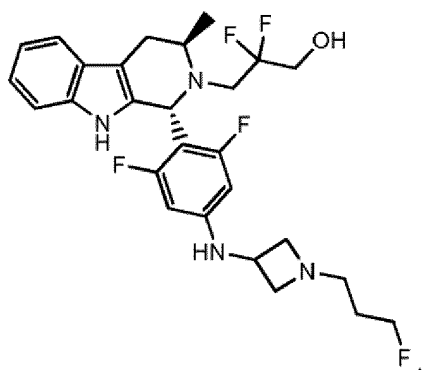
le (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-6-
5 fluoro-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-6-fluoro-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

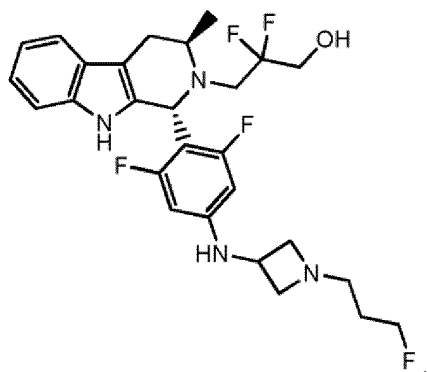
le (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-6-fluoro-
10 3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol ;

le (R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-6-fluoro-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-méthylpropan-1-ol.

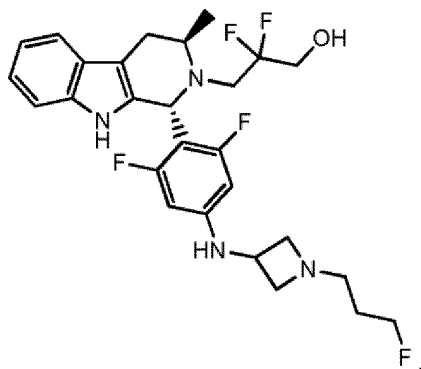
8. Composé de formule Ih selon la revendication 1, ou des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, dans lequel le composé de formule Ih est le 3-[(1R,3R)-1-[2,6-
15 difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl]amino]phényl]-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoro-propan-1-ol ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci



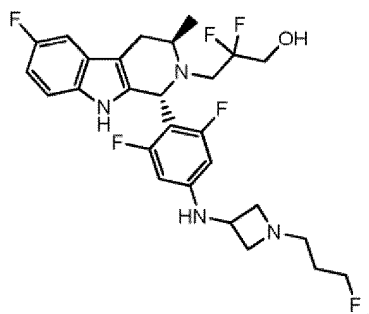
9. Composé de formule Ih selon la revendication 1, dans lequel le composé de
20 formule Ih est le 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl]amino]phényl]-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoro-propan-1-ol



10. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé de formule Ih selon la revendication 1, dans lequel le composé de formule Ih est le 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl]amino]phényl]-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoro-propan-1-ol

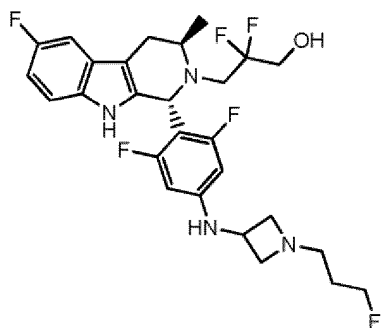


11. Composé de formule Ih selon la revendication 1, ou des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, dans lequel le composé de formule Ih est le 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-6-fluoro-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoro-propan-1-ol ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci

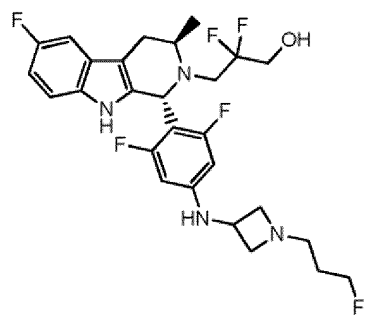


12. Composé de formule Ih selon la revendication 1, dans lequel le composé de

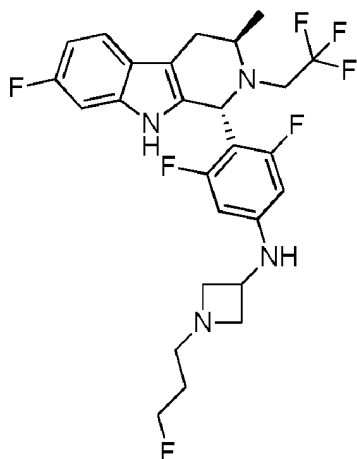
formule Ih est le 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-6-fluoro-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol



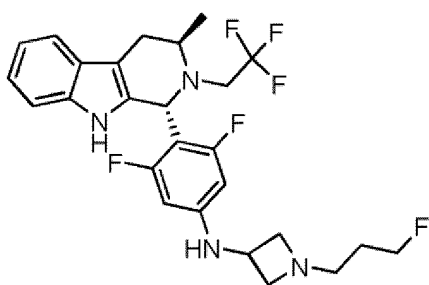
- 5 13. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé de formule Ih selon la revendication 1, dans lequel le composé de formule Ih est le 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-6-fluoro-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol



- 10 14. Composé de formule Ih selon la revendication 1, ou des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, dans lequel le composé de formule Ih est la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-7-fluoro-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci



15. Composé de formule Ih selon la revendication 1, ou des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, dans lequel le composé de formule Ih est la N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phényl)-1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-amine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci



16. Composition pharmaceutique constituée d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 et d'un excipient pharmaceutiquement acceptable.
17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour une utilisation comme substance thérapeutiquement active.
18. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'un trouble lié(e) aux RE, dans lequel ladite maladie ou ledit trouble lié(e) aux RE est un cancer choisi parmi un cancer du sein, un cancer du poumon, un cancer de l'ovaire, un cancer de l'endomètre, un cancer de la prostate et un cancer de l'utérus.
19. Composé pour une utilisation selon la revendication 18, dans lequel le cancer est un cancer du sein.

20. Composé pour une utilisation selon la revendication 19, dans lequel le cancer du sein est un cancer du sein métastatique positif pour les récepteurs hormonaux.

21. Composé pour une utilisation selon la revendication 19, dans lequel le cancer du sein est un cancer du sein hormonodépendant.

5 22. Composé pour une utilisation selon la revendication 19, dans lequel le cancer du sein est un cancer du sein dépendant des récepteurs des œstrogènes.

23. Composé pour une utilisation selon la revendication 19, dans lequel le cancer du sein est un cancer du sein hormonoréfractaire.

10 24. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 19 à 23, dans lequel le cancer est résistant à un traitement anti-hormonal.

25. Composé pour une utilisation selon la revendication 24, dans lequel le traitement anti-hormonal comprend le tamoxifène, le fulvestrant, les inhibiteurs stéroïdiens de l'aromatase ou les inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase.

15 26. Composé pour une utilisation selon la revendication 19, dans lequel le cancer du sein n'a jamais été traité par chimiothérapie.

27. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 19 à 26, dans lequel le composé est administré en association avec un inhibiteur de CDK4/6.

28. Composé pour une utilisation selon la revendication 27, dans lequel l'inhibiteur de CDK4/6 est le palbociclib, le ribociclib ou LY283519.