



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0071293
(43) 공개일자 2022년05월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)
C07C 69/732 (2006.01) C07C 69/738 (2006.01)
C07C 69/757 (2006.01) C07D 209/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7016946(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년03월29일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2018-7030841
원출원일자(국제) 2017년03월29일
심사청구일자 2020년03월23일
- (85) 번역문제출일자 2022년05월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/024809
- (87) 국제공개번호 WO 2017/172957
국제공개일자 2017년10월05일
- (30) 우선권주장
62/317,254 2016년04월01일 미국(US)

- (71) 출원인
리커리엄 아이피 홀딩스, 엘엘씨
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드
투 더 큐어 10835
- (72) 발명자
후양, 피터, 친후아
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드
투 더 큐어 10835
- 슬리, 드보라, 헬렌
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드
투 더 큐어 10835
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인에이아이피

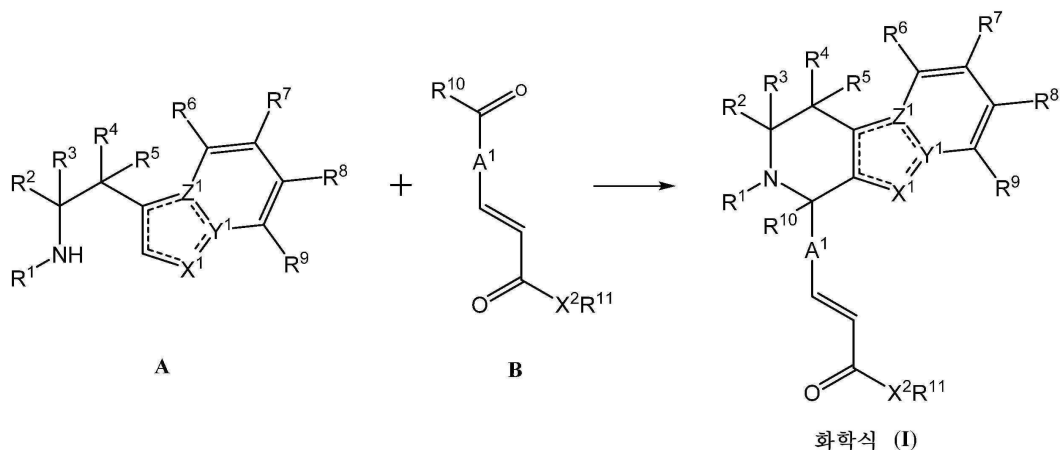
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 에스트로겐 수용체 조절제

(57) 요약

화학식 (I)의 화합물은 에스트로겐 수용체 알파 조절제이고, 화학식 (I)의 변수는 본원에 기재되어 있다. 이러한 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 조성물은 과도한 세포 증식을 특징으로 하는 상태, 예컨대 유방암을 포함한, 에스트로겐 수용체 알파 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 알파 매개성인 질환 또는 상태를 치료하는데 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07B 59/002 (2013.01)
C07C 69/732 (2013.01)
C07C 69/738 (2013.01)
C07C 69/757 (2013.01)
C07D 209/14 (2013.01)

(72) 발명자

헥테, 사이, 가자난

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투
더 큐어 10835

홉킨스, 채드, 다니엘

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투
더 큐어 10835

번커, 케빈, 듀언

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투
더 큐어 10835

핀치맨, 조셉, 로버트

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투
더 큐어 10835

싯, 라케쉬, 쿠마르

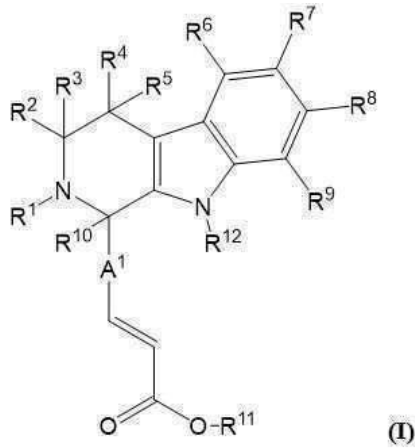
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투
더 큐어 10835

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

A^1 은 페닐 또는 3,5-디플루오로페닐이고;

R^1 은 사이클로부틸, 디플루오로사이클로부틸, 사이클로펜틸, 바이사이클로펜틸, 플루오로바이사이클로펜틸 또는 트리플루오로메틸바이사이클로펜틸이고;

R^2 은 수소이고, R^3 는 C_{1-6} 알킬이고;

R^4 및 R^5 는 각각 수소이고;

R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 수소이고;

R^{10} 은 수소이고;

R^{11} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^{12} 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{11} 은 수소인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, A^1 은 3,5-디플루오로페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, A^1 은 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

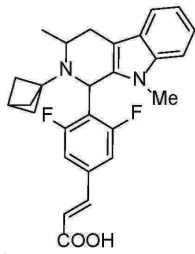
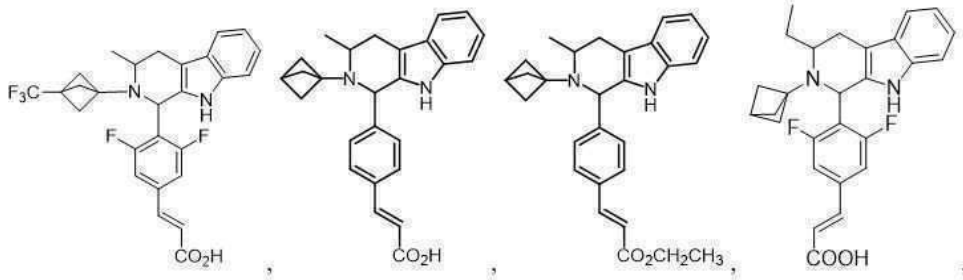
제1항에 있어서, R¹은 바이사이클로펜틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제5항에 있어서, R¹은 바이사이클로[1.1.1]펜틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

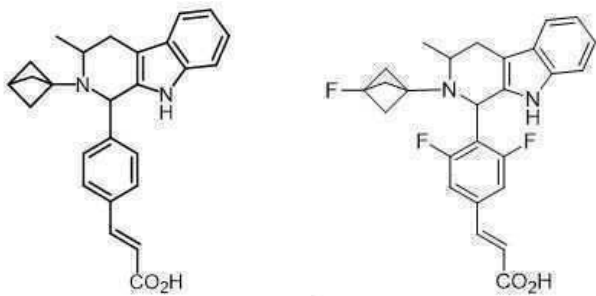
제1항에 있어서,



및 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

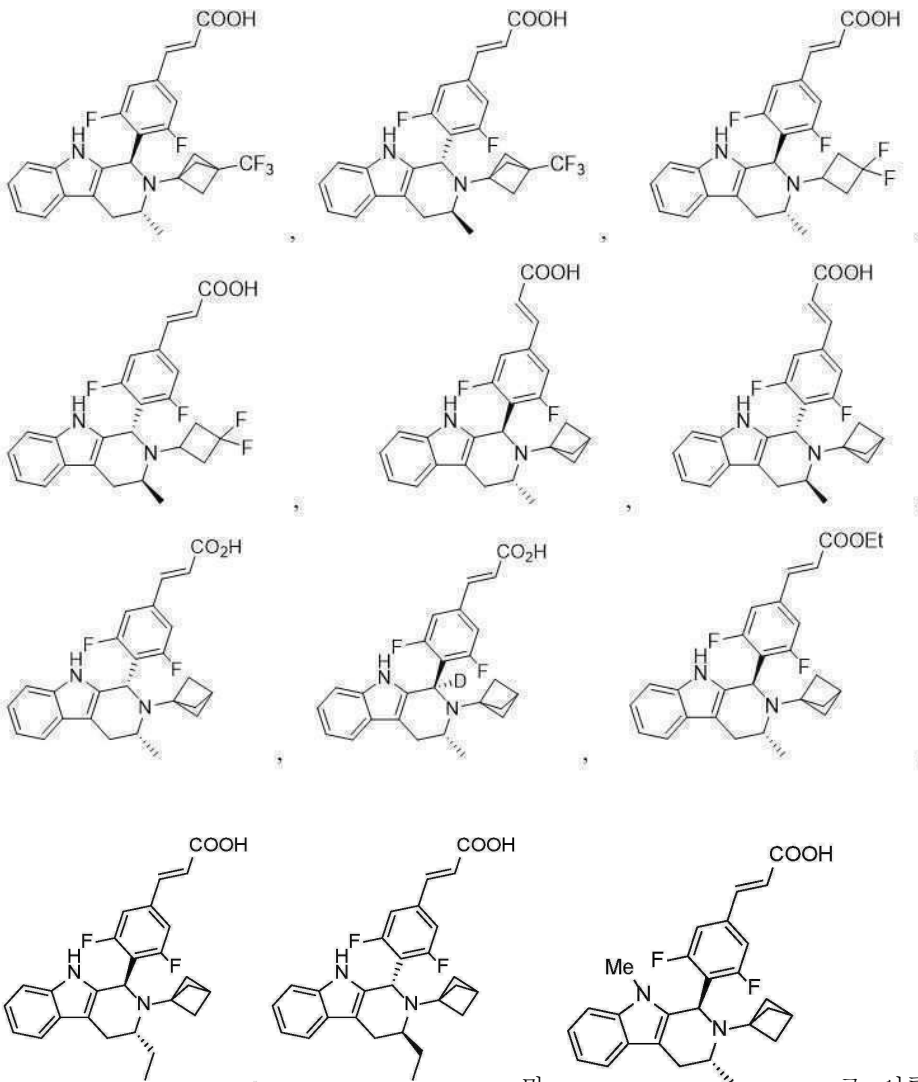
제1항에 있어서,



및 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

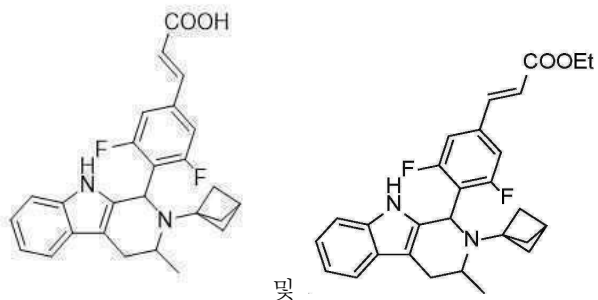
제1항에 있어서,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

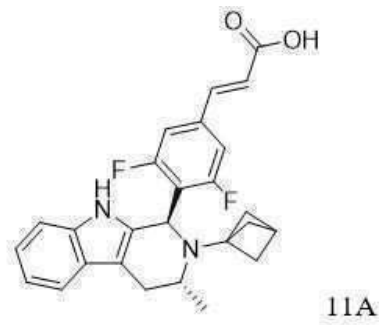
제1항에 있어서,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 식 11A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 12

제1항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는, 유방암, 자궁내막암, 난소암 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 질환을 치료 또는 예방하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 13

세포의 성장을 인비트로(in vitro)로 억제하는 방법으로서,

세포 성장 특성을 매개하는 에스트로겐 수용체 알파를 갖는 세포를 동정하는 단계; 및

상기 세포를 제1항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제12항의 약제학적 조성물의 유효량과 인비트로(in vitro)로 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 성장을 인비트로(in vitro)로 억제하는 방법.

청구항 14

에스트로겐 수용체 알파 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 알파 매개성인 암의 치료용 의약의 제조에 사용되는, 제1항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 암은 유방암 및 부인과 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 암은 유방암, 자궁내막암, 난소암 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 암은 유방암인, 화합물.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 암의 치료는 정맥내 투여를 포함하는, 화합물.

청구항 19

제14항에 있어서, 상기 암의 치료는 경구 투여를 포함하는, 화합물.

청구항 20

제14항에 있어서, 상기 암의 치료는 근육내 투여를 포함하는, 화합물.

청구항 21

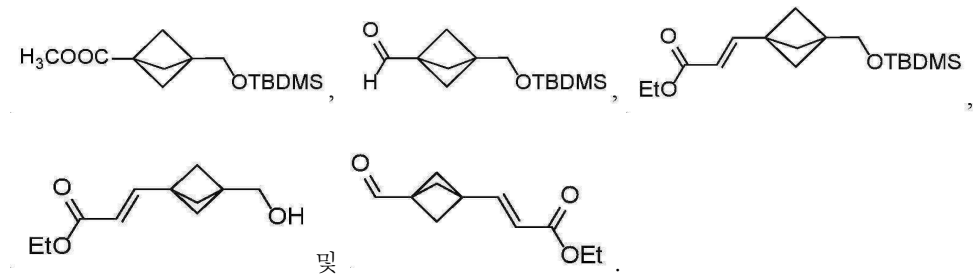
제14항에 있어서, 상기 암의 치료는 피하 투여를 포함하는, 화합물.

청구항 22

제14항에 있어서, 상기 암의 치료는 국소 투여를 포함하는, 화합물.

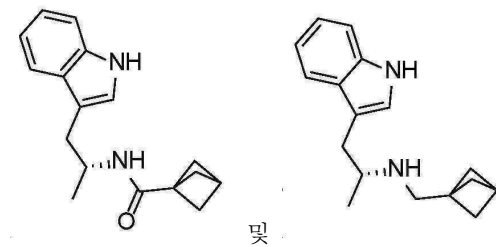
청구항 23

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



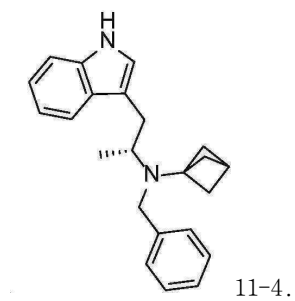
청구항 24

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



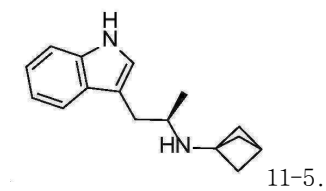
청구항 25

하기 화학식 11-4의 화합물:



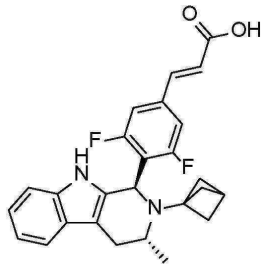
청구항 26

하기 화학식 11-5의 화합물:



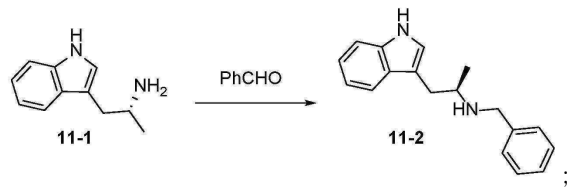
청구항 27

화학식 11A의 화합물의 제조 방법으로서,

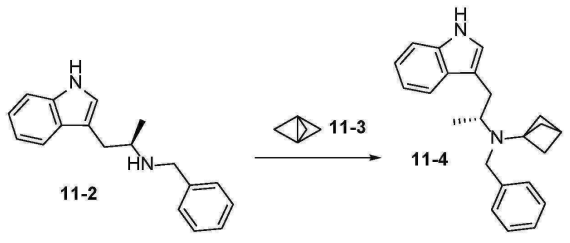


11-A,

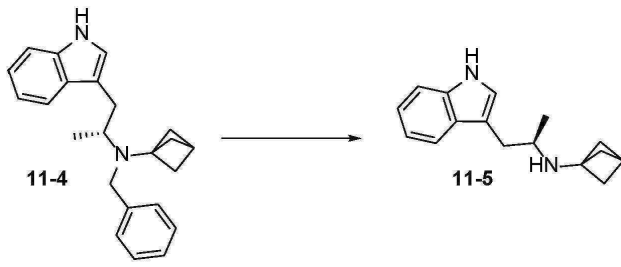
화학식 11-1의 화합물을 벤즈알데히드와 반응시켜, 화학식 11-2의 화합물을 생성하는 단계:



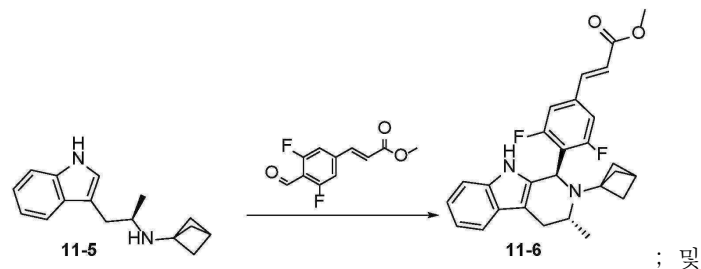
화학식 11-2의 화합물을 화학식 11-3의 트라이사이클로[1.1.1.0^{1,3}]펜탄과 반응시켜, 화학식 11-4의 화합물을 생성하는 단계:



화학식 11-4의 화합물을 수소화시켜, 화학식 11-5의 화합물을 생성하는 단계:



화학식 11-5의 화합물을 (*E*)-메틸-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트와 반응시켜, 화학식 11-6의 화합물을 생성하는 단계:



화학식 11-6의 화합물을 가수분해시켜, 화학식 11A의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는, 화학식 11A의 화합물의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 출원의 참조에 의한 인용

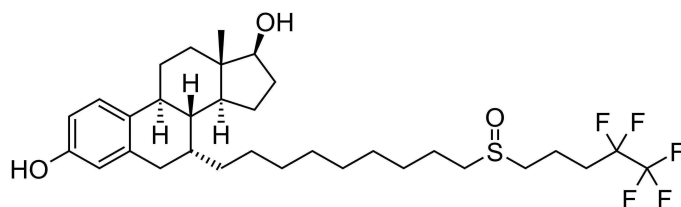
[0002] 본 출원과 함께 제출된 출원 데이터 시트에서 외국 또는 국내 우선권 주장이 확인된 모든 출원은 37 CFR 1.57 하에 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 에스트로겐 수용체 알파 조절제인 화합물, 및 암과 같은 과도한 세포 증식을 특징으로 하는 상태를 치료하기 위해 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

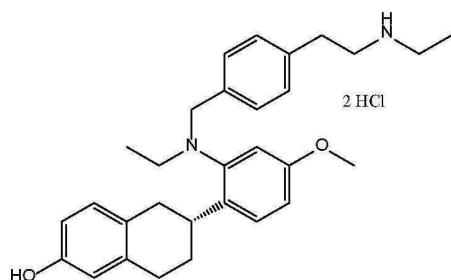
[0005] 많은 암 세포는 에스트로겐 수용체(ER)를 발현하고, 에스트로겐에 의해 조절되는 증식 특성을 갖고 있다. ER을 표적으로 하는 다수의 유방암 약물 요법이 개발되어 왔다. 많은 경우에, 약물은 ER에 대하여 작용 및/또는 길항 효과를 나타내는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)이다. 예를 들어, 풀베스트란트(fulvestrant)는 전이성 유방암의 치료에 사용되는 약물이다. 그것은 ER-알파에 대하여 길항 효과를 나타내며, 선택적 에스트로겐 수용체 알파 분해제(SERD; selective estrogen receptor alpha degrader)로 간주된다. 풀베스트란트는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0006]

[0007] **풀베스트란트**

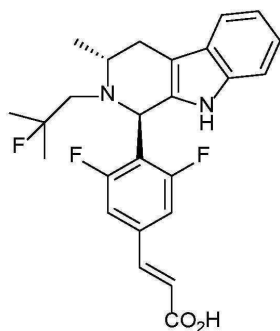
[0008] RAD1901로서 알려진 화합물도 SERD인 것으로 보고되어 있다. 문헌 [Garner, F. et al., "RAD1901: a novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models" Anti-Cancer Drugs 26(9), 948-956 (2015)]을 참조한다. RAD1901은 하기 화학 구조를 갖는다:



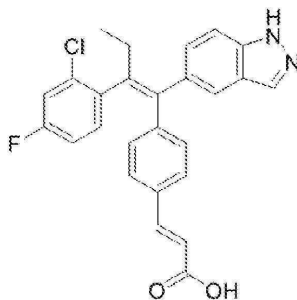
[0009]

[0010] **RAD1901**

[0011] 다른 보고된 SERD로는 AZD9496 및 GDC-0810으로 알려진 화합물을 들 수 있다. 문헌 [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") and Lai, A. et al., "Identification of GDC-0810 (ARN-810), an Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradar (SERD) that Demonstrates Robust Activity in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Xenografts", J. Med. Chem. 58, 4888-4904 (2015)]을 참조한다. AZD9496 및 GDC-0810은 하기 화학 구조를 갖는다:



AZD9496



GDC-0810

[0012]

[0013]

다른 보고된 SERD로는 WO 2008/002490; WO 2011/156518; WO 2013/090829; WO 2013/090836; WO 2013/142266; WO 2014/151899; WO 2014/191726; WO 2015/082990; 및 US 2014/00235660에 개시된 것들을 들 수 있다.

[0014]

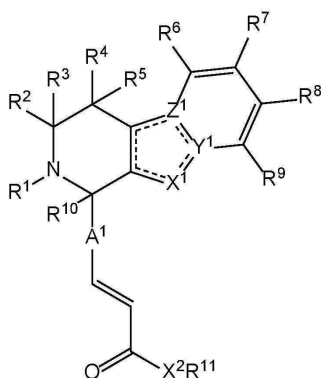
현단계에서는, 미국에서 유방암의 치료용으로 승인된 유일한 SERD는 풀베스트란트이다. 그러나, 풀베스트란트의 임상 효능은 제한적이며, 근육내 주사를 통해 투여되어야 한다. 다수의 경구 투여용 SERD가 현재 임상 개발 중이지만 (예를 들어, ARN-810 (GDC-0810), AZD9496, SRN-927, RAD1901, LSZ102), 현단계에서는 미국에서 어떠한 경구용 SERD도 유방암의 치료용으로 승인되지 않았다 (De Savi, C. 등의 상기 참고 문헌 참조함). 따라서, 에스트로겐에 의해 조절되는 증식 특성을 갖는 유방암과 같은 증식성 질환의 연구 및 치료에 유용하고, 내약성이 우수한 경구 투여용 SERD 또는 SERM이 오랜 기간에 걸쳐서 절실히 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015]

일 실시 형태는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0016]

[0017]

화학식 (I)

[0018]

일 실시 형태에서, X^1 , Y^1 및 Z^1 은 각각 독립적으로 C 또는 N이되, 단, 첫 번째로 X^1 , Y^1 및 Z^1 중 적어도 하나는 N이고; 두 번째로 X^1 , Y^1 및 Z^1 은 각각 비전하성을 띠며; 세 번째로 점선 중 2개는 이중 결합을 나타내고; 네 번째로 X^1 , Y^1 및 Z^1 의 원자가는 각각 독립적으로 H 및 R^{12} 로부터 선택되는 치환기로의 부착에 의해 충족될 수 있다.

[0019]

일 실시 형태에서, A^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, X^2 는 O, NH 또는 S이다.

[0020]

일 실시 형태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬 (C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 사이클로알케닐 (C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 아릴 (C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤테로아

릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0021] 일 실시 형태에서, R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R^2 및 R^3 는 R^2 및 R^3 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다.
- [0022] 일 실시 형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R^4 및 R^5 는 R^4 및 R^5 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다.
- [0023] 일 실시 형태에서, R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 일치환 아민 및 임의로 치환된 이치환 아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0024] 일 실시 형태에서, R^{10} 은 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 사이클로알킬이다.
- [0025] 일 실시 형태에서, R^{11} 은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0026] 일 실시 형태에서, R^{12} 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-3} 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_{1-3} 알콕시이다.
- [0027] 일 실시 형태에서, 단, R^{11} 이 수소 또는 메틸이고, X^1 이 NH이며, Y^1 및 Z^1 이 각각 C이고, X^2 가 O이며, A^1 이 페닐, 2-플루오로페닐 또는 2,6-다이플루오로페닐이고, R^2 및 R^3 가 모두 메틸이거나, R^2 및 R^3 중 하나가 수소이고, R^2 및 R^3 중 다른 하나가 메틸이며, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 이 각각 수소이면, R^1 은 2-하이드록시에틸, 2-메틸프로필, 2-플루오로-2-메틸프로필, 3-플루오로-2-메틸프로필, 3-하이드록시-2-메틸프로필 또는 2-플루오로-3-하이드록시-2-메틸프로필이 될 수 없다.
- [0028] 일 실시 형태에서, 각각의 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 중 하나 이상은 수소이다.
- [0029] 일 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 희석제, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0030] 일 실시 형태는 에스트로겐 수용체 알파 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 알파 매개성인 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상을 동정하는 단계; 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다. 일 실시 형태에서, 상기 질환 또는 상태는 유방암 및 부인과 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 상기 질환 또는 상태는 유방암, 자궁내막암, 난소암 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0031] 일 실시 형태는 에스트로겐 수용체 알파 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 알파 매개성인 질환 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0032] 이들 및 다른 실시 형태가 이하에서 보다 상세히 설명된다.

도면의 간단한 설명

- [0034] 도 1은 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 반응 도식 1을 예시한다.
- 도 2는 화합물 11A의 제조 방법을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] 정의
- [0036] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 전문 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 공표 문헌은 달리 명시하지 않는 한, 전체로서 참조로 포함된다. 본원에서 특정 용어에 대한 정의가 여러 개인 경우에는, 별도로 명시하지 않는 한, 본 섹션의 정의가 우선한다.
- [0037] 기가 "임의로 치환된" 것으로 기술될 때 마다, 그 기는 비치환되거나 하나 이상의 지시된 치환기로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 기가 치환된다면 "비치환되거나 치환된" 것으로 기재된 경우, 치환기(들)는 하나 이상의 지시된 치환기로부터 선택될 수 있다. 치환기가 지시되지 않는 경우, 지시된 "임의로 치환된" 또는 "치환된" 기가 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 사이클로알킬(알킬), 헤테로아릴(알킬), 헤테로사이클릴(알킬), 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로젠, 티오펜보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오펜보닐, N-티오펜보닐, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, C-카르복시, O-카르복시, 니트로, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 아미노, 일치환 아미노기 및 이치환 아미노기로부터 개별적으로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있음을 의미한다.
- [0038] 본원에 사용되는, "a" 및 "b"가 정수인 "C_a 내지 C_b"는 기의 탄소 원자수를 나타낸다. 지시된 기는 "a"부터 "b"까지의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "C₁ 내지 C₄ 알킬" 기는 탄소수가 1 내지 4인 모든 알킬기, 즉, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- 및 (CH₃)₃C-를 나타낸다. "a"와 "b"가 지정되지 않은 경우, 이러한 정의에 기재된 가장 넓은 범위가 가정되어야 한다.
- [0039] 2개의 "R" 기가 "함께 취해진" 것으로 기재되는 경우, R 기와 이들이 부착되어 있는 원자는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들어, 제한없이, NR^aR^b 기의 R^a 및 R^b가 "함께 취해진"으로 나타내는 경우, 이들은 서로 공유 결합하여 하기 고리를 형성함을 의미한다:
- $$\begin{array}{c} \text{R}^a \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}^b \end{array}$$
- [0040]
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 완전 포화 지방족 탄화수소기를 나타낸다. 알킬 부분은 분지쇄 또는 직쇄일 수 있다. 분지쇄 알킬기의 예로는 아이소-프로필, sec-부틸, t-부틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 직쇄 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 알킬기는 1개 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나타날 때마다, "1개 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 나타내며; 예를 들어, "1개 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등의 30개 이하의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다). 알킬기는 또한 1개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬기는 또한 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있다.
- [0042] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 이중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타낸다. 알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.
- [0043] 본원에서 사용되는 용어 "알킬닐"은 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 삼중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타낸다. 알킬닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.
- [0044] 본원에서 사용되는 "사이클로알킬"은 완전 포화(이중 결합 또는 삼중 결합 없음) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "가교된 사이클로알킬"은 사이클로알킬이 인접하지 않은 원자를 연결

하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 사이클로알킬기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 전형적인 모노-사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하나, 이에 결코 한정되지 않는다. 융합된 사이클로알킬기의 예로는 데카하이드로나프탈레닐, 도데카하이드로-1H-페날레닐 및 테트라데카하이드로안트라세닐이 있고; 가교된 사이클로알킬기의 예로는 바이사이클로[1.1.1]헵틸, 아다만타닐 및 노르보르나닐이 있으며; 스피로 사이클로알킬기의 예로는 스피로[3.3]헵탄 및 스피로[4.5]데칸이 포함된다.

[0045] 본원에서 사용되는 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 고리에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 나타내지만; 2개 이상의 이중 결합이 존재하는 경우, 이중 결합은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 형성할 수 없다(그렇지 않으면, 이는 본원에서 정의된 "아릴"일 것이다). 사이클로알케닐기는 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 또는 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자를 포함할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0046] 본원에서 사용되는 "사이클로알킬닐"은 적어도 하나의 고리에 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 2개 이상의 삼중 결합이 존재하는 경우, 삼중 결합은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 형성할 수 없다. 사이클로알킬닐기는 고리(들)에 6개 내지 10개의 원자, 또는 고리(들)에 6개 내지 8개의 원자를 포함할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알킬닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0047] 본원에서 사용되는 "아릴"은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 갖는 카르보사이클릭(모두 탄소) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(2개의 카르보사이클릭 고리가 화학 결합을 공유하는 융합 고리계 포함)를 나타낸다. 아릴기의 탄소 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴기는 C_6-C_{14} 아릴기, C_6-C_{10} 아릴기 또는 C_6 아릴기일 수 있다. 아릴기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 아릴기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로 원자(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로 원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소를 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(완전히 비편재화된 π 전자계를 갖는 고리계)를 지칭한다. 헤테로아릴기의 고리(들)의 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴기는 고리(들)에 4개 내지 14개의 원자, 고리(들)에 5개 내지 10개의 원자, 또는 고리(들)에 5개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 게다가, 용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 아릴 고리 및 1개 이상의 헤테로아릴 고리 또는 2개 이상의 헤테로아릴 고리와 같은 2개의 고리가 하나 이상의 화학 결합을 공유하는 융합 고리계를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예로는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 1,2,3-옥사다리아졸, 1,2,4-옥사다리아졸, 티아졸, 1,2,3-티아다리아졸, 1,2,4-티아다리아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 아이속사졸, 벤조아이속사졸, 아이소티아졸, 트리아아졸, 벤조트리아아졸, 티아다리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트리아아진을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0049] 본원에서 사용되는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 내지 18원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리계를 지칭하는데, 여기서 탄소 원자는 1개 내지 5개의 헤테로 원자와 함께 상기 고리계를 구성한다. 헤테로사이클은 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 포함할 수 있지만, 상기 불포화 결합은 완전히 비편재화된 π 전자계가 모든 고리에 걸쳐 발생하지 않도록 위치된다. 헤테로 원자(들)은 산소, 황 및 질소를 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소이다. 헤테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오키르보닐 작용기를 추가로 포함할 수 있어서, 그 정의에 옥소계 및 티오계, 예컨대 락탐, 락톤, 환상 이미드, 환상 티오이미드 및 환상 카르바메이트가 포함되게 할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "가교된 헤테로사이클릴" 또는 "가교된 헤테로알리사이클릴"은 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릴이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어

"스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 헤테로 사이클릴기 및 헤테로알리사이클릴기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 게다가, 헤테로알리사이클릴기의 모든 질소가 사차화될 수 있다. 헤테로사이클릴기 또는 헤테로알리사이클릴기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 이러한 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴" 기의 예로는 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-다이티올, 1,3-다이티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 하이단토인, 다이하이드로우라실, 트라이옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 아이속사졸린, 아이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제판, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폰사이드, 티아모르폴린 설폰, 및 이들의 벤조 융합된 유사체(예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린 및/또는 3,4-메틸렌다이옥시페닐)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 스피로 헤테로사이클릴기의 예로는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄을 들 수 있다.

[0050] 본원에서 사용되는 "아르알킬" 및 "아릴(알킬)"은, 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 아릴기를 지칭한다. 아르알킬의 저급 알킬렌기 및 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0051] 본원에서 사용되는 "헤테로아르알킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로아릴기를 지칭한다. 헤테로아르알킬의 저급 알킬렌기 및 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 아이속사졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬, 및 이들의 벤조 융합된 유사체를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0052] "헤테로알리사이클릴(알킬)" 및 "헤테로사이클릴(알킬)"은 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로사이클릴기 또는 헤테로알리사이클릴기를 지칭한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로사이클릴은 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 테트라하이드로-2H-피란-4-일(메틸), 피페리딘-4-일(에틸), 피페리딘-4-일(프로필), 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일(메틸) 및 1,3-티아지난-4-일(메틸)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0053] 본원에서 사용되는 "저급 알킬렌기"는 직쇄 $-CH_2-$ -테더링(tethering) 기로, 분자 단편들을 그들의 말단 탄소 원자를 통해 연결시키도록 결합을 형성한다. 예로는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 및 부틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 저급 알킬렌기는 저급 알킬렌기의 하나 이



상의 수소를 대체하고/하거나, 동일 탄소 상의 2개의 수소를 사이클로알킬기(예를 들어, )로 치환함으로써 치환될 수 있다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시"는 $-OH$ 기를 지칭한다.

[0055] 본원에서 사용되는 "알콕시"는 화학식 $-OR$ 을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)이고, 본원에 정의되어 있다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로톡시, 1-메틸에톡시(아이소프로톡시), n-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 및 벤족시이다. 알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0056] 본원에서 사용되는 "아실"은 치환기로서, 카르보닐기를 통해 연결된, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 및 헤테로사이클릴(알킬)을 지칭한다. 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴을 들 수 있다. 아실은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0057] "시아노" 기는 $-CN$ 기를 지칭한다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "할로젠 원자" 또는 "할로젠"은 원소 주기율표의 제7족의 방사성 안정한 원자 중 어느

하나, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.

- [0059] "티오펜" 기는 $-C(=S)R$ 기를 지칭하며, 여기서 R은 0-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오펜은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0060] "O-카르바미" 기는 $-OC(=O)N(R_A R_B)$ 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-카르바미는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0061] "N-카르바미" 기는 $ROC(=O)N(R_A)-$ 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-카르바미는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0062] "O-티오펜" 기는 $-OC(=S)N(R_A R_B)$ 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-티오펜은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0063] "N-티오펜" 기는 $ROC(=S)N(R_A)-$ 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-티오펜은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0064] "C-아미도" 기는 $-C(=O)N(R_A R_B)$ 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. C-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0065] "N-아미도" 기는 $RC(=O)N(R_A)-$ 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0066] "S-설포아미도" 기는 $-SO_2N(R_A R_B)$ 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. S-설포아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0067] "N-설포아미도" 기는 $RSO_2N(R_A)-$ 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-설포아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0068] "O-카르복시" 기는 $RC(=O)O-$ 기를 나타내며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같이, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0069] 용어 "에스테르" 및 "C-카르복시"는 $-C(=O)OR$ 기를 지칭하며, 여기서 R은 0-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0070] "니트로" 기는 $-NO_2$ 기를 지칭한다.
- [0071] "설페닐" 기는 $-SR$ 기를 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 설페닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0072] "설페닐" 기는 $-S(=O)-R$ 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설페닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0073] "설포닐" 기는 SO_2R 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0074] 본원에서 사용되는 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알킬기(예를 들어,

모노-할로알킬, 다이-할로알킬 및 트라이-할로알킬)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸 및 2-플루오로아이소부틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0075] 본원에서 사용되는 "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알콕시기(예를 들어, 모노-할로알콕시, 다이-할로알콕시 및 트라이-할로알콕시)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로아이소부톡시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.

[0077] "일치환 아미노" 기는 $-NHR$ 기를 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같이, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 일치환 아미노는 치환되거나 비치환될 수 있다. 일치환 아미노기의 예로는 $-NH$ (메틸), $-NH$ (페닐) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0078] "이치환 아미노" 기는 $-NR_A R_B$ 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 본원에 정의된 바와 같이, 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 이치환 아미노는 치환되거나 비치환될 수 있다. 이치환 아미노기의 예로는 $-N$ (메틸)₂, $-N$ (페닐)(메틸), $-N$ (에틸)(메틸) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0079] 치환기의 수가 명시되어 있지 않은 경우(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로젠을 포함할 수 있다. 다른 예로서, " C_1-C_3 알콕시페닐"은 1개, 2개 또는 3개의 원자를 포함하는 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시기를 포함할 수 있다.

[0080] 본원에서 사용되는 라디칼은 라디칼을 포함하는 화학종이 다른 화학종에 공유 결합될 수 있도록 단일의 홀전자를 갖는 화학종을 나타낸다. 따라서, 이와 관련하여, 라디칼은 반드시 유리 라디칼은 아니다. 오히려, 라디칼은 더 큰 분자의 특정 부분을 나타낸다. 용어 "라디칼은 용어 "기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0081] 본원에서 사용되는 화학기 또는 화학 단위가 별표(*)를 포함하는 경우, 그 별표는 다른 구조에 대한 상기 기 또는 단위의 부착점을 나타낸다.

[0082] 본원에서 사용되는 "연결기"는 2개 이상의 다른 기와 연결하기 위해 다수의 개방 원자를 갖는 것으로 나타내는 화학기이다. 예를 들어, 일반식 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n은 1 내지 10의 범위임)의 저급 알킬렌기는 분자 단편들을 그들의 말단 탄소 원자를 통해 연결시키는 것으로서 본원의 다른 곳에 기재된 연결기의 예이다. 연결기의 다른 예로는 $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_n(C_1-C_6\text{알킬})-$ 및 $-(CH_2)_nS-$ (여기서, 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10임)를 들 수 있다. 당업자는 $-(CH_2)_nO-$ 와 같은 일부 연결기에 대해 n이 0일 수 있으며, 이 경우 연결기가 간단히 $-O-$ 임을 인식할 것이다. 당업자는 또한 본원에서 비대칭 연결기에 대한 언급이 (달리 언급되지 않는 한) 그 기의 모든 배향에 대한 언급으로서 이해됨을 인식할 것이다. 예를 들어, 본원에서 $-(CH_2)_nO-$ 에 대한 언급은 $-(CH_2)_nO-$ 및 $-O-(CH_2)_n-$ 둘 다에 대한 언급으로서 이해될 것이다.

[0083] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 그것이 투여되는 유기체에 그다지 자극을 일으키지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실하지 않는 화합물의 염을 지칭한다. 일부의 실시 형태에서, 염은 화합물의 산부가염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기산, 예컨대 할로젠화수소산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산(예컨대, 2,3-다이하이드록시프로필 다이하이드로젠 포스페이트)과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 유기산, 예컨대 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 설폰산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 벤조산, 살리실산, 2-옥소글루타르산 또는 나프탈렌설폰산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예컨대 암모늄염, 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염, 칼륨염 또는 리튬염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염 또는 마그네슘염, 탄산염, 중탄산염, 다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C1-C7 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌디아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염

을 형성함으로써 얻어질 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에 있어서, 당업자는 염이 질소계 기(nitrogen-based group; 예를 들어, NH_2)의 양성자 첨가에 의해 형성되는 경우, 질소계 기는 양전하와 결합될 수 있고(예를 들어, NH_2 는 NH_3^+ 가 될 수 있음), 양전하는 음전하를 띤 반대 이온(예컨대, Cl^-)에 의해 균형을 유지할 수 있음을 이해한다.

[0084] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확히 표시되지 않으면, 각각의 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열, 또는 이들의 혼합물이 될 수 있음이 이해된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure), 거울상 이성질체적으로 풍부한(enantiomerically enriched), 라세미 혼합물, 부분입체 이성질체적으로 순수한(diastereomerically pure), 부분입체 이성질체적으로 풍부한(diastereomerically enriched) 또는 입체 이성질체 혼합물일 수 있다. 또한, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성시키는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 또는 이들의 혼합물일 수 있음이 이해된다. 마찬가지로, 기재된 임의의 화합물에서, 모든 호변 이성질체도 포함하고자 하는 것으로 이해된다.

[0085] 본원에 개시된 화합물이 채워지지 않은 원자를 갖는 경우, 원자는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들면, 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테튬)로 채워지는 것으로 이해되어야 한다.

[0086] 본원에 기재된 화합물이 동위원소로 표시될 수 있음이 이해된다. 듀테튬과 같은 동위원소로의 치환은 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소와 같은, 보다 큰 대사 안정성으로 인한 소정의 치료상 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 나타난 각 화학 원소는 상기 원소의 어떤 동위원소도 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서, 수소 원자는 화합물에 존재하는 것으로 명시적으로 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테튬)를 포함하나, 이에 한정되지 않는 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본원에서 화합물에 대한 언급은 그 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.

[0087] 본원에 기재된 방법 및 배합물은 결정질 형태(화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 충전 배열을 포함하는 다형체로도 알려짐), 비결정질 상, 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부의 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매와의 용매화 형태로 존재한다. 다른 실시 형태에서, 본원에 기재된 화합물은 비용매화 형태로 존재한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하며, 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정에서 형성될 수 있다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올인 경우에 알코올레이트가 형성된다. 게다가, 본원에 제공된 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라 용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법을 위해 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0088] 다양한 값이 제공되는 경우, 상한치 및 하한치, 그리고 그 범위의 상한치와 하한치 사이의 각각의 중간값이 실시 형태 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0089] 본원에 사용되는 용어 및 어구, 및 이들의 변형은, 특히 첨부된 청구범위에서, 달리 명백히 언급되지 않는 한, 제한적인 것과 대조적으로 개방형(open ended)인 것으로 해석되어야 한다. 상술한 것의 예로서, 용어 '포함하는(including)'은 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되지 않는', '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌' 등을 의미하는 것으로 해석되어야 하고; 본원에 사용되는 용어 '포함하는(comprising)'은 '포함하는(including)', '함유하는(containing)', 또는 '~을(를) 특징으로 하는'과 동의어이며, 포괄적이거나 개방적이며, 추가적인, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않으며; 용어 '갖는(having)'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고; 용어 '포함하다(include)'는 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다'로 해석되어야 하고; 용어 '예'는 논의되고 있는 항목의 총괄적이거나 제한적인 목록이 아닌, 예시적인 경우를 제공하기 위해 사용되고, '바람직하게는(preferably)', '바람직한', '원하는' 또는 '바람직한(desirable)' 및 유사한 의미의 단어의 사용은 특정한 특징이 구조 또는 기능에 결정적이거나, 필수적이거나, 심지어는 중요하다는 것을 암시하는 것으로 이해되어서는 안되며, 대신에 특정 실시 형태에서 이용되거나 이용되지 않을 수 있는 대안적이거나 부가적인 특징을 강조하고자 하는 것뿐이다. 게다가, 용어 "포함하는(comprising)"은 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 해석되어야 한다. 공정과 관련하여 사용되는 경우, 용어 "포함하는(comprising)"은 공정이 적어도 언급된 단계를 포함하지만, 추가의 단계를 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물, 조성물 또는 장치와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "포함하는(comprising)"은 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 언급된 특징부 또는 구성요소를 포함하지만, 추가의 특징부 또는 구성요소도 포함할 수 있음을 의

미한다. 마찬가지로, 접속사 '및'과 연결된 항목들의 그룹은 이러한 항목들 하나 하나가 상기 그룹 내에 존재해야 한다는 것을 요구하는 것으로 해석되어서는 안되고, 오히려 문맥상 달리 언급하지 않는 한 '및/또는'으로 해석되어야 한다. 유사하게, 접속사 '또는'과 연결된 항목들의 그룹은 그러한 그룹 사이에 상호 배타성을 요구하는 것으로서 해석되어서는 안 되고, 오히려 문맥상 달리 언급하지 않는 한, '및/또는'으로 해석되어야 한다.

[0090]

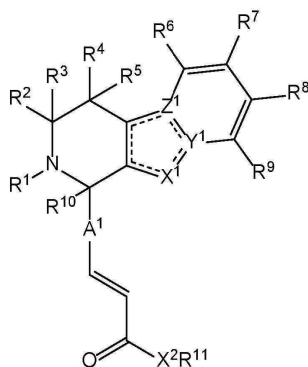
본원에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절하게 복수를 단수로 번역하고/하거나 단수를 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 치환은 명확성을 위해 본원에서 명시적으로 제시될 수 있다. 부정 관사("a" 또는 "an")는 복수형을 배제하지 않는다. 소정의 수단이 서로 상이한 종속항에서 언급되어 있다는 사실만으로는 이들 수단의 조합이 유리하게 사용될 수 없음을 나타내지 않는다. 청구범위 내의 임의의 참조 부호는 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0091]

화합물

[0092]

본 발명에 개시된 일부 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



[0093]

[0094]

화학식 (I)

[0095]

다양한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 에스트로겐 수용체 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 매개성인 질환 또는 상태를 개선, 치료 및/또는 진단하는데 유용하다. 일 실시 형태에서, 상기 질환은 암이다. 일 실시 형태에서, 상기 암은 유방암이다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM)이다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD)이다. 다양한 용도 및 치료 방법에 관한 추가적인 세부 사항은 본원의 다른 곳에 기재된다.

[0096]

다양한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 변수 X^1 , Y^1 및 Z^1 은 각각 독립적으로 C 또는 N이되, 단, 첫 번째로 X^1 , Y^1 및 Z^1 중 적어도 하나는 N이고; 두 번째로 X^1 , Y^1 및 Z^1 은 각각 비전하성을 띠며; 세 번째로 점선 중 2개는 이중 결합을 나타내고; 네 번째로 X^1 , Y^1 및 Z^1 의 원자가는 각각 독립적으로 H 및 R^{12} 로부터 선택되는 치환기로의 부착에 의해 충족될 수 있다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 변수 X^2 는 O, NH 또는 S이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, X^2 는 O이다. 다양한 실시 형태에서, R^{12} 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-3} 할로알킬 및 임의로 치환된 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, R^{12} 는 수소이다. 다른 실시 형태에서, R^{12} 는 수소가 아니다.

[0097]

일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 변수 A^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서 A^1 은 임의로 치환된 아릴이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서 A^1 은 임의로 치환된 페닐이다. 따라서, 다양한 실시 형태에서 A^1 은 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐이다. 다른 실시 형태에서 A^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서 A^1 은 임의로 치환된 바이사이클로펜틸이다. 따라서, 다양한 실시 형태에서 A^1 은 치환된 바이사이클로펜틸 또는 비치환된 바이사이클로펜틸이다.

- [0098] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 변수 R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 사이클로알케닐(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0099] 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 R^1 은 치환된 사이클로알킬이다. 일 실시 형태에서, R^1 은 할로젠, 하이드록시, 할로알킬, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 치환된 알콕시, 치환된 일치환 아민 및 치환된 이치환 아민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 치환된 사이클로알킬이다. 일 실시 형태에서, R^1 은 비치환된 사이클로부틸, 비치환된 다이플루오로사이클로부틸, 비치환된 사이클로펜틸 및 비치환된 바이사이클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 사이클로알킬이다. 일 실시 형태에서, R^1 은 비치환된 사이클로프로필메틸, 비치환된 바이사이클로펜틸메틸, 비치환된 플루오로사이클로프로필메틸, 비치환된 플루오로사이클로부틸메틸, 비치환된 메톡시사이클로프로필메틸 및 비치환된 트라이플루오로메틸사이클로프로필메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 사이클로알킬(C_{1-6} 알킬)이다. 일 실시 형태에서, R^1 은 비치환된 테트라하이드로피라닐, 비치환된 테트라하이드로푸라닐 및 비치환된 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이다. 일 실시 형태에서, R^1 은 비치환된 옥세타닐메틸 및 비치환된 플루오로옥세타닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)이다.
- [0100] 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 R^1 은 치환된 알킬이다. 일 실시 형태에서, R^1 은 할로젠, 하이드록시, 할로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 치환된 알콕시, 치환된 일치환 아민 및 치환된 이치환 아민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 치환된 알킬이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, R^1 은 할로알킬인 치환된 알킬이다. 다른 실시 형태에서, R^1 은 C_4 알킬, 플루오로(C_4 알킬) 및 트라이플루오로(C_2 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0101] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 변수 R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시 형태에서, R^2 및 R^3 는 R^2 및 R^3 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다. 일 실시 형태에서, R^2 는 수소, 메틸, 플루오로메틸 및 다이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0102] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 변수 R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시 형태에서, R^4 및 R^5 는 R^4 및 R^5 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다.
- [0103] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 변수 R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 일치환 아민 및 임의로 치환된 이치환 아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, R^7 은 할로젠, 하이드록시 및 비치환된 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, R^7 은 플루오로 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0104] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 변수 R^{10} 은 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 사이클

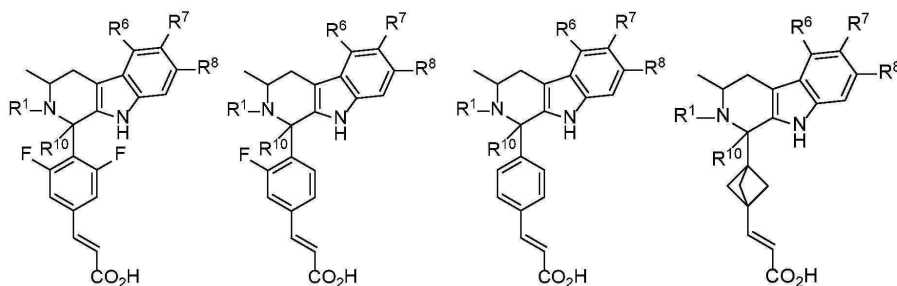
로알킬이다.

[0105] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 변수 R^{11} 은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일 실시 형태에서, R^{11} 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, R^{11} 은 메틸, 에틸 또는 프로필 (예를 들어, 아이소프로필 또는 n-프로필)이다.

[0106] 일 실시 형태에서, 단, R^{11} 이 수소 또는 메틸이고, X^1 이 NH이며, Y^1 및 Z^1 이 각각 C이고, X^2 가 O이며, A^1 이 페닐, 2-플루오로페닐 또는 2,6-다이플루오로페닐이고, R^2 및 R^3 가 모두 메틸이거나, R^2 및 R^3 중 하나가 수소이고, R^2 및 R^3 중 다른 하나가 메틸이며, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 이 각각 수소이면, R^1 은 2-하이드록시에틸, 2-메틸프로필, 2-플루오로-2-메틸프로필, 3-플루오로-2-메틸프로필, 3-하이드록시-2-메틸프로필 또는 2-플루오로-3-하이드록시-2-메틸프로필이 될 수 없다.

[0107] 다른 실시 형태에서, 단, R^{10} 이 수소이고, R^{11} 이 수소 또는 메틸이며, X^1 이 NH이고, Y^1 및 Z^1 이 각각 C이고, X^2 가 O이며, A^1 이 임의로 치환된 페닐이고, R^2 및 R^3 중 하나가 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며, R^2 및 R^3 중 다른 하나가 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이면, R^1 은 할로겐 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 치환된 C_{1-6} 알킬이 될 수 없다.

[0108] 다양한 실시 형태는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 - 여기서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)으로 나타낼 수 있음 - 을 제공한다:



[0109] 화학식 (Ia) 화학식 (Ib) 화학식 (Ic) 화학식 (Id)

[0111] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물의 변수 R^1 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^{10} 은 본원의 다른 곳에 기재된 바와 동일하다.

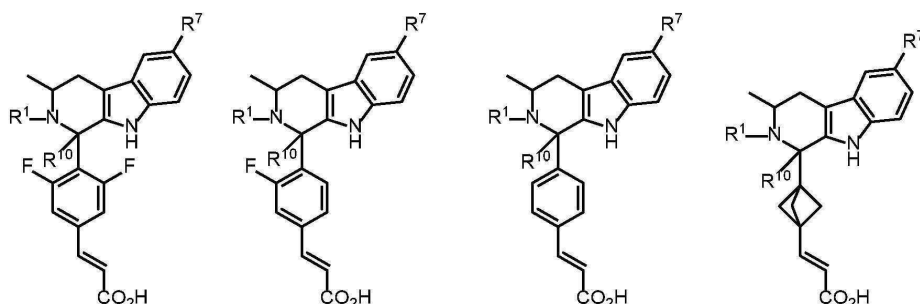
[0112] 일 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^1 은 C_4 알킬, 플루오로(C_4 알킬) 및 트라이플루오로(C_2 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^1 은 비치환된 사이클로부틸, 비치환된 다이플루오로사이클로부틸, 비치환된 사이클로펜틸 및 비치환된 바이사이클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 사이클로알킬이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^1 은 비치환된 사이클로프로필메틸, 비치환된 바이사이클로펜틸메틸, 비치환된 플루오로사이클로프로필메틸, 비치환된 플루오로사이클로부틸메틸, 비치환된 메톡시사이클로프로필메틸 및 비치환된 트라이플루오로메틸사이클로프로필메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 사이클로알킬(C_{1-6} 알킬)이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^1 은 비치환된 테트라하이드로피라닐, 비치환된 테트라하이드로푸라닐 및 비치환된 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^1 은 비치환된 옥세타닐메틸 및 비치환된 플루오로옥세타닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)이다. 다양한 실시 형태에서, 변수 R^6 , R^7 및 R^8 이 수소이면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^1 은 2-하이드록시에틸, 2-

메틸프로필, 2-플루오로-2-메틸프로필, 3-플루오로-2-메틸프로필, 3-하이드록시-2-메틸프로필 또는 2-플루오로-3-하이드록시-2-메틸프로필이 될 수 없다.

[0113] 일 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 할로젠 (예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모), 하이드록시 및 비치환된 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^6 및 R^8 은 모두 수소이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^6 및 R^7 은 모두 수소이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^7 및 R^8 은 모두 수소이다.

[0114] 일 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^{10} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 일 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 변수 R^{10} 은 수소가 아니다.

[0115] 다양한 실시 형태는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 - 여기서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)으로 나타낼 수 있음 - 을 제공한다:



[0116] 화학식 (Ie) 화학식 (If) 화학식 (Ig) 화학식 (Ih)

[0118] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 화합물의 변수 R^1 , R^7 및 R^{10} 은 본원의 다른 곳에 기재된 바와 동일하다.

[0119] 일 실시 형태에서, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 변수 R^1 은 C_4 알킬, 플루오로(C_4 알킬) 및 트라이플루오로(C_2 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 변수 R^1 은 비치환된 사이클로부틸, 비치환된 다이플루오로사이클로부틸, 비치환된 사이클로펜틸 및 비치환된 바이사이클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 사이클로알킬이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 변수 R^1 은 비치환된 사이클로프로필메틸, 비치환된 바이사이클로펜틸메틸, 비치환된 플루오로사이클로프로필메틸, 비치환된 플루오로사이클로부틸메틸, 비치환된 메톡시사이클로프로필메틸 및 비치환된 트라이플루오로메틸사이클로프로필메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 사이클로알킬(C_{1-6} 알킬)이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 변수 R^1 은 비치환된 테트라하이드로피라닐, 비치환된 테트라하이드로푸라닐 및 비치환된 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 변수 R^1 은 비치환된 옥세타닐메틸 및 비치환된 플루오로옥세타닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)이다. 다양한 실시 형태에서, 변수 R^7 이 수소이면, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 변수 R^1 은 2-하이드록시에틸, 2-메틸프로필, 2-플루오로-2-메틸프로필, 3-플루오로-2-메틸프로필, 3-하이드록시-2-메틸프로필 또는 2-플루오로-3-하이드록시-2-메틸프로필이 될 수 없다.

[0120] 일 실시 형태에서, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 변수 R^7 은 할로젠 (예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모), 하이드록시 및 비치환된 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시)로 이루어진 군으로부터

선택된다. 일 실시 형태에서, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 변수 R^{10} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 일 실시 형태에서, 화학식 (Ie), (If), (Ig) 및 (Ih)의 변수 R^{10} 은 수소가 아니다.

[0121] 제조 방법

[0122] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 제공된 상세한 교시 내용에 따라 가이드된 주지의 기술을 사용하여 당업자에 의해 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 도 1에 나타난 바와 같이 일반적인 반응 도식 1에 따라 제조된다. 일반적인 반응 도식 1의 변수는 화학식 (I)에 관하여 본원의 다른 곳에서 기술한 바와 같다. 일반적으로, 일반적인 반응 도식 1에 예시된 화학식 (I)의 화합물을 생성하기 위한 일반식 (A)의 화합물과 일반식 (B)의 화합물 사이의 고리 형성 및 커플링 반응은 하기 실시예 1A에 기재된 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민과 에틸 (E)-3-(3-포르밀바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴레이트 사이의 반응의 그것과 유사한 방법으로 행해질 수 있다. 일반식 (A) 및 (B)의 출발 화합물을 생성하는데 필요한 임의의 예비 반응 단계는 예를 들어, 각각 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 및 에틸 (E)-3-(3-포르밀바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴레이트의 제조를 위한 실시예 1A에 기재된 시약 및 조건의 적절한 조절에 의해, 본원에 제공된 상세한 교시 내용을 고려하여 당업자에 의해 용이하게 행해질 수 있다. 유사하게, 일반식 (A)의 화합물과 일반식 (B)의 화합물 사이의 반응의 결과로서 생성된 어떠한 중간 반응 생성물도 예를 들어, 중간체 에틸 (E)-3-(3-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴레이트로부터 화합물 1A의 제조를 위한 실시예 1A에 기재된 시약 및 조건의 적절한 조절에 의해, 본원에 제공된 상세한 교시 내용을 고려하여 당업자에 의해 용이하게 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.

[0123] 용도 및 치료 방법

[0124] 본원에 기재된 바와 같이, 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에 기재된 약제학적 조성물은 세포 성장을 억제하는데 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 세포는 세포 성장 특성을 매개하는 에스트로겐 수용체를 갖는 것으로 동정된다. 세포 성장은 상기 세포를 하나 이상의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원의 다른 곳에 기재된 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시킴으로써 억제될 수 있다. 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 이러한 접촉은 생체에서 떨어져서(예를 들어, 실험실, 진단 및/또는 분석 환경에서) 또는 생체에 근접하여(예를 들어, 동물, 예를 들어 인간의 내부 또는 외부에서)를 포함하나, 이에 한정되지 않는 다양한 방법 및 위치에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태는 에스트로겐 수용체 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 매개성인 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상을 동정하는 단계 및 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원의 다른 곳에 기재된 약제학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 치료 방법을 제공한다. 다른 실시 형태는 에스트로겐 수용체 알파 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 알파 매개성인 질환 또는 상태의 치료용 의약의 제조에 있어서의 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 약제학적 조성물(본원의 다른 곳에 기재됨)의 용도를 제공한다.

[0125] 에스트로겐 수용체 알파 의존성 및/또는 에스트로겐 알파 수용체 매개성이며, 따라서 본원에 기재된 화합물, 조성물 및 방법을 사용하는 치료에 적합한 질환 또는 상태의 비제한적인 예는 유방암 및 부인과 암을 포함한다. 예를 들어, 이러한 질환 또는 상태는 유방암, 자궁내막암, 난소암 및 자궁경부암 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일 실시 형태는 예를 들어, 유방암, 자궁내막암, 난소암 및 자궁경부암 중 하나 이상을 포함하는, 유방암 및 부인과 암의 치료용 의약의 제조에 있어서의 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 약제학적 조성물(본원의 다른 곳에 기재됨)의 용도를 제공한다.

[0126] 본원에 기재된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에 다른 곳에 기재된 약제학적 조성물은 다양한 방법에 의해 이러한 대상에게 투여될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 용도 또는 방법에서, 투여는 이를 필요로 하는 대상에게 경구, 정맥내, 근육내, 국소, 피하, 전신 및/또는 복강내 투여를 포함하나 이에 한정되지 않는, 당업자에게 공지된 다양한 경로에 의한 것일 수 있다.

[0127] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", "치료", "치료적", 및 "요법"은 반드시 에스트로겐 수용체 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 매개성 질환 또는 상태의 완전한 치유 또는 근절을 의미하는 것은 아니다. 질환 또는 상태의 원치 않는 징후 또는 증상을 어느 정도까지 완하시키는 것이 치료 및/또는 요법인 것으로 간주될 수 있다. 또한, 치료는 대상의 웰빙(well-being) 또는 외모에 대한 전반적인 느낌을 악화시키는 행위를 포

함할 수 있다.

- [0128] 용어 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 지시된 생물학적 또는 의약적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, 화합물, 염 또는 조성물의 치료적 유효량은 에스트로겐 수용체 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 매개성 질환 또는 상태의 증상을 예방, 완화 또는 개선시키거나, 치료되는 대상의 생존을 연장시키는데 필요한 양일 수 있다. 이러한 반응은 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 일어날 수 있으며, 치료되는 에스트로겐 수용체 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 매개성 질환 또는 상태의 징후 또는 증상의 완화를 포함한다. 유효량의 결정은 본원에 제공된 개시내용을 고려하여 당업자의 능력 내에 충분히 있다. 용량으로서 필요한 본원에 개시된 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 치료되는 동물 - 인간을 포함함 - 의 유형, 및 고려 중인 특정 동물의 신체적 특성에 좌우될 것이다. 용량은 원하는 효과를 달성하도록 조정될 수 있지만, 체중, 식이, 병용 투약(concurrent medication)과 같은 인자들 및 의학 분야의 당업자가 인식할 기타 인자들에 좌우될 것이다.
- [0129] 치료에 사용하기 위해 필요한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 선택된 특정 화합물 또는 염뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 에스트로겐 수용체 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 매개성 질환 또는 상태의 특성 및/또는 증상, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로 담당 의사 또는 임상가의 재량에 따를 것이다. 약제학적으로 허용가능한 염의 투여의 경우에, 투여량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 특정 상황에서는 특히 공격성 에스트로겐 수용체 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 매개성 질환 또는 상태를 효과적이고도 적극적으로 치료하기 위해 본원에 기재된 투여량 범위를 초과하거나, 심지어는 훨씬 더 초과하는 양으로 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것이 필요할 수 있다.
- [0130] 그러나, 일반적으로, 적절한 용량은 종종 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위일 것이다. 예를 들어, 적절한 용량은 약 0.10 mg/kg(복용자의 체중)/일 내지 약 7.5 mg/kg(복용자의 체중)/일, 예컨대 약 0.15 mg/kg(복용자의 체중)/일 내지 약 5.0 mg/kg(복용자의 체중)/일, 약 0.2 mg/kg(복용자의 체중)/일 내지 4.0 mg/kg(복용자의 체중)/일의 범위일 수 있다. 화합물은 예를 들어, 단위 제형 당 활성 성분 1 내지 500 mg, 10 내지 100 mg, 또는 5 내지 50 mg을 함유하는 단위 제형으로 투여될 수 있다.
- [0131] 바람직한 용량은 편의상 단위 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로, 예를 들어 하루에 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 서브 용량(sub-dose)으로 제시될 수 있다. 분할 용량 자체는 예를 들어, 다수의 별개의 느슨하게 간격진 투여로 더욱더 분할될 수 있다.
- [0132] 당업자에게 용이하게 이해되는 바와 같이, 투여되는 유용한 생체내 투여량 및 특정 투여 방법은 연령, 체중, 병의 중증도, 및 치료되는 포유류 종, 사용되는 특정 화합물 및 이들 화합물이 사용되는 특정 용도에 따라 달라질 것이다. 원하는 결과를 달성하는 데 필요한 투여량 레벨인, 유효 투여량 레벨의 결정은 일상적 방법, 예를 들어 인간 임상 시험, 생체내 검사 및 시험관내 연구를 사용하여 당업자에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유용한 투여량은 동물 모델에서의 이의 시험관내 활성 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 이러한 비교는 기존의 약물, 예컨대 폴베스트란트에 대한 비교에 의해 행해질 수 있다.
- [0133] 투여량 및 투여 간격은 조절 작용 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 부분의 혈장 중 농도를 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각 화합물에 따라 달라질 것이지만, 생체내 및/또는 시험관내 데이터로부터 추정될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 투여량은 개별 특성 및 투여 경로에 좌우될 것이다. 그러나, 혈장 농도를 측정하는데 HPLC 검정 또는 생물학적 검정이 사용될 수 있다. 투여 간격은 또한, MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 그 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안에 MEC보다 높은 혈장 중 농도를 유지하는 계획을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우에, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.
- [0134] 담당 의사가 독성 또는 장기 기능 이상으로 인해 투여를 언제 어떻게 종료, 중단 또는 조절하는지를 안다는 것에 주목해야 한다. 반대로, 담당 의사는 또한, 임상 반응이 적절하지 않다면(독성 배제), 치료를 보다 높은 레벨로 조절하는지를 알 것이다. 대상으로 하는 질환의 관리에서 투여된 용량의 크기는 치료하고자 하는 에스트로겐 수용체 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 매개성 질환 또는 상태의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 에스트로겐 수용체 의존성 및/또는 에스트로겐 수용체 매개성 질환 또는 상태의 중증도는 예를 들어, 표준 예후 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 게다가, 용량 및 아마도 투여 횟수는 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 것이다. 상기에서 논의된 것과 견줄만한 프로그램이 수의학에서 사용될 수 있다.

- [0135] 본원에 개시된 화합물, 염 및 조성물은 공지된 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 특정 화학 부분을 공유하는 특정 화합물, 또는 그러한 화합물의 서브세트의 독성학은 세포주, 예컨대 포유류 세포주, 바람직하게는 인간 세포주에 대한 시험관내 독성을 측정함으로써 확립될 수 있다. 그러한 연구의 결과는 종종 동물, 예컨대 포유동물, 또는 보다 구체적으로는 인간에서의 독성을 예측한다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 개 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 몇 가지 공인된 방법, 예컨대 시험관내 방법, 동물 모델 또는 인간 임상 시험을 사용하여 확립될 수 있다. 효능을 측정하기 위한 모델을 선택할 때, 당업자는 적절한 모델, 용량, 투여 경로 및/또는 처방을 선택하기 위해 당업계의 최신 기술 수준에 따를 수 있다.
- [0136] 약제학적 조성물
- [0137] 본원에 기재된 일부 실시 형태는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0138] 용어 "약제학적 조성물"은 본원에 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 염과 다른 화학 성분, 예컨대 희석제 또는 담체의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 촉진시킨다. 약제학적 조성물은 또한 화합물을 무기산 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 특정 의도된 투여 경로에 맞추어 질 것이다.
- [0139] 용어 "생리학적으로 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실시키지도 않고, 조성물을 전달하고자 하는 동물에게 상당한 손상 또는 상해를 미치지도 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 규정한다.
- [0140] 본 명세서에 사용되는 "담체"는 세포 또는 조직 내로의 화합물의 혼입을 촉진시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 제한 없이, 다이메틸 설펍사이드(DMSO)는 많은 유기 화합물이 대상의 세포 또는 조직으로 흡수되는 것을 용이하게 하는 통상적으로 사용되는 담체이다.
- [0141] 본원에 사용되는 "희석제"는 약리학적 활성이 상당히 결여되어 있지만 약제학적으로 필요하거나 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 내의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는, 제조 및/또는 투여하기에 질량이 너무 적은 강력한 약물의 벌크를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 또한 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여하고자 하는 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 본 기술 분야에서의 희석제의 통상적인 형태는 완충 수용액, 예컨대 제한 없이, 인간 혈액의 pH 및 등장성을 모방한 인산염 완충 식염수이다.
- [0142] 본원에 사용되는 "부형제"는 약제학적 조성물에 첨가되어 조성물에, 제한 없이, 벌크, 컨시스턴시(consistency), 안정성, 결합 능력, 윤활, 봉해 능력 등을 제공하는 기본적으로 불활성인 물질을 지칭한다. 예를 들어, 안정제, 예컨대 산화방지제 및 금속 킬레이트제가 부형제이다. 일 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 산화방지제 및/또는 금속 킬레이트제를 포함한다. "희석제"는 일종의 부형제이다.
- [0143] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 인간 환자에게 그 자체로 투여되거나, 그것이, 병용 요법에서와 같이, 다른 활성 성분들과 혼합되거나, 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 혼합된 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 화합물의 제형화 및 투여에 대한 기법은 당업자에게 알려져 있다.
- [0144] 본원에 개시된 약제학적 조성물은, 그 자체가 알려진 방식으로, 예를 들어 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조(dragee-making), 분말화(levigating), 유화, 캡슐화, 봉입(entrapping) 또는 타정 공정에 의해 제조될 수 있다. 게다가, 활성 성분은 그 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유된다. 본원에 개시된 약제학적 배합물에 사용되는 많은 화합물은 약제학적으로 적합한 반대이온과의 염으로서 제공될 수 있다.
- [0145] 화합물, 염 및/또는 조성물을 투여하는 다수의 기법이 본 기술 분야에 존재하며, 이에는 경구, 직장, 폐, 국소, 에어로졸, 주사, 주입 및 비경구 투여 - 근육내 주사, 피하 주사, 정맥 주사, 수내 주사, 경막내 주사, 직접 뇌실내 주사, 복막내 주사, 비강내 주사 및 안구내 주사를 포함함 - 가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0146] 또한, 화합물, 염 및/또는 조성물을 전신 방식보다는 오히려 국부 방식으로, 예를 들어 감염 부위로 직접 화합물의 주입 또는 임플란테이션(implantation)을 통하여, 종종 데포 제제 또는 서방성 제제로 투여할 수 있다. 더욱이, 화합물을 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 조직 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 투여할 수 있다. 리포솜은 기관에 표적화되고 기관에 의해 선택적으로 흡수될 것이다. 예를 들어, 호흡기 질환 또는 상태

를 표적으로 하는 비강내 또는 폐 전달이 바람직할 수 있다.

[0147] 조성물은, 필요에 따라, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 포함할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공될 수 있다. 팩은, 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여에 대한 사용설명서가 첨부될 수 있다. 또한, 팩 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 통지문이 첨부될 수 있으며, 이러한 통지문은 인간 또는 수의용(veterinary) 투여를 위한 약물의 형태에 대한 기관의 승인을 반영한 것이다. 그러한 통지문은 예를 들어, 처방약에 대한 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입물(insert)일 수 있다. 또한, 적합성 약제학적 담체 중에 제형화된, 본원에 기재된 화합물 및/또는 염을 포함할 수 있는 조성물을 제조하여, 적절한 용기에 넣고, 표시된 질환의 치료를 위해 라벨링할 수 있다.

[0148] 실시예

[0149] 하기 실시예에서는 추가의 실시 형태가 더욱 상세히 개시되며, 이러한 실시예는 본 발명의 청구범위의 범위를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다.

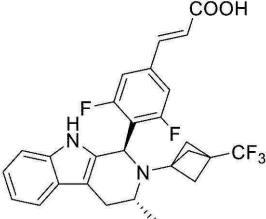
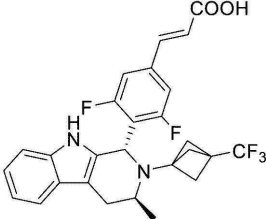
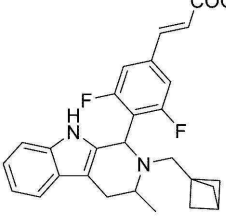
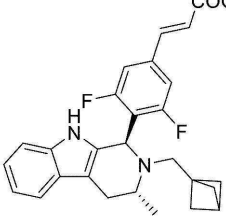
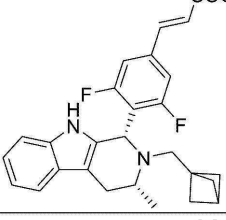
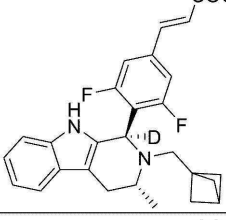
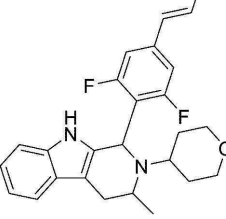
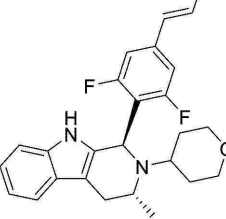
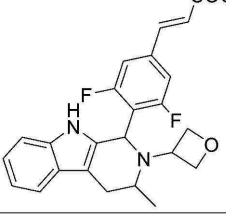
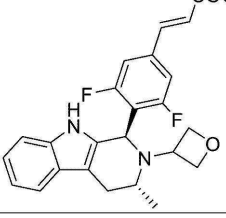
[0150] 화합물

[0151] 표 1에 예시된 화학식 (I)의 화합물은 본원에 제공된 상세한 교시내용에 따라 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 표 1에 예시된 화학식 (I)의 화합물은 하기 실시예에 기재된 바와 같이 일반적인 반응 도식 1에 따라 제조될 수 있다. 마찬가지로, 표 2에 예시된 화학식 (I)의 화합물은 하기 실시예에 기재된 상세한 교시내용을 고려하여 일반적인 반응 도식 1에 따라 용이하게 제조될 수 있다. 당업자는 표 1에 나타낸 다수의 구조가 입체 특이적이 아니고/아니거나 채워지지 않은 원자가를 갖는 것으로 도시되어 있으며, 따라서 본원에 제공된 지침에 따라 제조될 수 있는 라세미체, 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체 및/또는 중수소화된 버전을 포함하는 동위원소 및/또는 입체 화학적 변형체에 일반적이라는 것을 이해할 것이다.

[0152] [표 1]

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
1		1A	
1B		2	
2A		3	
3A		4	

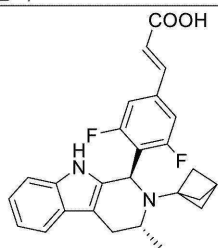
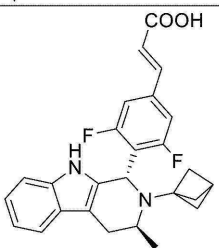
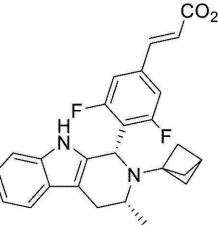
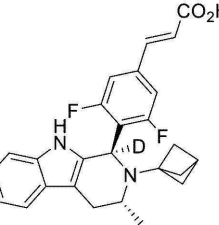
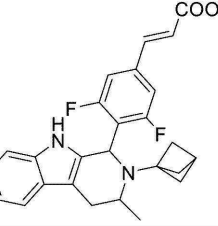
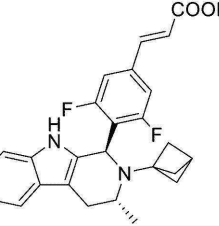
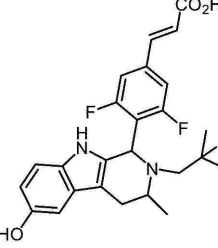
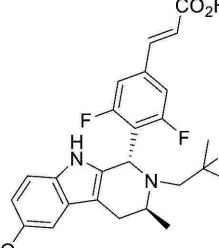
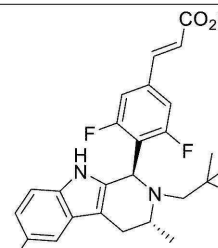
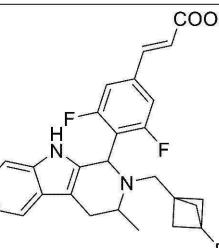
[0153]

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
4A		4B	
5		5A	
5B		5C	
6		6A	
7		7A	

[0154]

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
8		8A	
8B		8C	
9		9A	
9B		10	
10A		11	

[0155]

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
11A		11B	
11C		11D	
12		12A	
13		13A	
13B		14	

[0156]

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
14A		15	
15A		16	
16A		17	
17A		18	
18A		19	

[0157]

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
19A		20	
21		21A	
22		23	
23A		23B	

[0158]

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
24		25	
25A		25B	
26		26A	

[0159]

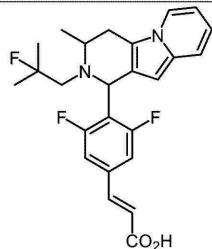
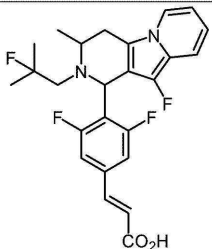
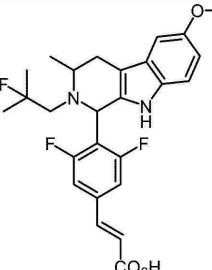
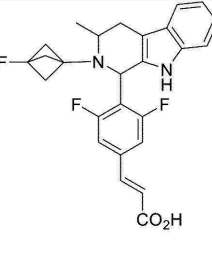
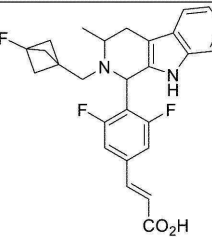
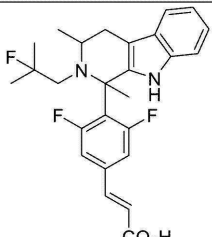
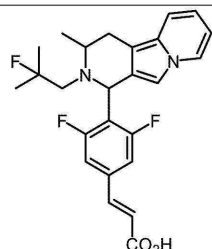
[0160] [표 2]

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

[0161]

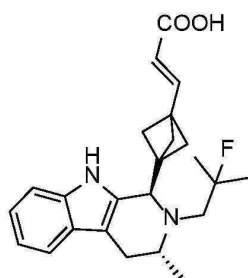
번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

[0162]

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
45		46	
47		48	
49		50	
51			

실시예 1A

(*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴산 (1A)



중간체 2-플루오로-2-메틸프로필 트라이플루오로메탄설포네이트의 합성

단계 1. 0℃에서 다이에틸 에테르 (10 mL) 중의 에틸 2-플루오로-2-메틸프로파노에이트 (500 mg, 3.72 mmol)의 교반 용액에, 수소화알루미늄리튬 (352 mg, 9.28 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 0℃에서 15% NaOH 수용액 0.3 mL, 이어서 물 1 mL로 켄칭(quenching)하였다. 혼합물을 실온에서 20분간 교반하고, 셀라이트 (Celite) 패드를 통해 여과하여, 다이에틸 에테르 (10 mL)로 세정하였다. 여과액을 농축시키고 (욕 온도 30℃), 무색 액체로서의 2-플루오로-2-메틸프로판-1-올 (210 mg, 61% 수율)을 얻어, 추가의 정제 없이 사용하였다.

단계 2. 다이클로로메탄 (120 mL) 중의 2-플루오로-2-메틸프로판-1-올 (12 g, 130 mmol)의 교반 용액에, 2,6-

루티딘 (16.6 g, 155 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 트라이플루오로메탄 설펜산 무수물 (25.7 mL, 155 mmol)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (200 mL)로 쿨링하여, 다이클로로메탄 (2 × 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (4 × 300 mL)로 세정하여, 황산 나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 조제의 적색 오일을 얻었다. 조(crude) 화합물을 분별 증류 (5 mbar에서 욕 온도 80℃ 내지 100℃)로 정제하여, 무색 액체로서의 2-플루오로-2-메틸프로필 트라이플루오로메탄설펜네이트 (4.8 g, 16% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.41 (d, J = 18 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 21.2 Hz, 6H).

[0170] 중간체 (R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민의 합성

[0171] 단계 1. 0℃에서 무수 THF (2.5 L) 중의 LAH (37.3 g, 984 mmol)의 교반 현탁액에, L-트립토판 (50 g, 245 mmol)을 첨가하여, 18시간 동안 65℃로 가열하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 포화 Na_2SO_4 수용액 (300 mL)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 패드를 EtOAc (2 L)로 세정하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시켜, 여과하고, 감압 하에 증발시켜, 황색 걸쭉한 액체로서의 (S)-2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)프로판-1-올 (45.3 g)을 얻었다. 본 화합물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다. (45.3 g, 97% 수율). MS (ESI) m/z 191.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

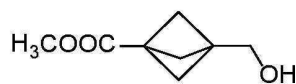
[0172] 단계 2. 0℃에서 클로로포름산벤질 (41.2 g, 241 mmol)을 물과 아세톤의 1:1 용액 (2 L) 중의 Na_2CO_3 (43.1 g, 407 mmol)와 (S)-2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)프로판-1-올 (45 g, 237 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 첨가 후에, 냉각육을 제거하여, 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 진한 HCl로 pH 약 2로 서서히 산성화시켜, 물로 희석시킨 다음에, 아세트산에틸 (3 x)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켜, 조생성물을 얻고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 내지 70% EtOAc/헥산)로 정제하여, 황색 걸쭉한 액체로서의 벤질 (S)-(1-하이드록시-3-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)카르바메이트를 얻었다. (38 g, 49% 수율). MS (ESI) m/z 324.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0173] 단계 3. 0℃에서 *p*-톨루엔설폰닐 클로라이드 (21.2 g, 111 mmol)를 무수 DCM (350 mL) 중의 벤질 (S)-(1-하이드록시-3-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)카르바메이트 (34 g, 105 mmol)와 TEA (20.7 g, 204 mmol)의 용액에 첨가하였다. 첨가 후에, 냉각육을 제거하여, 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 30 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여, 담갈색 고체로서의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(1H-인돌-3-일)프로필 4-메틸벤젠설포네이트를 얻었다. (42 g, 83% 수율). MS (ESI) m/z 479.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0174] 단계 4. 무수 에탄올 (2.9 L) 중의 화합물 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(1H-인돌-3-일)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (42 g, 87.8 mmol)의 교반 용액에, $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (5.18 g, 36.9 mmol)를 첨가하여, 얻어진 반응 혼합물을 수소 가스 분위기 하에 (150 psi) 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc (1.5 L)로 세정하여, 감압 하에 증발시켰다. 조생성물을 추가로 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중의 15% 메탄올/5% NH_4OH)로 정제하여, 황백색 고체로서의 (R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민을 얻었다. (4.3 g, 28% 수율). ^1H NMR (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); MS (ESI) m/z 174.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_D^{25}$ = -34.2° (c = 0.5, MeOH).

[0175] 중간체 에틸 (E)-3-(3-포르밀바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴레이트의 합성

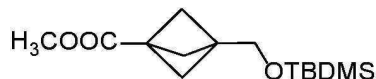
[0176] 단계 1. 0℃에서 아르곤 하에 무수 THF (200 mL) 중의 3-(메톡시카르보닐)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카르복실산 (12 g, 70.5 mmol)의 현탁액에, BH_3 -THF (84 mL, 84.0 mmol, THF 중의 1.0 M)를 적가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 표준 수용액 워크업 및 컬럼 정제 (SiO_2 , EtOAc/헥산)에 의해, 화학식



의 메틸 3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 10.1 g (수율: 91%)을 얻었다.

[0177]

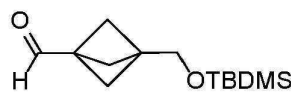
단계 2. 0°C에서 무수 DCM (200 mL) 중의 메틸 3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (9 g, 57.7 mmol)의 현탁액에, 이미다졸 (7.8 g, 114 mmol) 및 TBDMS-Cl (10.3 g, 68.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 표준 수용액 워크업 및 컬럼 정제 (SiO₂, EtOAc/헥산)에 의해, 화



학식 3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 14.5 g (수율: 93%)을 얻었다.

[0178]

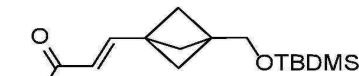
단계 3. -78°C에서 무수 톨루엔 (70 mL) 중의 메틸 3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (7 g, 25.9 mmol)의 현탁액에, DIBAL-H (31.1 mL, 31.1 mmol, 톨루엔 중의 1 M)를 첨가한 후에, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 표준 수용액 워크업, 이어서 컬럼 정제 (SiO₂, EtOAc/헥산)에 의해, 화학식



3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르브알데히드 4.7 g (수율: 75%)을 얻었다.

[0179]

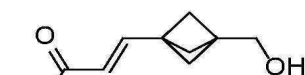
단계 4. 0°C에서 무수 THF 45 mL 중의 3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르브알데히드 (5 g, 20.8 mmol)의 교반 현탁액에, NaH (1.01 g, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C에서 에틸 2-(다이에톡스포스포릴)아세테이트 (3.74 g, 14.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 표준 수용액 워크업 및 컬럼 정제 (SiO₂, EtOAc/헥산)에 의해, 화



학식 에틸 (E)-3-(3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴레이트 3 g (수율: 42%)을 얻었다.

[0180]

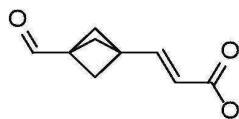
단계 5. 0°C에서 무수 THF (10 mL) 중의 에틸 (E)-3-(3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴레이트 (0.6 g, 1.93 mmol)의 교반 용액에, TBAF (1.0 g, 3.86 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 표준 수용액 워크업 및 컬럼 정제 (SiO₂, EtOAc/헥산)에 의해, 무



색 액체로서의 화학식 에틸 (E)-3-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴레이트 195 mg (수율: 54%)을 얻었다.

[0181]

단계 6. 0°C에서 DCM (8 mL) 중의 에틸 (E)-3-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴레이트 (195 mg, 0.994 mmol)의 교반 용액에, 데스-마틴 페리오디난 (Dess-Martin periodinane; 84 mg, 1.99 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 표준 수용액 워크업 및 컬럼 정제 (SiO₂, EtOAc/헥산)에 의해, 무색 액체로서의 화학식



에틸 (E)-3-(3-포르밀바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴레이트 135 mg (수율: 77%)을 얻었다. ¹H NMR (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).

[0182]

화합물 1A의 합성

[0183]

단계 1. 다이옥산 (10 mL) 중의 (R)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (2 g, 11.4 mmol)의 교반 용액에, 2-플루

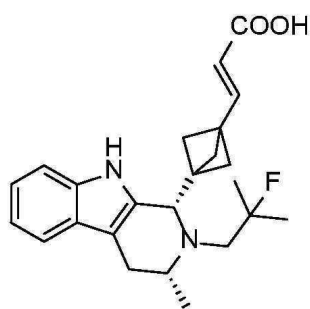
오로-2-메틸프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 (2.55 g, 11.4 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (3.08 mL, 17.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반한 다음에, 아세트산에틸 (10 mL)로 희석하여, 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)으로 세정하였다. 합한 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 40 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여, (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 2.19 g (76% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 249.14 [M+H]⁺.

[0184] 단계 2. 톨루엔 5 mL 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 (250 mg, 1.06 mmol)과 에틸 (*E*)-3-(3-포르밀바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴레이트의 교반 용액에, 아세트산 (64 mg, 1.01 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)으로 세정하였다. 합한 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 10 내지 12% EtOAc/헥산)로 정제하여, 에틸 (*E*)-3-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴레이트 200 mg (47% 수율)을 얻었다. MS (ESI⁺) *m/z* 425.33 [M+H]⁺.

[0185] 단계 3. 0℃에서 메탄올/THF (1:1, 2 mL) 중의 에틸 (*E*)-3-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴레이트 (220 mg, 0.438 mmol)의 교반 용액에, 7.5 M NaOH 수용액 (0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 0℃에서 포화 황산수소나트륨으로 pH 5로 산성화시켰다. 침전물을 여과하여, 수세하고, 건조시켜, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴산 45 mg (22% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (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); MS (ESI⁺) *m/z* 397.34 [M+H]⁺.

[0186] 실시예 1B

[0187] (*E*)-3-((1*S*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴산 (1B)



[0188]

[0189] 단계 1. 톨루엔 (5 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (300 mg, 1.72 mmol)과 에틸 (*E*)-3-(3-포르밀바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴레이트 (334 mg, 1.72 mmol)의 교반 용액에, 아세트산 (220 mg, 3.34 mmol)을 첨가한 후에, 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸 (50 mL)로 희석하여, 포화 NaHCO₃ 수용액 (30 mL)으로 세정하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중의 5 내지 7% MeOH)로 정제하여, 트랜스/시스 이성질체의 1.2:1.0 혼합물로서의 에틸 (*E*)-3-((3*R*)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아크릴레이트 350 mg (74% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 351.23 [M+H]⁺.

[0190] 단계 2. 다이옥산 (10 mL) 중의 에틸 (*E*)-3-((3*R*)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-

1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴레이트 (0.35 g, 1 mmol)의 교반 용액에, 2-플루오로-2-메틸프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 (0.246 g, 1.1 mmol), *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (258 mg, 17.4 mmol) 및 요오드화칼륨을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 오븐에서 130℃에서 4시간 동안 교반한 다음에, 아세트 산에틸 (50 mL)로 희석시켰다. 합한 유기물을 황산나트륨으로 건조시켜, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르 중의 45 내지 50% 아세트산에틸 사용)로 정제하여, 에틸 (*E*)-3-(3-((3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴레이트 0.26 g (61% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 425.2 [M+H]⁺.

[0191]

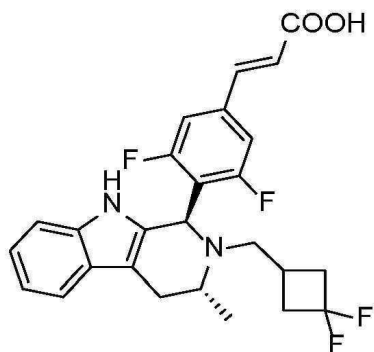
단계 3. 0℃에서 메탄올 (0.6 mL) 및 THF (0.6 mL) 중의 에틸 (*E*)-3-(3-((3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴레이트 (250 mg, 0.587 mmol)의 교반 용액에, 7.5 M NaOH (94 mg 2.35 mmol) 수용액을 첨가하여, 실온에서 18시간 동안 교 반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 1N HCl로 산성화시키고, 아세트산 에틸 (3 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 SFC (컬럼/치수: 키랄셀 OJ-H (250 × 4.6 mm), 5 μm; % CO₂: 60.0; % 공용매: 40.0 (100% 메탄올); 총 유량: 70.0 g/min; 배압: 100.0 bar; UV: 228 nm; 스택 타임 (stack time): 6.5 min; 로드 (load)/주입 (Inj): 11 mg; 용해도: 메탄올; 총 주입 횟수: 25; 기기 세부사항: 메이크(Make)/모델: Thar SFC-80)로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(3-((1*S*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아크릴산 42 mg (18% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.4 – 11.8 (br s, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.10 – 6.90 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.31 – 3.15 (m, 1H), 2.95 – 2.65 (m, 3H), 2.37 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.45 – 1.22 (m, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 397.34 [M+H]⁺.

[0192]

실시예 2A

[0193]

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (2A)



[0194]

[0195]

단계 1. 4-브로모-2,6-다이플루오로벤즈알데히드 (3 g, 13.6 mmol) 및 아크릴산메틸 (1.84 mL, 20.4 mmol)을 완전히 탈가스된 *N,N*-다이메틸아세트아미드에 용해시켰다. 트라이-*o*-톨릴포스핀 (0.413 g, 1.36 mmol), 아세트 산팔라듐(II) (0.152 g, 0.678 mmol) 및 트라이에틸아민 (3.7 mL, 27.1 mmol)을 첨가하여, 반응물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 메탄올 (20 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 10% EtOAc/헥산)로 정제하여, 담황색 고체로서의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 2.5 g (81% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 227.08 [M+H]⁺.

[0196]

단계 2. 0℃에서 무수 THF (20 mL) 중의 3,3-다이플루오로사이클로부탄카르복실산 (781 mg, 5.75 mmol)의 교 반 현탁액에, 프로필포스포산 무수물 (10.4 mL, 17.2 mmol, EtOAc 중의 50% wt/wt) 및 DIPEA (3 mL, 17.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 20분간 교반한 다음에, 0℃에서 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (1 g, 5.75 mmol)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 희석

시켜, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 20% EtOAc/헥산)로 정제하여, 담갈색 고체로서의 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-3,3-다이플루오로사이클로부탄-1-카르복스아미드 1.2 g (72% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 293 [M+H]⁺.

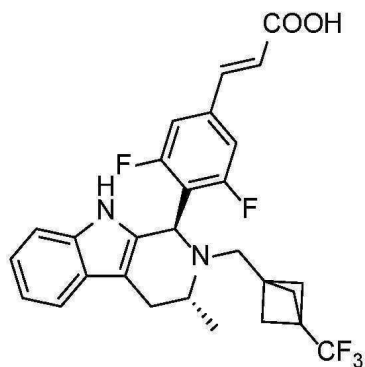
[0197] 단계 3. 0℃에서 무수 THF (30 mL) 중의 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-3,3-다이플루오로사이클로부탄-1-카르복스아미드 (1.24 g, 4.11 mmol)의 교반 현탁액에, LAH (780 mg, 20.5 mmol)를 조금씩 첨가한 다음에, 반응물을 환류 하에 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (50 mL)로 켄칭하여, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하고, 감압 하에 증발시켜, 조물질을 얻어, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 80% EtOAc/헥산)로 정제하여, 황백색 고체로서의 (R)-N-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)메틸)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 1 g (88% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 279 [M+H]⁺.

[0198] 단계 4. 톨루엔 (8 mL) 중의 (R)-N-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)메틸)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (800 mg, 2.88 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (650 mg, 2.88 mmol) 및 아세트산 (345 mg, 5.76 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시켜, 아세트산에틸 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하고, 감압 하에 증발시켜, 황색 고체로서의 조제의 메틸 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 800 mg (57% 수율)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다 (시스/트랜스: 1:8); MS (ESI) *m/z* 487.2 [M+H]⁺.

[0199] 단계 5. 0℃에서 THF:메탄올 (5 mL, 4:1) 중의 메틸 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (230 mg, 0.473 mmol)의 교반 용액에, 7.5 M NaOH 수용액 (56 mg, 1.42 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 메탄올을 제거하였다. 얻어진 잔류물을 0℃에서 1N HCl로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 조생성물을 얻어, 분취용 SFC로 정제하여, 황백색 고체로서의 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 95 mg (42% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.60–7.39 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08–6.90 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.50–3.16 (m, 1H), 2.90–2.70 (m, 2H), 2.63–2.46 (m, 3H), 2.46–2.25 (m, 2H), 2.22–2.15 (m, 1H), 2.05–1.82 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.0, 3H); MS (ESI) *m/z* 473.2 [M+H]⁺. [α]_D²⁰ = -79.2° (c 0.25, CHCl₃).

[0200] 실시예 3A

[0201] (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-((3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (3A)



[0202]

[0203] 단계 1. 0℃에서 무수 THF (4 mL) 중의 (R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (200 mg, 1.11 mmol)의 교반 현탁액에, 프로필포스폰산 무수물 (2 mL, 3.35 mmol, EtOAc 중의 50% wt/wt) 및 DIPEA (0.6 mL, 3.35 mmol)를 첨가

하였다. 혼합물을 0℃에서 20분간 교반한 다음에, 3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (213 mg, 1.22 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 희석시켜, 아세트산에틸 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 20% EtOAc/헥산)로 정제하여, 담갈색 고체로서의 (R)-N-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 200 mg (64% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z*; 337.36 [M+H]⁺.

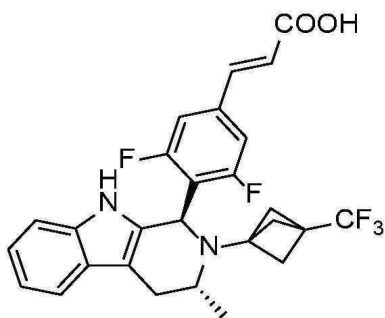
[0204] 단계 2. 0℃에서 무수 THF (5 mL) 중의 (R)-N-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 (200 mg, 0.595 mmol)의 교반 현탁액에, LAH (135 mg, 3.57 mmol)를 조금씩 첨가하여, 혼합물을 환류 하에 14시간 동안 가열하였다. 빙수 (50 mL)를 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 80% EtOAc/헥산)로 정제하여, 황백색 고체로서의 (R)-1-(1*H*-인돌-3-일)-N-((3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)프로판-2-아민 150 mg (78% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 323.23 [M+H]⁺.

[0205] 단계 3. 톨루엔 (3 mL) 중의 (R)-1-(1*H*-인돌-3-일)-N-((3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)프로판-2-아민 (150 mg, 0.465 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (126 mg, 0.55 mmol) 및 아세트산 (55 mg, 0.931 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시켜, 아세트산에틸 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켜, 조생성물을 얻어, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 15% EtOAc/헥산)로 정제하여, 황백색 고체로서의 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-((3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 140 mg (56% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 531.35 [M+H]⁺.

[0206] 단계 4. 0℃에서 THF:메탄올 (5 mL, 4:1) 중의 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-((3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (140 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에, 7.5 M NaOH (0.10 mL, 0.79 mmol) 수용액을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 농축시켜 잔류물을 얻고, 0℃에서 1N HCl로 산성화시켜, EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켰다. 조생성물을 추가로 SFC로 정제하여, 담황색 고체로서의 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-((3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 50 mg (37% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.58 (br s 1H), 10.55 (s 1H), 7.53 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.42 – 3.28 (m, 1H), 2.95 (dd, *J* = 14.7 Hz, 4.2 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 517.32 [M+H]⁺. [α]_D = -70.0° (*c* = 0.5, MeOH, 25℃).

[0207] 실시예 4A 및 4B

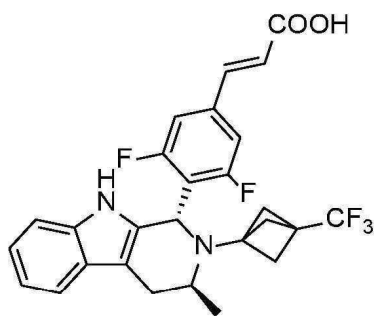
[0208] (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (4A)



[0209]

[0210]

(*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*S*,3*S*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (4B)



[0211]

[0212]

단계 1. 메탄올 (3 mL) 중의 1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-온 (0.400 g, 2.31 mmol)의 교반 용액에, 3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 (0.518 g, 2.77 mmol) 및 아세트산 (14 mg, 0.231 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 0℃로 냉각시키고, 시아노수소화붕소나트륨 (0.290 g, 4.62 mmol)을 첨가한 후에, 추가로 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NH₄Cl 수용액 (10 mL)으로 세정하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 (SiO₂, 15% EtOAc/헥산)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, *N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 0.4 g을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다; MS (ESI) *m/z* 309.18 [M+H]⁺.

[0213]

단계 2. 톨루엔 (6 mL) 중의 *N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 (1.2 g, 3.90 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.880 g, 3.90 mmol) 및 아세트산 (0.467 g, 7.79 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 키랄 SFC (키랄셀 OD-H (5 μm, 250 × 21 mm) % CO₂: 85.0%, % 공용매 (EtOH): 15.0%; 총 유량: 60.0 g/min; 배압: 100.0 bar; UV: 220 nm; 스택 타임: 5.5 min; 로드/주입: 2.8 mg; 용해도: MeOH; 총 주입 횟수: 35; 기기 세부사항: 메이크/모델: Thar SFC-80)로 정제하여, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (피크 1로 나타냄) 180 mg (9% 수율) 및 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*S*,3*S*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (피크 2로 나타냄) 180 mg (9% 수율)을 얻었다. 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트: MS (ESI) *m/z* 517.18 [M+H]⁺. 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*S*,3*S*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트: MS (ESI) *m/z* 517.18 [M+H]⁺. 주: 임의로 할당된 절대 입체화학.

[0214]

단계 3-a. 0℃에서 메탄올 (1.5 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (180 mg, 0.349 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (0.13 mL, 0.039 g, 0.988 mmol, 7.5 M)을 첨가하여, 혼

합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 0℃에서 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 SFC (키랄셀 OJ-H (5 μ m, 250 $\times$ 21 mm); % CO₂: 50.0%; % 공용매 (EtOH): 50.0%; 총 유량: 60.0 g/min; 배압: 90.0 bar; UV: 220 nm; 스택 타임: 6.5 min; 로드/주입: 36 mg; 용해도: MeOH; 총 주입 횟수: 6; 기기 세부사항: 메이커/모델: Thar SFC-80)로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 90 mg (55% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (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); MS (ESI) *m/z* 503.26 [M+H]⁺. [α]_D = -58.4° (c 0.25, CHCl₃, 24℃).

[0215]

단계 3-b. 0℃에서 메탄올 (1.5 mL)중의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*S*,3*S*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (170 mg, 0.329 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (0.13 mL, 0.988 mmol, 7.5M)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 0℃에서 1N HCl로 산성화시킨 다음에, EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 SFC (키랄셀 OJ-H (5 μ m, 250 $\times$ 21 mm); % CO₂: 55.0; % 공용매 (EtOH): 45.0; 총 유량: 60.0 g/min; 배압: 90.0 bar; UV: 220 nm; 스택 타임: 6.8 min; 로드/주입: 12 mg; 용해도: MeOH; 총 주입 횟수: 15; 기기 세부사항: 메이커/모델: Thar SFC-80)로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*S*,3*S*)-3-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 115 mg (70% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); MS (ESI): *m/z* 503.26 [M+H]⁺. [α]_D +42.4 (c 0.25, CHCl₃, 24℃).

[0216]

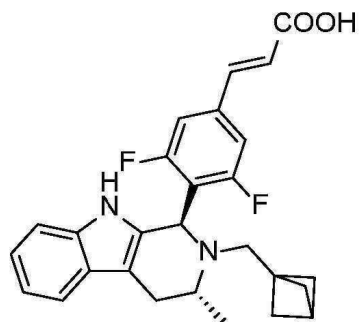
화합물 4A 및 4B는 임의로 할당된 절대 입체화학을 사용하여 상기 및 표 1에 나타낸다.

[0217]

실시예 5A

[0218]

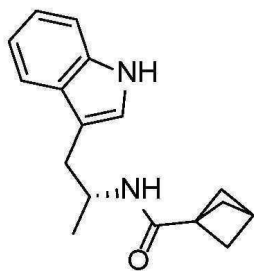
(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (5A)



[0219]

[0220]

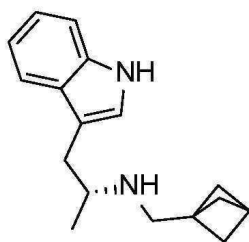
단계 1. 실온에서 THF (10 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.500 g, 2.87 mmol)의 교반 용액에, 프로필포스폰산 무수물 (2.25 mL, 8.60 mmol, EtOAc 중의 50% wt/wt) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (1.5 mL, 8.60 mmol)을 첨가하였다. 용액을 10분간 교반한 다음에, 바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실산 용액 (0.375 g, 3.16 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 물 (3 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 EtOAc (2 $\times$ 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켰다. 조생성물을 에테르로 트리투레이션(trituration)하여, 담황색 고체로서의 화학식



의 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 700 mg (90% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z 269.26 $[M+H]^+$.

[0221]

단계 2. 0°C에서 THF (10 mL) 중의 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 (700 mg, 2.61 mmol)의 교반 용액에, LAH (600 mg, 15.7 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켜, 실온으로 냉각시킨 다음에, 빙수 (50 mL)로 서서히 처리하여, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조잔류물을 에테르로 트리튬레



이션하여, 담황색 고체로서의 화학식 (R) -N-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 600 mg (90% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z 255.36 $[M+H]^+$.

[0222]

단계 3. 톨루엔 (12 mL) 중의 반쯤 순수한 (R)-N-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (600 mg, 2.36 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (540 mg, 2.36 mmol) 및 아세트산 (285 mg, 4.7 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 중화시킨 다음에, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하고, 감압 하에 증발시켜, 시스/트랜스 이성질체의 혼합물로서의 조제의 메틸 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 400 mg (36% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z 463.38 $[M+H]^+$.

[0223]

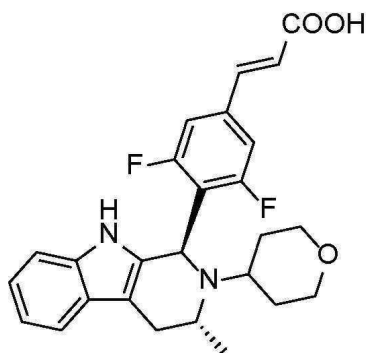
단계 4. 0°C에서 THF/MeOH의 혼합물 (6 mL, 5:1) 중의 메틸 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (시스/트랜스 이성질체의 혼합물 400 mg, 0.86 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (0.5 mL, 1.5 M)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 표준 수용액 워크업 및 SFC 정제에 의해, 담황색 고체로서의 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 140 mg (수율 37%)을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.45 - 3.56 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 12.8 Hz, 4 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 12 Hz, 0.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 449.39 $[M+H]^+$, $[\alpha]_D^{+25}$ +65.6° (c 0.25, MeOH, 24°C).

[0224]

실시예 6a

[0225]

(E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (6A)



[0226]

[0227]

단계 1. 에탄올 (3 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.5 g, 2.86 mmol)의 교반 용액에, 테트라하이드로-4*H*-피란-4-온 (0.27 g, 2.86 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 3시간 동안 80℃로 가열하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (0.216 g, 5.72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NH₄Cl 수용액 (10 mL), 이어서 염수로 세정하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 무색 고무상 액체로서의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)테트라하이드로-2*H*-피란-4-아민 0.61 g (82% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 259.18 [M+H]⁺.

[0228]

단계 2. 톨루엔 5 mL 중의 *N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)테트라하이드로-2*H*-피란-4-아민 (0.5 g, 1.93 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.437 g, 1.94 mmol) 및 아세트산 (232 mg, 3.87 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수세하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 담황색 고체로서의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 220 mg (24% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 467.31 [M+H]⁺.

[0229]

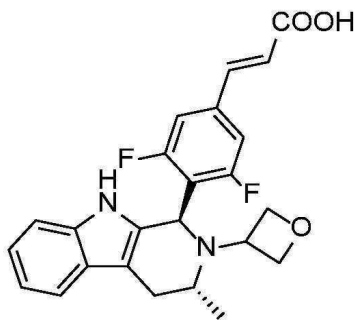
단계 3. 0℃에서 메탄올 (2 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (220 mg, 0.398 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (0.159 mL, 1.19 mmol, 7.5 M)을 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 0℃에서 1N HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 아세트산에틸 (3 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켰다. 조생성물을 SFC (컬럼/치수: (*R,R*)-웰크(Whelk)-01 (5 μm, 250 × 30 mm); % CO₂: 60.0; % 공용매 (IPA): 40.0; 총 유량: 70.0 g/min; 배압: 100.0 bar; UV: 224 nm; 스택 타임: 5.8 min; 로드/주입: 4.2 mg; 용해도: 메탄올; 총 주입 횟수: 35; 기기 세부사항: 메이커/모델: Thar SFC-80)로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 80 mg (수율: 46%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50 (br s 1H), 10.56 (br s 1H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 1.75 - 1.50 (m, 3H), 1.34 - 1.15 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 453.25 [M+H]⁺, [α]_D = -80.0° (c 0.25, MeOH, 24℃).

[0230]

실시예 7A

[0231]

(*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(옥세탄-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (7A)



[0232]

[0233]

단계 1. 에탄올 3 mL 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.8 g, 4.60 mmol)의 교반 용액에, 옥세탄-3-온 (0.397 g, 5.52 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (0.262 g, 6.90 mmol)으로 처리하여, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NH₄Cl 수용액 (10 mL)으로 세정하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 2 내지 3% 메탄올/DCM)로 정제하여, 무색 고무상 액체로서의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)옥세탄-3-아민 0.3 g (28% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 231.17 [M+H]⁺.

[0234]

단계 2. 톨루엔 (3 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)옥세탄-3-아민 (0.300 g, 1.30 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.353 g, 1.56 mmol) 및 아세트산 (0.156 g, 2.61 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 농축시켰다. 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여, 담황색 고체로서의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(옥세탄-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 180 mg (32% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 439.24 [M+H]⁺.

[0235]

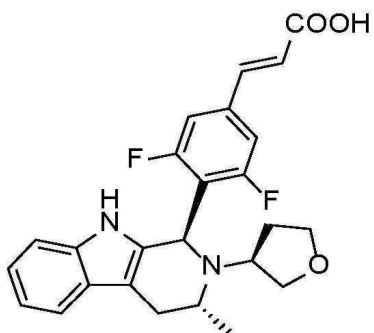
단계 3. 0℃에서 메탄올 (1.5 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(옥세탄-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (130 mg, 0.296 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (35 mg, 0.888 mmol, 7.5 M)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 메탄올을 제거하였다. 얻어진 잔류물을 0℃에서 1N HCl로 산성화시킨 다음에, EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 *n*-펜탄으로 트리투레이션하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(옥세탄-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 70 mg (56% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.6 (br s, 1H), 10.6 (br s, 1H), 7.57-7.39 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.56 (br s, 2H), 1.00 (br s, 3H); MS (ESI) *m/z* 425.29 [M+H]⁺.

[0236]

실시예 8A 및 8B

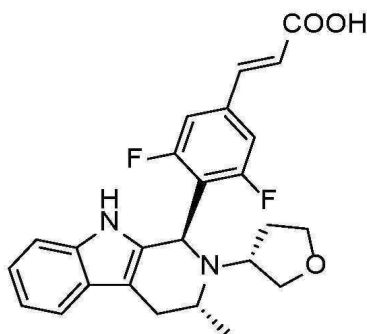
[0237]

(*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-((*S*)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (8A)



[0238]

[0239] (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (8B)



[0240]

[0241] 단계 1. 실온에서 에탄올 (3 mL) 중의 (R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.8 g, 4.60 mmol)의 교반 용액에, 다이하이드로푸란-3(2H)-온 (0.474 g, 5.52 mmol) 및 아세트산 (0.275 g, 4.60 mmol)을 첨가하여, 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (0.262 g, 6.90 mmol)으로 처리한 다음에, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NH₄Cl 수용액 (10 mL)으로 세정하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 2 내지 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 무색 고무상 액체로서의 N-((R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)테트라하이드로푸란-3-아민 0.450 g (40% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 245.21 [M+H]⁺.

[0242]

단계 2. 톨루엔 (3 mL) 중의 N-((R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)테트라하이드로푸란-3-아민 (0.450 g, 1.84 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.501 g, 2.21 mmol) 및 아세트산 (0.221 g, 3.68 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수세하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 키랄 SFC로 정제하여, 담황색 고체로서의 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 150 mg (18% 수율) 및 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 180 mg (22% 수율)을 얻었다. 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트: MS (ESI): *m/z* 453.24 [M+H]⁺. 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트: MS (ESI) *m/z* 453.25 [M+H]⁺.

[0243]

단계 3-a. 0℃에서 메탄올 (1.5 mL) 중의 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (150 mg, 0.296 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (0.132 mL, 0.995 mmol, 7.5 M)을 첨가하여, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0℃에서 1N HCl로 산성화시키고, 아세트산에틸 (3 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켜, 조생성물을 얻었다. 잔류물을 키랄 SFC로 정제하여, 황백색 고체로서의 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-((S)-테트라하이드로-

트로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 40 mg (27% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.6 (br s, 1H), 7.65 - 7.34 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 2H), 6.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.79 - 3.40 (m, 6H), 2.83 (dd, J = 15, 4.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 439.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_D = -73.2^\circ$ (c 0.25, CHCl_3 , 24°C).

[0244]

단계 3-b. 0°C 에서 메탄올 (2 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-((*R*)-테트라하이드로프로판-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.180 g, 0.398 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (0.159 mL, 1.19 mmol, 7.5 M)을 첨가하여, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 0°C 에서 1N HCl로 산성화시켜, 아세트산에틸 (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켜, 조생성물을 얻었다. 잔류물을 키랄 SFC로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-((*R*)-테트라하이드로프로판-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 80 mg (46% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 15 Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 439.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_D = -70.4^\circ$ (c 0.25, CHCl_3 , 24°C).

[0245]

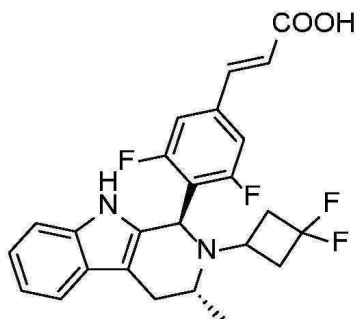
화합물 8A 및 8B의 입체화학을 상기 및 표 1에서 나타낸 소분자 X선 결정 구조 해석을 통해 동정하였다.

[0246]

실시예 9A 및 9B

[0247]

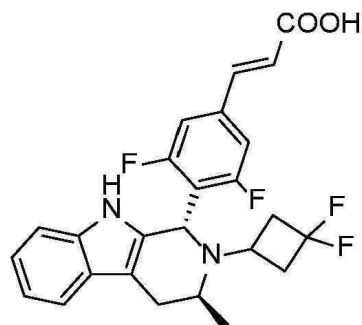
(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (9A)



[0248]

[0249]

(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (9B)



[0250]

[0251]

단계 1. 실온에서 메탄올 (10 mL) 중의 1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-온 (2 g, 11.6 mmol)의 교반 용액에, 3,3-다이플루오로사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드 (1.81 g, 12.7 mmol) 및 아세트산 (0.069 g, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 0°C 로 냉각시켜, 시아노수소화붕소나트륨 (1.40 g, 23.1

mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NH_4Cl 수용액 (10 mL), 이어서 염수로 세정하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 2 내지 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 무색 고무상 액체로서의 *N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3,3-다이플루오로사이클로부탄-1-아민 2.2 g (72% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z 265.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0252]

단계 2. 톨루엔 (25 mL) 중의 *N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3,3-다이플루오로사이클로부탄-1-아민 (2.2 g, 8.33 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (2.07 g, 9.16 mmol) 및 아세트산 (0.1 mL, 1.66 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수세하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 키랄 SFC (컬럼/치수: 키랄팩(Chiralpak) AD-H (5 μm , 250 $\times$ 21 mm); % CO_2 : 65.0; % 공용매 (EtOH): 35.0; 총 유량: 60.0 g/min; 배압: 100.0 bar; UV: 221 nm; 스택 타임: 5.0 min; 로드/주입: 2.5 mg; 용해도: MeOH; 총 주입 횟수: 60; 기기 세부사항: 메이크/모델: Thar SFC-80)로 정제하여, 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (피크 1로 나타냄) 500 mg (13% 수율) 및 메틸 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (피크 2로 나타냄) 500 mg (13% 수율)을 얻었다. 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트: MS (ESI) m/z 473.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 메틸 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트: MS (ESI) m/z 473.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0253]

단계 3-a. 0°C에서 메탄올 (1.5 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.250 g, 0.520 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (0.14 mL, 1.05 mmol, 7.5 M)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 0°C에서 1N HCl로 산성화시킨 다음에, 아세트산에틸 (3 $\times$ 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 키랄 SFC [컬럼/치수: 키랄셀 OD-H (5 μm , 250 $\times$ 30 mm); % CO_2 : 65.0; % 공용매 (MeOH): 35.0; 총 유량: 60.0 g/min; 배압: 100.0 bar; UV: 223 nm; 스택 타임: 3.5 min; 로드/주입: 4.0 mg; 용해도: MeOH + DCM; 총 주입 횟수: 55; 기기 세부사항: 메이크/모델: Thar SFC-80]로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 130 mg (53% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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); MS (ESI) m/z 459.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_D^{25}$ = -40.0° (*c* 0.25, MeOH, 24°C).

[0254]

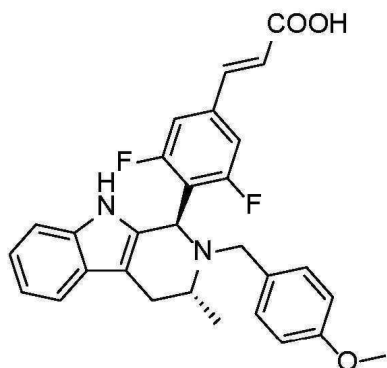
단계 3-b. 0°C에서 메탄올 (1.5 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (250 mg, 0.525 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (0.14 mL, 1.05 mmol, 7.5M)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 용매를 제거하였다. 잔류물을 0°C에서 1N HCl 용액으로 산성화시킨 다음에, 아세트산에틸 (3 $\times$ 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 키랄 SFC [컬럼/치수: 키랄셀 OD-H (5 μm , 250 $\times$ 30 mm); % CO_2 : 60.0; % 공용매 (MeOH): 40.0; 총 유량: 100.0 g/min; 배압: 100.0 bar; UV: 220 nm; 스택 타임: 4.5 min; 로드/주입: 13.0 mg; 용해도: MeOH; 총 주입 횟수: 28; 기기 세부사항: 메이크/모델: Thar SFC-200-005]로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 140 mg (57% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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); MS (ESI) m/z 459.26 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D = +32.0^\circ$ (c 0.25, MeOH, 24°C).

[0255] 화합물 9A 및 9B는 임의로 할당된 절대 입체화학을 사용하여 상기 및 표 1에 나타낸다.

[0256] 실시예 10A

[0257] (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (10A)



[0258]

[0259] 단계 1. 에탄올 3 mL 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (1 g, 5.73 mmol)의 교반 용액에, 4-메톡시벤즈알데히드 (0.781 g, 5.73 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 70°C에서 30분간 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (0.326 g, 8.59 mmol)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NH_4Cl 수용액 (10 mL)으로 세정하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 2 내지 3% MeOH/DCM)로 정제하여, (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-(4-메톡시벤질)프로판-2-아민 1.00 g (59% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z 295.18 $[M+H]^+$.

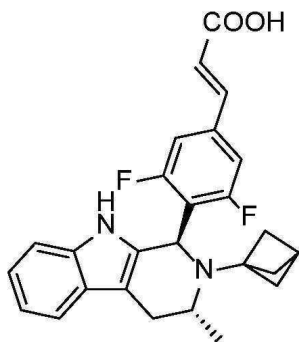
[0260] 단계 2. 톨루엔 (5 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-(4-메톡시벤질)프로판-2-아민 (300 mg, 1.09 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (230 mg, 1.09 mmol) 및 아세트산 (0.122 g, 2.03 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여, 담황색 고체로서의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 230 mg (44% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z 503.21 $[M+H]^+$.

[0261] 단계 3. 0°C에서 메탄올 (1.5 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (80 mg, 0.150 mmol)의 교반 용액에, NaOH 수용액 (0.212 mL, 1.59 mmol, 7.5M)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 0°C에서 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 25 mg (33% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.8-12.4 (br s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 4H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 6.84 - 6.82 (m, 2H), 6.65 - 6.61 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.07 - 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 489.19 $[M+H]^+$.

[0262] 실시예 11A 및 11B

[0263] (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-

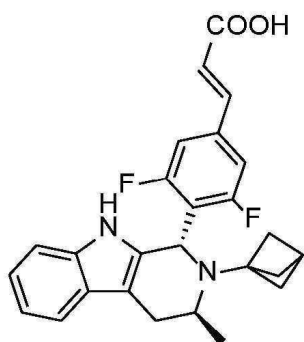
1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (11A)



[0264]

[0265]

(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (11B)



[0266]

[0267]

단계 1. MeOH (1 mL) 중의 1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-온 (0.062 g, 0.51 mmol)의 용액에, 빙초산을 첨가하여, pH를 5 내지 6으로 조절하였다. 이 용액에 염산염으로서의 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 (0.075 g, 0.43 mmol), 이어서 시아노수소화붕소나트륨 (0.054 g, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 물 (5 mL)을 첨가하여, 혼합물을 아세트산 에틸 (2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 탄산나트륨 용액, 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 3 내지 5% MeOH/DCM)로 정제하여, 담황색 고체로서의 *N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 (0.060 g, 58%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 241.26 [M+H]⁺.

[0268]

단계 2. 톨루엔 (15 mL) 중의 *N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 (1.3 g, 5.41 mmol)의 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (1.2 g, 4.87 mmol) 및 아세트산 (0.7 mL, 10.8 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 탄산칼륨 수용액 (20 mL)에 부어, 아세트산에틸 (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 40% EtOAc/헥산)로 정제하여, 라세미 혼합물 1.0 g을 얻었다. 이성질체를 키랄 SFC [키랄팩 AD-H, (250 × 21 mm), 70 mL/min, 액체 CO₂/IPA]로 분리하여, 모두 황색 고체로서의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.381 g, 17% 수율) (피크 1로 나타냄, 체류 시간: 6.41 min) 및 메틸 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.481 g, 21% 수율) (피크 2로 나타냄, 체류 시간: 9.59 min)를 얻었다. 피크 1 및 피크 2에 대한 절대 입체화학은 임의로 할당되었다.

[0269]

메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트: MS (ESI) *m/z*: 449.6 [M+H]⁺.

[0270]

메틸 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-

b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트: MS (ESI) m/z : 449.6 $[M+H]^+$.

[0271]

단계 3-a. THF (4 mL) 및 MeOH (2 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.381 g, 0.850 mmol)의 용액에, 수산화나트륨 수용액 (1.2 mL, 9 mmol, 7.5M)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 수용액의 pH를 2N HCl 용액을 첨가하여 5로 조절하였다. 용액을 다이에틸 에테르 (3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 역상 HPLC [PURITAS PREP C₁₈ (250 × 21.2 mm), 17 mL/min, 물/아세트니트릴 중의 (3 mM 아세트산암모늄 + 0.02% 포름산), 체류 시간 4.47 min]로 정제하여, 담황색 고체로서의 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (0.110 g, 29% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (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); MS (ESI) m/z 435.4 $[M+H]^+$.

[0272]

단계 3-b. THF (6 mL) 및 메탄올 (3 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.481 g, 1.07 mmol)의 용액에, 수산화나트륨 수용액 (1.5 mL, 11.2 mmol, 7.5M)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수용액의 pH를 2N HCl 용액을 첨가하여 5로 조절하였다. 용액을 다이에틸 에테르 (3 × 70 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC [PURITAS PREP C₁₈ (250 × 21.2 mm), 17 mL/min, 물/아세트니트릴 중의 (3 mM 아세트산암모늄 + 0.02% 포름산), 체류 시간: 5.29 min]로 정제하여, 담황색 고체로서의 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (0.153 g, 32% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (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); MS (ESI) m/z : 435.6 $[M+H]^+$.

[0273]

상기 및 표 1에 나타난 화합물 11A 및 11B의 입체화학을 임의로 할당하고, 추후에 독립적인 합성에 의해 동정하였다.

[0274]

화합물 11A를 합성하기 위한 대체 경로 (도 2)

[0275]

단계 1. EtOH (287 mL) 중의 벤즈알데히드 (PhCHO) (14.58 mL, 143 mmol)의 용액에, (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 11-1 (25.0 g, 143 mmol)을 첨가하여, 반응물을 3시간 동안 50°C로 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (8.14 g, 214 mmol)을 한 번에 첨가하여, 반응물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (200 mL)에 부어, DCM (300 mL)으로 추출하였다. 층을 분리하고, 수층을 DCM으로 3회 세정하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 60 내지 100% EA/헥산으로 용리하는 MPLC 시스템 (340 g 카트리지)을 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, (*R*)-*N*-벤질-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 11-2 (36 g, 95%)를 얻었다. ¹H NMR (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).

[0276]

단계 2. 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판 (25 g, 84 mmol)을 실온에서 무수 *n*-Bu₂O (30 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 -78°C로 냉각시켜 (드라이아이스/아세톤 냉각욕), PhLi (100 mL, 168 mmol, *n*-Bu₂O 중의 1.7M 용액)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 5분간 교반한 다음에, 2시간 동안 0°C로 가온시켰다. *n*-Bu₂O 중의 트라이사이클로[1.1.1.0^{1,3}]펜탄 11-3의 황백색 현탁액을 실온으로 가온시켜, 수분간 교반

하였다.

[0278] *단계 3. 실온에서 (*R*)-*N*-벤질-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 11-2 (27.8 g, 105 mmol)를 무수 THF (90 mL)에 용해시키고, 시린지 펌프를 통해 *i*PrMgCl-LiCl 착체 (162 mL, 211 mmol, THF 중의 1.3M 용액)로 처리하였다. (주의: 격렬한 가스 발생!) 얻어진 용액을 실온에서 30분간 격렬하게 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 단계 2에서 제조된 *n*-Bu₂O 중의 트라이사이클로[1.1.1.0^{1,3}]펜탄 11-3의 용액에 첨가하였다. 격막을 제거하여, 튜브를 밀봉하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 불균일 용액을 0℃에서 포화 NH₄Cl (200 mL) 수용액에 부었다. 밀봉된 튜브를 아세트산에틸 및 물로 주의하여 세정하였다. 혼합물을 분액깔때기에 옮겨, 층을 분리하였다. 수층을 아세트산에틸 (2 × 250 mL)로 세정하였다. 모든 유기층을 합해, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조잔류물을 헥산/아세트산에틸 (10 내지 90%)을 사용하여 MPLC (340 g 컬럼)로 정제하여, (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-*N*-벤질바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 11-4를 황색 오일 (15.0 g, 45.4 mmol, 사용된 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판의 양에 대하여 54% 수율)로서 얻었다. ¹H NMR (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).

[0279] 단계 4. 수산화팔라듐 [활성탄 (습윤) 상에서의 10%, 5.0 g]을 EtOH (300 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-*N*-벤질바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 11-4 (15.5 g, 46.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 (1 atm) 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트® 패드를 통해 여과하여, 패드를 MeOH 및 CH₂Cl₂로 세정하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜, (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 11-5 (11.0 g, 98% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (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); MS (ESI) *m/z* 240.9 [M+H]⁺.

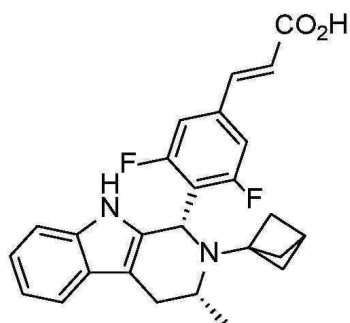
[0280] 단계 5. 톨루엔 (8 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 11-5 (800 mg, 3.2 mmol)의 교반 용액에, (*E*)-메틸-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (750 mg, 3.2 mmol), 이어서 AcOH (0.36 mL, 6.4 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 5시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시켜, 아세트산에틸로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 20% 아세트산에틸)로 정제하여, 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (1.2 g, 2.7 mmol, 80% 수율)를 얻었다. 주: 생성물은 여전히 약 4% 시스 이성질체를 함유하였다. 톨루엔 (8 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (1.2 g, 2.7 mmol)의 용액을 예열된 오일욕 (80℃)에 유지시키고, 동일한 온도에서 10분간 교반하였다. 헥산 (8 mL)을 용액에 서서히 첨가하여, 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐서 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과하고, 감압 하에 건조시켜, 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 11-6 (700 mg, 60% 전체 수율)을 얻었다. ¹H NMR (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); MS (ESI) *m/z* 449.10 [M+H]⁺.

[0281] 단계 6. 0℃에서 THF/H₂O의 혼합물 (1:1, 10 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-

1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 11-6 (700 mg, 1.56 mmol)의 교반 용액에, LiOH · H₂O (320 mg, 9.3 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 용매를 제거하고, 잔류물을 물로 희석시켜, 다이에틸 에테르로 세정하였다. 수층을 0℃에서 HCl 수용액 (1 M)으로 처리하여, pH를 약 5로 조절하였다. 생성된 침전물을 여과하여, 수세하고, 감압 하에 건조시켜, (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 11A (0.500 g, 1.15 mmol, 74% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (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); MS (ESI) *m/z* 435.13 [M+H]⁺; [α]_D²⁵ -46.00 (c 0.5, MeOH); mp: 171-173℃.

[0282] 실시예 11C

[0283] (*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (11C)



[0284]

[0285] 단계 1. 톨루엔 (150 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 (7.3 g, 30.4 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (6.87 g, 30.4 mmol), 이어서 AcOH (3.5 mL, 60.8 mmol)를 첨가하여, 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시켜, 아세트산에틸로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 20% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 고체를 얻어, *n*-펜탄 (100 mL)으로 트리뷰레이션하였다. 얻어진 고체를 여과하였다. 모액 (펜탄 세정액 함유)을 농축시켜, 역상 HPLC [이동상: (A) 10 mM 중탄산암모늄 수용액, (B) 아세트오니트릴; 유량: 19 mL/min; 컬럼: × 셀렉트(Select) C₁₈ (150 × 19 mm) 5 μm; 그라디언트-(시간 (min))/% B: 0.1/75, 10/80, 12/80, 12.1/98, 14/98, 14.1/75, 17/75, 용해도: ACN+H₂O+THF]로 정제하여, 황백색 고체로서의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (100 mg, 0.22 mmol, 0.73% 수율)를 얻었다. MS (ESI) *m/z* 449.34 [M+H]⁺.

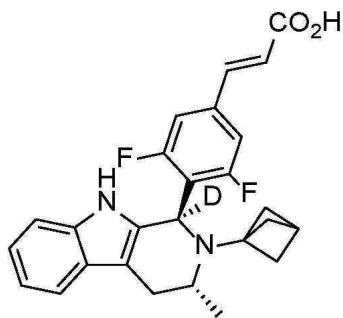
[0286]

단계 2. 0℃에서 THF와 물의 혼합물 (1:1, 총 2 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (100 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에, LiOH · H₂O (46 mg, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, 농축시켰다. 물 (10 mL)을 잔류물에 첨가하여, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 0.1 M HCl로 처리하여, pH를 약 6으로 조절하였다. 반응 혼합물을 Et₂O (2 × 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (2 × 20 mL)로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 담황색 고체로서의 (*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (30 mg, 0.06 mmol, 31% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (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); MS (ESI) m/z 435.25.

[0287] 실시예 11D

[0288] (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일-1-*d*)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (11D)



[0289]

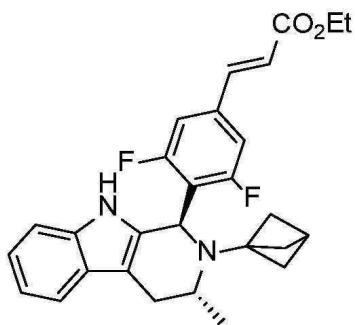
[0290] 단계 1. 톨루엔 (1.0 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 (0.100 g, 0.416 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-(포르밀-*d*)페닐)아크릴레이트 (0.095 g, 0.416 mmol) 및 아세트산 (0.050 g, 0.832 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 5시간 동안 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시켜, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세정하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 20% 아세트산에 톨/헥산)로 정제하여, 백색 고체로서의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일-1-*d*)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.122 mg, 0.271 mmol, 65% 수율)를 얻었다. 얻어진 물질을 톨루엔 (1 mL)에 용해시켜, 90°C로 예열하였다. 70°C로 예열된 헥산을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음에, 4°C에서 12시간 보관하였다. 얻어진 고체를 여과하여, 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일-1-*d*)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.029 mg, 0.065 mmol, 16% 수율)를 얻었다; MS (APCI) m/z 450.20 [M+H]⁺.

[0291]

단계 2. 0°C에서 THF/물 (1:1, 총 0.8 mL) 중의 메틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일-1-*d*)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.029 mg, 0.065 mmol)의 교반 용액에, LiOH (0.017 g, 0.400 mmol)를 첨가하여, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 유기 휘발성 물질을 20°C에서 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 0°C에서 염산 수용액 (1N)으로 처리하여, pH를 6으로 조절하였다. 수층을 다이에틸 에테르 (2 × 10 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 수세하여, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 다이에틸 에테르: 펜탄 (1:10, 총 3 mL)으로 트리튬레이션하고, 감압 하에 제거하여, 백색 고체로서의 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일-1-*d*)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (0.024 mg, 0.055 mmol, 83% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (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); MS (APCI) m/z 436.2 [M+H]⁺.

[0292] 실시예 12A

[0293] 에틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (12A)



[0294]

[0295]

단계 1. 4-브로모-2,6-다이플루오로벤즈알데히드 (7.0 g, 31.7 mmol) 및 아크릴산에틸 (4.7 g, 47.5 mmol)을 밀봉된 튜브에서 배합하여, 용액을 10분간 아르곤으로 완전히 탈가스하였다. *N,N*-다이메틸아세트아미드 (70 mL), 트라이-*o*-톨릴포스핀 (0.92 g, 1.36 mmol), 아세트산팔라듐(II) (0.34 g, 0.678 mmol) 및 트라이에틸아민 (9 mL, 27.1 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 15분간 다시 탈가스하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 메탄올 (20 mL)로 충분히 세정하였다. 얻어진 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 1:9 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 담황색 고체로서의 에틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (4.5 g, 18.7 mmol, 59% 수율)를 얻었다.

[0296]

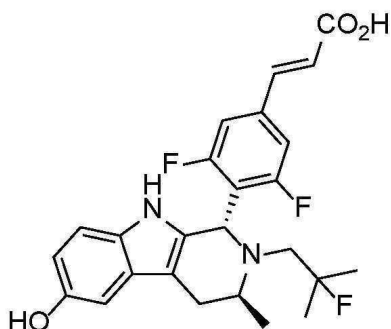
단계 2. 톨루엔 (5.8 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-아민 (500 mg, 2.34 mmol)의 교반 용액에, 에틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (500 mg, 2.57 mmol) 및 아세트산 (280 mg, 4.67 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 5시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 20% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 담황색 고체로서의 에틸 (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (700 mg, 1.51 mmol, 65% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (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); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112.01; MS (ESI) *m/z* 463.36 [M+H]⁺.

[0297]

실시예 13A 및 13B

[0298]

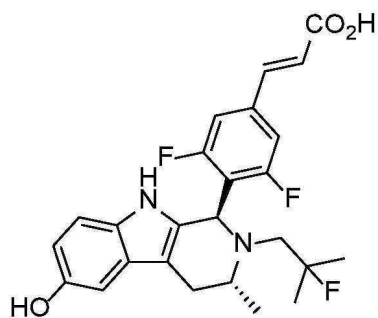
(*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*S*,3*S*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-6-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (13A)



[0299]

[0300]

(*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-6-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (13B)



[0301]

[0302]

단계 1. 아세트산암모늄 (1.18 g, 15.3 mmol)을 5-(벤질옥시)-1*H*-인돌-3-카르브알데히드 (3.5 g, 13.93 mmol)와 니트로에탄 (14.9 ml, 209 mmol)의 혼합물에 한 번에 첨가하여, 환류 하에 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 과량의 니트로에탄을 진공 중에서 제거하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액 (15 mL)을 첨가하여, 얻어진 혼합물을 아세트산에틸 (3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 합해, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 황색 고체로서의 (Z)-5-(벤질옥시)-3-(2-니트로프로프-1-엔-1-일)-1*H*-인돌 (1.7 g, 40% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 309.12 [M+H]⁺.

[0303]

단계 2. 0°C에서 (Z)-5-(벤질옥시)-3-(2-니트로프로프-1-엔-1-일)-1*H*-인돌 (1 g, 3.24 mmol)의 교반 용액에, LAH (4.86 mL, 9.73 mmol, THF 중의 2M)를 적가하여, 18시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 냉수 (0.4 mL)로 서서히, 15% NaOH 수용액 (0.80 mL) 및 물 (1.2 mL)로 킨칭하였다. 얻어진 고체를 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 다이클로로메탄 중의 0 내지 20% 메탄올)로 정제하여, 1-(5-(벤질옥시)-1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.46 g, 51% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 281.16 [M+H]⁺.

[0304]

단계 3. 1,4-다이옥산 (3.6 mL) 중의 1-(5-(벤질옥시)-1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.30 g, 1.070 mmol)의 교반 용액에, 2-플루오로-2-메틸프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 (0.300 g, 1.34 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.373 ml, 2.14 mmol)을 첨가하여, 반응물을 3시간 동안 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 (20 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc (2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 60 내지 80% EtOAc)로 정제하여, *N*-(1-(5-(벤질옥시)-1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 (0.22 g, 58% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 355.21 [M+H]⁺.

[0305]

단계 4. MeOH (3.81 ml) 중의 *N*-(1-(5-(벤질옥시)-1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 (0.27 g, 0.762 mmol)의 교반 용액에, 수산화팔라듐 (20 wt/wt%) (0.047 g, 0.076 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1 기압의 수소 가스 하에 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 여과액을 감압 하에 농축시켜, 3-(2-((2-플루오로-2-메틸프로필)아미노)프로필)-1*H*-인돌-5-올 (0.16 g, 79% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 265.16 [M+H]⁺.

[0306]

단계 5. 톨루엔 (2.8 mL) 중의 3-(2-((2-플루오로-2-메틸프로필)아미노)프로필)-1*H*-인돌-5-올 (0.15 g, 0.567 mmol)의 교반 용액에, 에틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.150 g, 0.624 mmol) 및 아세트산 (0.07 g, 1.14 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 4시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 아세트산에틸 (2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 15 내지 60% EtOAc)로 정제하여, 거울상 이성질체의 혼합물로서의 에틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-6-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.16 g, 0.329 mmol, 58% 수율, 담황색 고체)를 얻었다. MS (APCI) *m/z* 487.21 [M+H]⁺.

[0307]

단계 6. 0°C에서 MeOH:THF:물의 혼합물 (1:1:1, 총 3 mL) 중의 라세미체 에틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-6-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-

1-일)페닐)아크릴레이트 (0.16 g, 0.329 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (0.04 g, 0.987 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 완료한 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0℃에서 시트르산 수용액 (1M)으로 산성화시켰다. 아세트산에틸을 첨가하여, 침전물을 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 담황색 고체로서의 거울상 이성질체의 혼합물: (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-6-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (0.11 g, 73.0% 수율)을 얻었다. MS (APCI) m/z 459.18 $[M+H]^+$.

[0308]

단계 7. 라세미체 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-6-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 120 mg을 SFC (분취용 SFC 조건: 컬럼/치수 키랄셀 OD-H (250 × 30 mm), 5 μ m; % CO₂: 5.0; % 공용매 (MeOH): 35.0; 총 유량: 100.0 g/min; 배압: 100.0 bar; UV: 210 nm; 스택 타임: 5.5 min; 로드/주입: 6.5 mg)로 정제하여, (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-6-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (피크 1로 나타냄) (22 mg, 0.04 mmol, 18% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.1, 1H), 6.64 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 1.19 (d, J = 21.3 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 21.6 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 카르복실산 양성자가 관찰되지 않음; MS (ESI) m/z 459.32 $[M+H]^+$. 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*S*,3*S*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-6-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (피크 2로 나타냄) (20 mg 0.04 mmol, 18% 수율). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.34 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.1, 1H), 6.59 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 1.19 (d, J = 21.3 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 21.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 카르복실산 양성자가 관찰되지 않음; MS (ESI) m/z 459.29 $[M+H]^+$.

[0309]

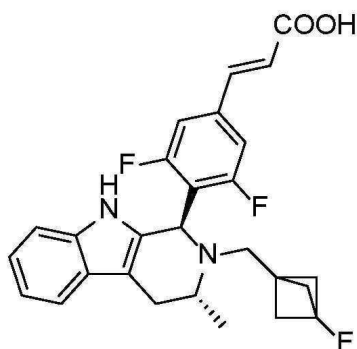
화합물 13A 및 13B는 임의로 할당된 절대 입체화학을 사용하여 상기 및 표 1에 나타낸다.

[0310]

실시예 14A

[0311]

(*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (14A)



[0312]

[0313]

단계 1. 0℃에서 무수 THF (5 mL) 중의 3-플루오로바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카르복실산 (560 mg, 4.3 mmol)의 교반 현탁액에, 프로필포스폰산 무수물 용액 (5.5 mL, 8.6 mmol, EtOAc 중의 50 wt%) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (1.8 mL, 8.6 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 동일한 온도에서 20분간 교반하였다. (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (500 mg, 2.8 mmol)을 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하여, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC로 표시된 반응 완료 후에, 반응 혼합물을 빙수로 희석시켜, 아세트산에틸 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 25% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 담갈색 액체로서의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-

일)-3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사아미드 (500 mg, 1.75 mmol, 60% 수율)를 얻었다. MS (ESI) m/z 287.25 $[M+H]^+$.

[0314]

단계 2. 0°C에서 무수 THF (5 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사아미드 (500 mg, 1.7 mmol)의 교반 현탁액에, 보란 THF 착체 용액 (3.5 mL, 3.5 mmol, THF 중의 1.0M)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 (TLC로 모니터링됨)는 출발 물질의 소모에 의해 결정되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에, 메탄올 (10 mL)을 첨가한 다음에, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시켜, 아세트산에틸 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 80% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*R*)-*N*-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (450 mg, 1.65 mmol, 94% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z 273.53 $[M+H]^+$.

[0315]

단계 3. 실온에서 톨루엔 (3 mL) 중의 (*R*)-*N*-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (350 mg, 1.2 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (290 mg, 1.2 mmol), 이어서 아세트산 (154 mg, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90°C에서 6시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시켜, 아세트산에틸 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 갈색 액체로서의 조 화합물 (*E*)-메틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (480 mg, 0.99 mmol, 77% 수율)를 얻어, 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z 481.86 $[M+H]^+$.

[0316]

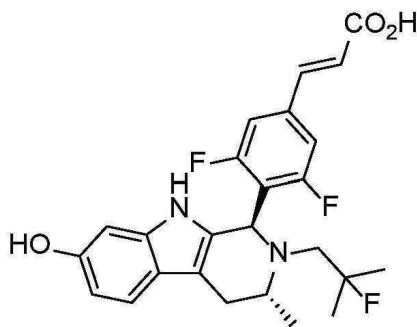
단계 4. 0°C에서 THF/메탄올/물의 혼합물 (1:1:1, 총 6 mL) 중의 (*E*)-메틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (600 mg, 1.25 mmol)의 교반 용액에, NaOH (100 mg, 2.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 0°C에서 염산 수용액 (1M)으로 산성화시켜, pH를 5로 조절하고, 수상을 EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 추가로 SFC [컬럼/치수: 키랄셀 OD-H (250 × 30 mm), 5 μm 실리카; % CO₂: 70.0%; % 공용매 (MeOH): 30.0%; 총 유량: 100.0 g/min; 배압: 100.0 bar; UV: 212 nm; 스택 타임: 5.80 min; 로드/주입: 5.2 mg; 용해도: 메탄올; 총 주입 횟수: 130; 기기 세부사항 (메이크/모델): Thar SFC-200-005]로 정제하여, 황백색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (220 mg, 0.47 mmol, 37% 수율)을 얻었다. ¹H NMR에 의해 관찰된 미량의 미지의 지방족 불순물. 추가로 역상 HPLC [이동상: (A) 10 mM 중탄산암모늄 수용액, (B) 아세토니트릴; 유량: 19 mL/min; 컬럼: 엑스브리지 (XBRIDGE) C18 (150 × 19 mm) 5 μm 그라디언트-(시간 (min)/% B): 0.1/30, 10/60, 11/60, 11.1/99, 13/99, 13.1/10, 15/10]로 정제하여, 순수한 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (50 mg, 0.17 mmol, 8.6% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 15 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 카르복실산 양성자가 관찰되지 않음; MS (ESI) m/z 467.38 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{25}$ -90.00 (*c* 0.5, MeOH).

[0317]

실시예 15A

[0318]

(*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-7-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (15A)



[0319]

[0320]

단계 1. 0℃에서 DCM (100 mL) 중의 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)프로판산 (10 g, 32.1 mmol)의 현탁액에, 염화옥살릴 (4.3 mL, 48.2 mmol), 이어서 촉매량의 DMF (0.18 mL, 10 mol%)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 톨루엔에 용해시켜, 반복하여 농축시켜 (2 × 50 mL), 담황색 고체로서의 조 화합물 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (R)-(1-클로로-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (22 g, 대략적인 중량)를 얻었다.

[0321]

단계 2. 브롬화에틸마그네슘 (44 mL, 134.5 mmol, Et₂O 중의 3.0M 용액)을 0℃에서 아르곤 분위기 하에 1시간에 걸쳐서 DCM (100 mL) 중의 6-(벤질옥시)-1H-인돌 (10 g, 44.8 mmol)의 용액에 적가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온으로 가온시켜, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아르곤 분위기 하에 DCM (100 mL) 중의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (R)-(1-클로로-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (22 g, 67.2 mmol, 조제)의 용액으로 처리하였다. 첨가 완료 후에, 반응물을 실온으로 가온시켜, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시켜, 과량의 미반응 그리나르 시약을 HCl 수용액 (200 mL, 2 N)으로 파괴시켰다. 유기층을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂ (2 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 이어서 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 갈색 액체로서의 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 1-(6-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (22.0 g, 42.6 mmol, 조제)를 얻었다. MS (ESI) *m/z* 517.35 [M+H]⁺.

[0322]

단계 3. 0℃에서 아르곤 분위기 하에 아세트니트릴/IPA의 혼합물 (7:1, 총 200 mL) 중의 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 1-(6-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (20 g, 38.75 mmol, 조제)의 용액에, 수소화붕소나트륨 (14.3 g, 388 mmol)을 여러 부분으로 나눠 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 가열 환류시켰다. 출발 물질의 완전 소모에 기초한 반응 완료 후에 (TLC로 모니터링됨), 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시켰다. 메탄올 (50 mL)을 첨가하여, 과량의 시약을 파괴시켜, 얻어진 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 물 (500 mL)을 첨가하여, 수상을 아세트산에틸 (3 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 펜탄으로 트리투레이션하여, 후속 반응에서 그대로 사용되는 황백색 고체로서의 조 화합물, (R)-1-(6-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (9 g, 25.4 mmol)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 281.47 [M+H]⁺.

[0323]

단계 4. 1,4-다이옥산 (80 mL) 중의 (R)-1-(6-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (9 g, 32.1 mmol, 조제)의 교반 용액에, 2-플루오로-2-메틸프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 (7.9 g, 35.4 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (8.8 mL, 48.21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 90℃로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, 물 (50 mL)로 희석시켰다. 수층을 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르 중의 50% 아세트산에틸)로 정제하여, (R)-*N*-(1-(6-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 (4 g, 11.3 mmol, 3단계에 걸쳐서 26% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 355.37 [M+H]⁺.

[0324]

단계 5. EtOAc (50 mL) 중의 (R)-*N*-(1-(6-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 (4 g, 11.3 mmol)의 교반 용액에, 10% 습윤 Pd/C (800 mg)를 첨가하였다. 반응물을 1 atm의 수소 가스 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜, (R)-3-(2-(2-플루오로-2-메틸프로필아미노)프로필)-1H-인돌-6-올 (1.8 g, 6.81 mmol, 64% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 265.17 [M+H]⁺.

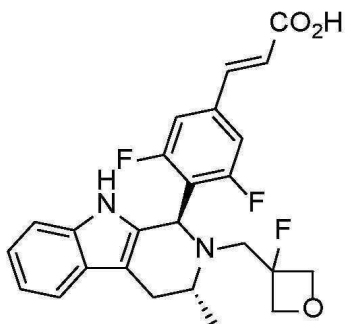
[0325] 단계 6. 톨루엔 (30 mL) 중의 (*R*)-3-(2-(2-플루오로-2-메틸프로필아미노)프로필)-1*H*-인돌-6-올 (1.8 g, 6.81 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐) 아크릴레이트 (1.69 g, 7.49 mmol) 및 AcOH (0.2 mL, 3.5 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 5시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 20% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 황백색 고체로서의 ((*E*)-메틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-7-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (1.2 g, 19.4 mmol, 37% 수율)를 얻었다. MS (ESI) *m/z* 473.38

[0326] +H]⁺.

[0327] 단계 7. 0℃에서 THF/물 (1:1, 15 mL) 중의 (*E*)-메틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-7-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (800 mg, 16.9 mmol)의 교반 용액에, LiOH (232 mg, 10.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 0℃에서 염산 수용액 (1*N*)으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조 화합물을 역상 prep HPLC [이동상: (A) 10 mM 중탄산암모늄 수용액, (B) 아세트오니트릴; 유량: 19 mL/min. 컬럼: 이너트실(Inertsil) C₁₈ (250 × 20 mm), 5 μm]로 정제하여, 동결건조 후에 오렌지색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-7-하이드록시-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (40 mg, 0.08 mmol, 5% 수율)의 암모늄염을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 20.4 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 21.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 카복실산 및 페놀산 양성자가 관찰되지 않았음; MS (ESI) *m/z* 458.97 [M+H]⁺.

[0328] 실시예 16A

[0329] (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (16A)



[0330]

[0331] 단계 1. 다이옥산 (2.87 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.15 g, 0.861 mmol)의 교반 용액에, (3-플루오로옥세탄-3-일)메틸 트라이플루오로메탄설포네이트 (0.226 g, 0.947 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.300 mL, 1.722 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NaHCO₃ 수용액 (5 mL)으로 세정하였다. 합한 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 60 내지 80% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, (*R*)-*N*-((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.18 g, 80% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 263.15 [M+H]⁺.

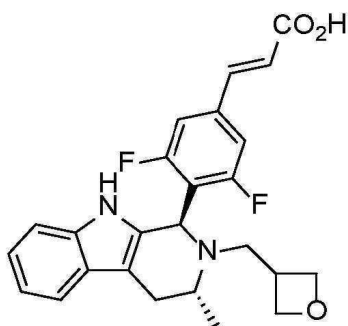
[0332] 단계 2. 톨루엔 (1.91 mL) 중의 (*R*)-*N*-((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.10 g, 0.381 mmol)의 교반 용액에, (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.097 g, 0.404

mmol) 및 아세트산 (0.046 g, 0.762 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 유기층을 분리한 다음에, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 15 내지 60% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 담황색 고체로서의 에틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.11 g, 60% 수율)를 얻었다. MS (APCI) *m/z* 485.2 [M+H]⁺.

[0333] 단계 3. 0℃에서 메탄올:THF:물의 혼합물 (1:1:1, 총 3 mL) 중의 (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.08 g, 0.165 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (0.020 g, 0.495 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 0℃에서 시트르산 수용액 (1M)으로 산성화시켜, pH를 5로 조절하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 수세하여, 건조시켰다. 얻어진 고체를 DMSO (1 mL)에 용해시키고, 물 (0.1% 포름산 함유) 중의 10 내지 50% 아세토니트릴 (0.1% 포름산 함유)을 사용하여 역상 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (0.035 g, 46% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 3H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 8 Hz, 3H); MS (APCI) *m/z* 457.17 [M+H]⁺.

[0334] 실시예 17A

[0335] ((*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(옥세탄-3-일메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (17A)



[0336]

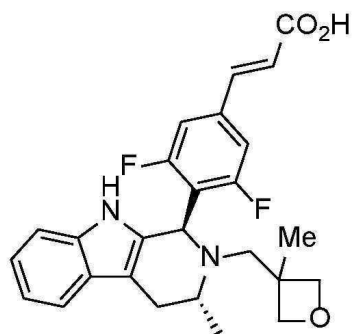
[0337] 단계 1. 다이옥산 (2.87 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.15 g, 0.861 mmol)의 교반 용액에, 옥세탄-3-일메틸 트라이플루오로메탄설포네이트 (0.218 g, 0.990 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.330 mL, 1.89 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NaHCO₃ 수용액 (5 mL)으로 세정하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하여, (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-(옥세탄-3-일메틸)프로판-2-아민 (0.11 g, 0.450 mmol, 52% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 245.16 [M+H]⁺.

[0338] 단계 2. 톨루엔 (1.3 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-(옥세탄-3-일메틸)프로판-2-아민 (0.064 g, 0.262 mmol)의 교반 용액에, (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.067 g, 0.278 mmol) 및 아세트산 (0.031 g, 0.524 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 15 내지 60% EtOAc)로 정제하여, 담황색 고체로서의 에틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(옥세탄-3-일메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.061 g, 0.131 mmol, 50% 수율)를 얻었다. MS (APCI) *m/z* 467.21 [M+H]⁺.

[0339] 단계 3. 0℃에서 메탄올:THF:물의 혼합물 (1:1:1, 총 3 mL) 중의 (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(옥세탄-3-일메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.06 g, 0.129 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (0.015 g, 0.386 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 0℃에서 시트르산 수용액 (1M)으로 산성화시켜, pH를 5로 조절하였다. 생성된 침전물을 EtOAc에 용해시켰다. 유기상을 수세하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 고체를 DMSO (1 mL)에 용해시키고, 물 (0.1% 포름산 함유) 중의 10 내지 60% 아세트니트릴 (0.1% 포름산 함유)을 사용하여 역상 HPLC로 정제하였다. 얻어진 분획을 감압 하에 동결건조시켜, (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(옥세탄-3-일메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (0.009 g, 16% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.55 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.67 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 1.07 (d, J = 4 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 439.18 [M+H] $^+$.

[0340] 실시예 18A

[0341] (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (18A)



[0342]

[0343] 단계 1. 실온에서 다이클로로메탄 (5 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (0.22 g, 1.26 mmol)의 교반 용액에, HATU (0.386 g, 1.64 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.506 mL, 2.90 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 10분간 교반하였다. 3-메틸옥세탄-3-카르복실산 (0.161 g, 1.39 mmol)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하였다. 유기층을 분리하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하여, (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복사미드 (0.30 g, 1.10 mmol, 87% 수율)를 얻었다. MS (APCI) m/z 273.15 [M+H] $^+$.

[0344] 단계 2. 0℃에서 THF (3 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복사미드 (0.22 g, 0.808 mmol)의 교반 용액에, LAH (2.83 mL, 5.65 mmol, THF 중의 2M)를 적가하여, 혼합물을 48시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 완료 (TLC에 의해 모니터링됨)는 출발 물질의 소모에 의해 추정되었다. 반응 혼합물을 빙수 (0.25 mL), 15% NaOH 수용액 (0.50 mL) 및 물 (0.75 mL)로 서서히 켄칭하였다. 얻어진 잔류물을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출하여, 분리된 유기상을 Na₂SO₄건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂, 0 내지 50% DCM/(DCM:메탄올 중의 7M 암모니아 (9:1 v/v))]로 정제하여, (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)프로판-2-아민 (0.12 g, 57% 수율)을 얻었다. MS (APCI) m/z 259.17 [M+H] $^+$.

[0345] 단계 3. 톨루엔 (1.91 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)프로판-2-아민 (0.10 g, 0.387 mmol)의 교반 용액에, (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.099 g, 0.410 mmol) 및 아세트산 (0.046 g, 0.774 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 15 내지 60% 아세트산에틸)로 정제하여,

담황색 고체로서의 에틸 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.11 g, 59% 수율)를 얻었다. MS (APCI) m/z 481.22 [M+H]⁺.

[0346]

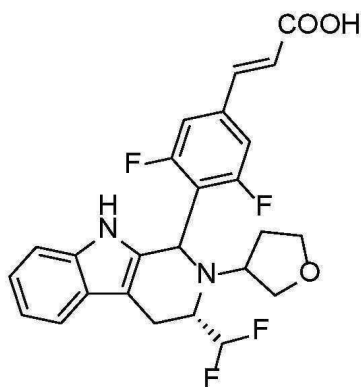
단계 4. 0℃에서 메탄올:THF:물의 혼합물 (1:1:1, 총 3 mL) 중의 (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.061 g, 0.127 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (0.020 g, 0.495 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0℃에서 시트르산 수용액 (1M)으로 산성화시켜, pH를 5로 조절하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 수세하여, 건조시켰다. 얻어진 고체를 DMSO (1 mL)에 용해시키고, 물 (0.1% 포름산 함유) 중의 10 내지 60% 아세토니트릴 (0.1% 포름산 함유)을 사용하여 역상 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (0.03 g, 52% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.08 - 2.83 (m, 4H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 카르복실산 양성자가 관찰되지 않음; MS (APCI) m/z 453.19 [M+H]⁺.

[0347]

실시예 19A

[0349]

*(*E*)-3-(4-((3*S*)-3-(다이플루오로메틸)-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (19A)



[0350]

[0351]

단계 1. 0℃에서 DCM (12 mL) 중의 (*S*)-2-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)프로판-1-올 (0.91 g, 4.78 mmol)의 교반 용액에, 이미다졸 (0.977 g, 14.4 mmol)과, DCM (6 mL) 중의 *t*-부틸클로로다이페닐실란 (1.578 g, 5.74 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중의 0 내지 15% 메탄올)로 정제하여, (*S*)-1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (1.69 g, 3.94 mmol, 82% 수율)을 얻었다. MS (APCI) m/z 429.23 [M+H]⁺.

[0352]

단계 2. 에탄올 (10 mL) 중의 (*S*)-1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민 (1.3 g, 3.03 mmol)의 교반 용액에, 다이하이드로푸란-3(2*H*)-온 (0.313 g, 3.64 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 1시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응물을 0℃로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (0.172 g, 4.55 mmol)을 첨가하고, 2시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 농축시켰다. 아세트산에틸 및 포화 염화암모늄 용액을 첨가하였다. 유기층을 분리하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하여, *N*-((*S*)-1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)테트

라하이드로푸란-3-아민 (1.20 g, 2.41 mmol, 79% 수율)을 얻었다. MS (APCI) m/z 499.3 $[M+H]^+$.

[0353] 단계 3. 톨루엔 (3 mL) 중의 *N*-((*S*)-1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)테트라하이드로푸란-3-아민 (0.75 g, 1.50 mmol)의 교반 용액에, (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.43 g, 1.80 mmol) 및 아세트산 (0.18 g, 3.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 85°C로 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후에, EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 유기층을 분리하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 0 내지 30% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 이성질체의 혼합물로서의 (*E*)-에틸 3-(4-((1*R*,3*S*)-3-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.50 g, 0.694 mmol, 46% 수율)를 얻었다. MS (APCI) m/z 721.32 $[M+H]^+$.

[0354] 단계 4. THF (3.70 mL) 중의 (*E*)-에틸 3-(4-((1*R*,3*S*)-3-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.80 g, 1.110 mmol)의 교반 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (1.33 mL, 1.33 mmol, THF 중의 1M)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하고, DCM을 첨가하였다. 유기층을 수세하고, 분리하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 20 내지 60% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 이성질체의 혼합물로서의 (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*S*)-3-(하이드록시메틸)-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.30 g, 0.622 mmol, 56% 수율)를 얻었다. MS (APCI) m/z 483.20 $[M+H]^+$.

[0355] 단계 5. 질소 하에 다이메틸 설펡사이드 (0.80 mL) 중의 (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*S*)-3-(하이드록시메틸)-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.10 g, 0.207 mmol)의 용액에, IBX (0.073 g, 0.259 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 5% 중탄산나트륨 수용액, 물 및 염수로 연속적으로 세정하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 이성질체의 혼합물로서의 조제의 (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-(3*S*)-(3-포르밀-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.06 g, 0.125 mmol, 60% 수율)를 얻었다. MS (APCI) m/z 483.20 $[M+H]^+$.

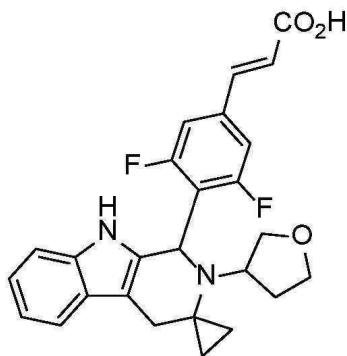
[0356] 단계 6. 0°C에서 DCM (0.382 mL) 중의 (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-(3*S*)-(3-포르밀-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (0.055 g, 0.114 mmol)의 교반 용액에, 데옥소플루오르 (Deoxofluor; 0.085 mL, 0.229 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여, 얻어진 혼합물을 DCM (5 × 10 mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하였다. 용매를 증발시키고, 조잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 20 내지 50% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, (*E*)-에틸 3-(4-((3*S*)-3-(다이플루오로메틸)-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.010 g, 17% 수율)를 얻었다. MS (APCI) m/z 503.19 $[M+H]^+$.

[0357] 단계 7. 0°C에서 메탄올:THF:물의 혼합물 (1:1:1, 총 3 mL) 중의 (*E*)-에틸 3-(4-((3*S*)-3-(다이플루오로메틸)-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.010 g, 0.020 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (3.98 mg, 0.100 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 농축시켰다. 잔류물을 0°C에서 시트르산 수용액 (1M)으로 처리하여, pH를 5로 조절하였다. 침전물을 EtOAc로 추출하여, 유기 용액을 농축시켰다. 얻어진 고체를 DMSO (1 mL)에 용해시키고, 물 (0.1% 포름산 함유) 중의 10 내지 50% 아세트니트릴 (0.1% 포름산 함유)을 사용하여 역상 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 (*E*)-3-((3*S*)-4-(3-(다이플루오로메틸)-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (0.004 g, 8.43 μmol, 42% 수율)을 얻었다. MS (APCI) m/z 475.16 $[M+H]^+$.

[0358] 실시예 20

[0359] (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-(2'-(테트라하이드로푸란-3-일)-1',2',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로프로판-

1,3'-피리도[3,4-b]인돌-1'-일)페닐)아크릴산 (20)



[0360]

[0361]

단계 1. 아르곤 하에 THF (85 ml) 중의 2-(1*H*-인돌-3-일)아세트니트릴 (2 g, 12.81 mmol) 및 메틸티타늄 트라이아이소프로폭사이드 (18.57 ml, 18.57 mmol, THF 중의 1M)의 용액에, 브롬화에틸마그네슘 용액 (6.40 ml, 19.1 mmol, 다이에틸 에테르 중의 3M)을 적가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 삼플루오르화붕소 다이에틸 에테르 착체 (3.16 ml, 25.6 mmol)를 적가하여, 혼합물을 실온에서 45분간 교반하였다. HCl 수용액 (120 mL, 1M), 이어서 EtOAc (100 mL) 및 NaOH 수용액 (120 mL, 3M)을 첨가하였다. 수상을 EtOAc (3 × 30 mL)로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 [SiO₂, 0 내지 50% DCM/(DCM:MeOH 중의 7M 암모니아 (9:1 v/v))]로 정제하여, 1-((1*H*-인돌-3-일)메틸)사이클로프로판-1-아민 (0.90 g, 37% 수율)을 얻었다. MS (APCI) m/z 187.12 [M+H]⁺.

[0362]

단계 2. 0°C에서 DCE (5.37 ml) 중의 1-((1*H*-인돌-3-일)메틸)사이클로프로판아민 (0.30 g, 1.61 mmol)의 교반 용액에, 다이하이드로푸란-3(2*H*)-온 (0.180 g, 2.094 mmol) 및 트리아세톡시수소화붕소나트륨 (0.683 g, 3.22 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 혼합물을 농축시켰다. 아세트산에틸 (30 mL) 및 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 0 내지 50% DCM/(DCM:MeOH 중의 7M 암모니아 (9:1 v/v)))로 정제하여, 황백색 고체로서의 *N*-(1-((1*H*-인돌-3-일)메틸)사이클로프로필)테트라하이드로푸란-3-아민 (0.27 g, 1.05 mmol, 65% 수율)을 얻었다. MS (APCI) m/z 257.16 [M+H]⁺.

[0363]

단계 3. 톨루엔 (1 mL) 중의 *N*-(1-((1*H*-인돌-3-일)메틸)사이클로프로필)테트라하이드로푸란-3-아민 (0.078 g, 0.304 mmol)의 교반 용액에, (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.08 g, 0.335 mmol) 및 아세트산 (0.04 g, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 4시간 동안 교반하여, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 유기층을 분리하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 60 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 이성질체의 혼합물로서의 (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-(2'-(테트라하이드로푸란-3-일)-1',2',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피리도[3,4-b]인돌]-1'-일)페닐)아크릴레이트 (0.06 g, 41% 수율)를 얻었다. MS (APCI) m/z 479.21 [M+H]⁺.

[0364]

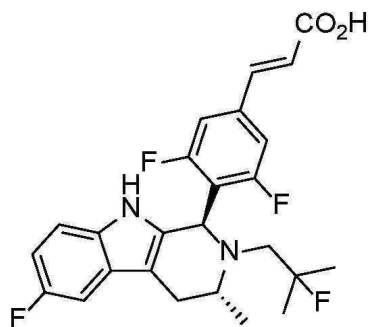
단계 4. 0°C에서 메탄올:THF:물의 혼합물 (1:1:1, 총 3 mL) 중의 (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-(2'-(테트라하이드로푸란-3-일)-1',2',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피리도[3,4-b]인돌]-1'-일)페닐)아크릴레이트 (0.07 g, 0.146 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (0.075 g, 1.873 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 농축시켰다. 잔류물을 0°C에서 시트르산 수용액 (1M)으로 산성화시켜, pH를 5로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하여, 수세하였다. 유기층을 농축시키고, 감압 하에 건조시켜, 이성질체의 혼합물로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-(2'-(테트라하이드로푸란-3-일)-1',2',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피리도[3,4-b]인돌]-1'-일)페닐)아크릴산 (0.025 g, 38% 수율)을 얻었다. MS (APCI) m/z 451.18 [M+H]⁺.

[0365]

실시예 21A

[0366]

(*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (21A)



[0367]

[0368]

단계 1. 0℃에서 DCM (100 mL) 중의 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)프로판산 (10 g, 32.2 mmol)의 현탁액에, 염화옥살릴 (4.3 mL, 48.2 mmol), 이어서 촉매량의 DMF (0.18 mL, 10 mol%)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 톨루엔으로 처리하고 농축시켜 (2 × 50 mL), 담황색 고체로서의 조 화합물 (9H-플루오렌-9-일)메틸 1-클로로-1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (22 g, 대략적인 중량)를 얻었다.

[0369]

단계 2. 브롬화에틸마그네슘 (30.5 mL, 91.7 mmol, Et₂O 중의 3.0M 용액)을 0℃에서 아르곤 분위기 하에 0.5시간에 걸쳐서 DCM (100 mL) 중의 5-플루오로-1H-인돌 (4.13 g, 44.8 mmol)의 용액에 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아르곤 분위기 하에 DCM (100 mL) 중의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 1-클로로-1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (15 g, 45.59 mmol)의 용액으로 처리하였다. 실온에서 추가로 12시간 동안 교반한 후에, 얻어진 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 2N HCl (100 mL)로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂ (2 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 n-펜탄 중의 10% Et₂O로 트리튬레이션하여, 갈색 고체로서의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (R)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (3.99 g, 9.32 mmol, 31% 수율)를 얻었다. MS (ESI) *m/z* 429.04 [M+H]⁺.

[0370]

단계 3. 0℃에서 아르곤 분위기 하에 아세트ونی트릴/IPA의 혼합물 (4:1, 총 10 mL) 중의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (R)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (950 mg, 2.21 mmol)의 교반 용액에, 수소화붕소나트륨 (839 mg, 22.2 mmol)을 여러 부분으로 나눠 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 환류 하에 가열하였다. TLC로 표시된 출발 물질의 소모 후에, 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시켰다. 메탄올 (5 mL)을 첨가하여, 과량의 시약을 파괴시켜, 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하여, 수상을 아세트산에틸 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 펜탄으로 트리튬레이션하여, 갈색 고체로서의 (R)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (700 mg, 3.64 mmol, 조제)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 193.00 [M+H]⁺.

[0371]

단계 4. 0℃에서 1,4-다이옥산 (8 mL) 중의 (R)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (700 mg, 3.64 mmol)의 교반 용액에, 2-플루오로-2-메틸프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 (898 mg, 4.0 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.95 mL, 5.46 mmol)을 첨가하였다. 90℃에서 5시간 동안 교반한 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 아세트산에틸 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 50% 아세트산에틸)로 정제하여, (R)-2-플루오로-*N*-(1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-메틸프로판-1-아민 (340 mg, 1.27 mmol, 35% 수율)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 266.90 [M+H]⁺.

[0372]

단계 5. 0℃에서 톨루엔 (5 mL) 중의 (R)-2-플루오로-*N*-(1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-메틸프로판-1-아민 (340 mg, 1.27 mmol)의 교반 용액에, 메틸 (E)-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐) 아크릴레이트 (292 mg, 1.29 mmol) 및 AcOH (0.1 mL, 1.75 mmol)를 첨가하였다. 90℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산에틸로 희석하여, 수세하였다. 유기층을 분리하였다. 수층을 아세트산에틸 (2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 20% 아세트산에틸)로 정제하여, 황색 고체로서의 (E)-메틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하

이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (340 mg, 0.71 mmol, 56% 수율)를 얻었다. MS (ESI) m/z 475.57 [M+H]⁺.

[0373]

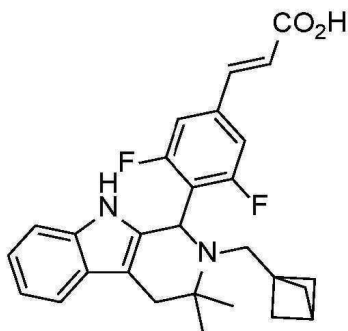
단계 6. 0℃에서 THF/물 (1:1, 총 15 mL) 중의 (*E*)-메틸 3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴레이트 (240 mg, 0.50 mmol)의 교반 용액에, LiOH·H₂O (85 mg, 2.02 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후에, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 0℃에서 포화 시트르산 용액으로 산성화시키고, 아세트산에틸 (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 10% Et₂O/*n*-헥산으로 트리튬레이션하여, 담황색 고체로서의 (*E*)-3-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아크릴산 (151 mg, 0.32 mmol, 65% 수율)을 얻었다. $[\alpha]_D^{25}$ -40.00 (*c* 0.5, MeOH); 융점: 128 - 130℃. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.6 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 9.6, 7.2, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 23.1, 15.0 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 21.9 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 21.6 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 461.53 [M+H]⁺.

[0374]

실시예 22

[0375]

(*E*)-3-(4-(2-(바이사이클로[1.1.1]헥탄-1-일메틸)-3,3-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (22)



[0376]

[0377]

단계 1. 실온에서 DCM (6.33 mL) 중의 1-(1*H*-인돌-3-일)-2-메틸프로판-2-아민 (0.31 g, 1.65 mmol)의 교반 용액에, HATU (0.504 g, 2.14 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.574 mL, 3.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분간 교반하고, 바이사이클로[1.1.1]헥탄-1-카르복실산 (0.203 g, 1.81 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석시켜, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하였다. 유기층을 분리하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 30 내지 60% EtOAc)로 정제하여, *N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)-2-메틸프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]헥탄-1-카르복사미드 (0.36 g, 77% 수율)를 얻었다. MS (APCI) m/z 283.17 [M+H]⁺.

[0378]

단계 2. 0℃에서 THF (5.10 mL) 중의 *N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)-2-메틸프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]헥탄-1-카르복사미드 (0.36 g, 1.28 mmol)의 교반 용액에, LAH (5.19 mL, 10.38 mmol, THF 중의 2M LAH)를 첨가하였다. 18시간 동안 환류시킨 후에, 반응 혼합물을 냉수 (0 내지 5℃) (0.40 mL)로 서서히, 이어서 15% NaOH 수용액 (0.80 mL) 및 물 (1.2 mL)로 연속적으로 켄칭하였다. 얻어진 침전물을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 0 내지 50% DCM/(DCM:암모니아 (7M)의 메탄올 용액 (9:1 v/v))로 정제하여, *N*-(바이사이클로[1.1.1]헥탄-1-일메틸)-1-(1*H*-인돌-3-일)-2-메틸프로판-2-아민 (0.14 g, 0.522 mmol, 41% 수율)을 얻었다. MS (APCI) m/z 269.19 [M+H]⁺.

[0379]

단계 3. 0℃에서 톨루엔 (0.65 mL) 중의 *N*-(바이사이클로[1.1.1]헥탄-1-일메틸)-1-(1*H*-인돌-3-일)-2-메틸프로판-2-아민 (0.07 g, 0.261 mmol)의 교반 용액에, (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트

(0.069 g, 0.287 mmol) 및 아세트산 (0.031 g, 0.522 mmol)을 첨가하였다. 90℃에서 5시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 분리된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 0 내지 15% 아세트산에틸)로 정제하여, 담황색 고체로서의 (*E*)-에틸 3-(4-(2-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일메틸)-3,3-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.025 g, 0.051 mmol, 19% 수율)를 얻었다. MS (APCI) *m/z* 491.24 [M+H]⁺.

[0381]

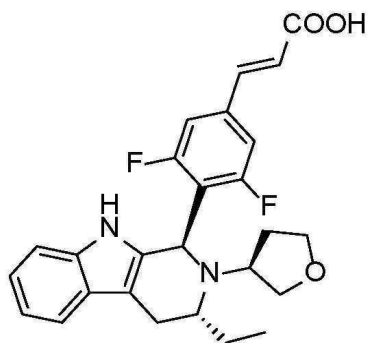
*단계 4. 0℃에서 메탄올 (1 mL), THF (1 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 중의 (*E*)-에틸 3-(4-(2-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일메틸)-3,3-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.02 g, 0.041 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (4.89 mg, 0.122 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔류물을 0℃에서 시트르산 용액 (1M)으로 산성화시켜, pH를 5로 조절하였다. 침전물을 EtOAc로 추출하여, 유기상을 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 DMSO (1 mL)에 용해시키고, 물 (0.1% 포름산 함유) 중의 10 내지 60% 아세토니트릴 (0.1% 포름산 함유)을 사용하여 역상 HPLC로 정제하여, 거울상 이성질체의 혼합물로서의 (*E*)-3-(4-(2-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일메틸)-3,3-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (0.008 g, 41% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 3.02 (br d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.91 (br d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.63 (br d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.28 (br d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 6H), 1.18 (br d, *J* = 8 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H) (카르복실산 및 NH 양성자 결손); MS (APCI) *m/z* 463.21 [M+H]⁺.

[0382]

실시예 23A 및 23B

[0383]

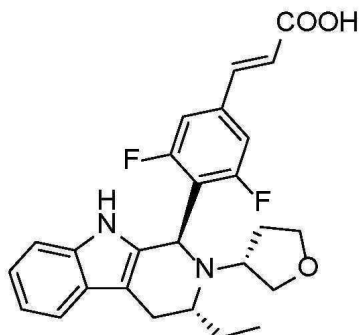
(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-에틸-2-((*S*)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (23A)



[0384]

[0385]

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-에틸-2-((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (23B)



[0386]

- [0387] 단계 1. 0℃에서 DCM (40 mL) 중의 (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)부탄산 (4 g, 12.3 mmol)의 현탁액에, 옥살릴 다이클로라이드 (1.58 mL, 18.4 mmol), 이어서 촉매량의 DMF (0.095 mL, 1.23 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 처리하고 농축시켜 (2 × 25 mL), 백색 고체로서의 조제의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (R)-(1-클로로-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (4.06 g, 96% 수율)를 얻었다.
- [0388] 단계 2. 아르곤 분위기 하에, 브롬화에틸마그네슘 (8.54 mL, 25.6 mmol, Et₂O 중의 3.0M 용액)을 0℃에서 1시간에 걸쳐서 DCM (50 mL) 중의 1H-인돌 (1 g, 8.54 mmol)의 용액에 적가하였다. 실온에서 추가로 1시간 교반한 후에, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DCM (30 mL) 중의 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸(1-클로로-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (4.40 g, 12.80 mmol)의 용액으로 처리하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후에, 반응물을 0℃에서 HCl 수용액 (200 mL, 2N)으로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 DCM (2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 갈색 액체로서의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (R)-(1-(1H-인돌-3-일)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (2.17 g, 5.11 mmol, 60% 수율)를 얻어, 다음 반응에서 그대로 사용하였다. MS (APCI) *m/z* 425.18 [M+H]⁺.
- [0389] 단계 3. 0℃에서 아르곤 분위기 하에 아세트니트릴/IPA (7:1, 총 32 mL) 중의 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (1-(1H-인돌-3-일)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (2.2 g, 5.18 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨 (1.961 g, 51.8 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 환류시킨 후에, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 메탄올 (25 mL)로 켄칭하여, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후에 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중의 0 내지 15% 메탄올)로 정제하여, (R)-1-(1H-인돌-3-일)부탄-2-아민 (0.47 g, 2.496 mmol, 48% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 189.13 [M+H]⁺.
- [0390] 단계 4. 실온에서 에탄올 (6 mL) 중의 (R)-1-(1H-인돌-3-일)부탄-2-아민 (0.47 g, 2.50 mmol)의 교반 용액에, 다이하이드로푸란-3(2H)-온 (0.258 g, 3.00 mmol) 및 아세트산 (0.150 g, 2.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음에, 0℃로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (0.142 g, 3.74 mmol)을 첨가하였다. 0℃ 내지 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 아세트산에틸 (10 mL)로 희석시켜, 포화 NH₄Cl 수용액 (10 mL)으로 세정하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중의 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여, 누르스름한 오일로서의 N-((R)-1-(1H-인돌-3-일)부탄-2-일)테트라하이드로푸란-3-아민 (0.20 g, 31.0% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 259.17 [M+H]⁺.
- [0391] 단계 5. 0℃에서 톨루엔 (2 mL) 중의 N-((R)-1-(1H-인돌-3-일)부탄-2-일)테트라하이드로푸란-3-아민 (0.20 g, 0.774 mmol)의 교반 용액에, (E)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.223 g, 0.929 mmol) 및 아세트산 (0.093 g, 1.548 mmol)을 첨가하였다. 90℃에서 5시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 60 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 트랜스 이성질체의 혼합물로서의 (E)-에틸 3-(4-((1R,3R)-3-에틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.22 g, 0.458 mmol, 59% 수율)를 얻었다. MS (APCI) *m/z* 481.22 [M+H]⁺.
- [0392] 단계 6. 0℃에서 메탄올 (1.5 mL), THF (1.5 mL) 및 물 (1.5 mL)의 혼합물 중의 (E)-에틸 3-(4-((1R,3R)-3-에틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.30 g, 0.624 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (0.075 g, 1.87 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 0℃에서 시트르산 수용액 (1M)으로 산성화시켜, pH를 5로 조절하였다. 아세트산에틸을 첨가하여, 생성된 침전물을 용해시켰다. 유기층을 수세하고, 분리하여, 농축시켰다. 잔류물을 감압 하에 건조시켜, 트랜스 이성질체의 혼합물로서의 (E)-3-(4-((1R,3R)-3-에틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (0.22 g, 78% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 453.19 [M+H]⁺.
- [0393] 단계 7. 이성질체의 혼합물, (E)-3-(4-((1R,3R)-3-에틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로

-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산을 역상 prep HPLC [조건: (A) 수중의 0.1% 포름산; (B) 아세토니트릴; 유량: 19 mL/min; 컬럼: Xterra (19 × 150 mm) 5 μm; 그라디언트-(시간 (min)/% B): 0.1/35; 11/35, 11.1/98, 13/98, 13.1/10, 15/10]로 정제하여, 동결건조 후에 황백색 고체로서의 (E)-3-(4-((1R,3R)-3-에틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (피크 1로 나타냄) (20 mg, 0.04 mmol, 25% 수율) 및 (E)-3-(4-((1R,3R)-3-에틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (피크 2로 나타냄) (14 mg, 0.03 mmol, 17% 수율)을 얻었다

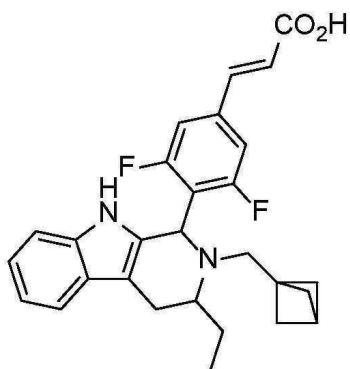
[0394] (E)-3-(4-((1R,3R)-3-에틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (s, 1 H), 7.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.6, 6.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 4H), 2.74 (dd, J = 18.4, 15.2 Hz, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.52 - 1.49 (m, 1H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 카복실산 양성자가 관찰되지 않음; MS (ESI) m/z 452.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0395] (E)-3-(4-((1R,3R)-3-에틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.0, 1H), 7.01 (dd, J = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.56 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 17.8, 15.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 4H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 카르복실산 양성자가 관찰되지 않음; MS (ESI) m/z 452.96 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0396] 화합물 23A 및 23B는 임의로 할당된 테트라하이드로푸란 고리의 절대 입체화학을 사용하여 상기 및 표 1에 나타낸다.

[0397] 실시예 24

[0398] (E)-3-(4-(2-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일메틸)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (24)



[0399]

[0400] 단계 1. 실온에서 DCM (3.92 ml) 중의 1-((1*H*-인돌-3-일)메틸)사이클로프로판아민 (0.19 g, 1.02 mmol)의 교반 용액에, HATU (0.312 g, 1.33 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.355 ml, 2.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반하고, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (0.126 g, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 아세트산에틸 (15 mL)로 희석하여, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하였다. 유기층을 분리하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 30 내지 60% EtOAc)로 정제하여, 황백색 고체로서의 *N*-(1-((1*H*-인돌-3-일)메틸)사이클로프로필)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드 (0.20 g, 0.713 mmol, 70% 수율)를 얻었다. MS (APCI) *m/z* 281.16 [M+H]⁺.

[0401] 단계 2. 0℃에서 THF (2.85 ml) 중의 *N*-(1-((1*H*-인돌-3-일)메틸)사이클로프로필)바이사이클로[1.1.1]펜탄-

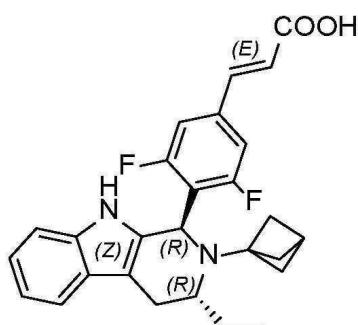
1-카르복스아미드 (0.20 g, 0.713 mmol)의 교반 용액에, LAH (1.783 ml, 3.57 mmol, THF 중의 2M LAH)를 적가하였다. 18시간 동안 환류시킨 후에, 반응 혼합물을 냉수 (0 내지 5℃) (0.15 mL), 15% NaOH 수용액 (0.30 mL) 및 물 (0.50 mL)로 연속적으로 켄칭하였다. 얻어진 잔류물을 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 0 내지 50% DCM/(DCM:MeOH 중의 7M 암모니아 (9:1 v/v)))로 정제하여, 백색 고체로서의 1-((1*H*-인돌-3-일)메틸)-*N*-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)사이클로프로판아민 (0.13 g, 68% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 267.18 [M+H]⁺.

[0402] 단계 3. 0℃에서 톨루엔 (1.5 mL) 중의 1-((1*H*-인돌-3-일)메틸)-*N*-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)사이클로프로판아민 (0.11 g, 0.413 mmol)의 교반 용액에, (*E*)-에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (0.11 g, 0.11 mmol) 및 아세트산 (0.050 g, 0.826 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 3시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시켜, 수세하였다. LCMS에 따르면, 반응 중에 사이클로프로필 고리의 재배열에 상응하는 부산물이 생성됨을 알 수 있었다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 이성질체의 혼합물로서의 에틸 (*E*)-3-(4-(2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.10 g, 49% 수율)를 얻었다. MS (APCI) *m/z* 491.24 [M+H]⁺.

[0403] 단계 4. 0℃에서 메탄올 (1 mL), THF (1 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 중의 (*E*)-에틸 3-(4-(2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (0.10 g, 0.204 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (0.024 g, 0.612 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 시트르산 수용액 (1M)으로 산성화시켜, pH를 5로 조절하였다. 생성된 침전물을 EtOAc로 추출하여, 유기층을 농축시켰다. 얻어진 고체를 DMSO (1.5 mL)에 용해시키고, 물 (0.1% 포름산 함유) 중의 10 내지 50% 아세토니트릴 (0.1% 포름산 함유)을 사용하여 역상 HPLC로 정제하여, 이성질체의 혼합물로서의 (*E*)-3-(4-(2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (0.03 g, 31% 수율)을 얻었다. MS (APCI) *m/z* 463.21 [M+H]⁺.

[0404] 실시예 25A 및 25B

[0405] (*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (25A)



[0406]

[0407] (*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (25B)

온으로 냉각시키고, 물로 켄칭하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중의 20% 아세트산에틸)로 정제하여, (E)-메틸 3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (120 mg, 0.26 mmol, 41% 수율)를 얻었다. MS (ESI) m/z 463.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0417] 단계 5-b. 0℃에서 톨루엔 (8.0 mL) 중의 (S)-N-(1-(1H-인돌-3-일)부탄-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 (160 mg, 0.63 mmol)의 교반 용액에, (E)-메틸-3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페닐)아크릴레이트 (142.0 mg, 0.63 mmol) 및 AcOH (0.75 mL, 1.26 mmol)를 첨가하였다. 90℃에서 6시간 동안 교반한 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중의 20% 아세트산에틸)로 정제하여, 메틸 (E)-3-(4-((1S,3S)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (80 mg, 0.172 mmol, 27% 수율)를 얻었다. MS (ESI) m/z 463.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

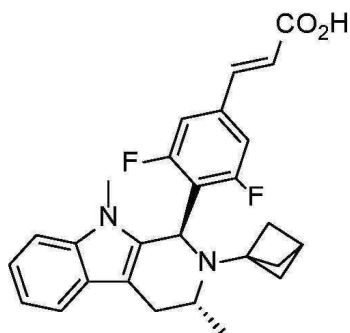
[0418] 단계 6-a. 0℃에서 THF/물 (5.0 mL, 1:1) 중의 (E)-메틸 3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (120 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에, LiOH (63 mg, 1.56 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 다이에틸 에테르로 세정하고, 분리된 수층을 0℃에서 HCl 수용액 (1.0M)으로 pH 3 내지 4로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과하여, 수세하고, 건조시켜, 담황색 고체로서의 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (0.030 g, 0.0668 mmol, 26% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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); mp: 178 - 180℃; MS (ESI) m/z 449.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0419] 단계 6-b. 0℃에서 THF/물 (5.0 mL, 1:1) 중의 (E)-메틸-3-(4-((1S,3S)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (80 mg, 0.173 mmol)의 교반 용액에, LiOH (42 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 다이에틸 에테르로 세정하고, 분리된 수층을 0℃에서 HCl 수용액 (1.0M)으로 pH 3 내지 4로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하여, 수세하고, 건조시켜, 담황색 고체로서의 (E)-3-(4-((1S,3S)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (0.011 g, 0.024 mmol, 14% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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); mp: 180 - 182℃; MS (ESI) m/z 449.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0420] 화합물 25A 및 25B는 임의로 할당된 절대 입체화학을 사용하여 상기 및 표 1에 나타낸다.

[0421] 실시예 26A

[0422] (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3,9-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (26A)



[0423]

[0424]

단계 1. 실온에서 다이메틸카르보네이트 (2 mL) 중의 메틸 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (200 mg, 0.44 mmol)의 교반 용액에, DABCO (5 mg, 0.04 mmol), 이어서 DMF (0.2 mL, 촉매량)를 첨가하였다. 95℃에서 40시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 냉수로 킨칭하여, EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하였다. 세정된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조 화합물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 25% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 황백색 고체로서의 메틸 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3,9-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (80 mg, 0.17 mmol, 39% 수율)를 얻었다. MS (ESI) *m/z* 463.11 [M+H]⁺.

[0425]

단계 2. 0℃에서 THF/H₂O (1:1, 총 4 mL) 중의 메틸 (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3,9-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴레이트 (80 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에, LiOH·H₂O (130 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 0℃에서 1N HCl 수용액으로 산성화시켜, EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조 화합물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 2% MeOH/DCM)로 정제하여, (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3,9-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아크릴산 (30 mg, 0.06 mmol, 38% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (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); MS (ESI) *m/z* 449.50 [M+1]⁺.

[0426]

실시예 A

[0427]

유방암 세포 증식 분석 (MCF-7)

[0428]

MCF7을 배지에서 증식시켜 유지하였다 (페놀 레드 비함유 DMEM/F12 (하이클론(Hyclone) SH30272.01), NEAA (집코(Gibco) 11140-050), Na-피루베이트 (집코 11360-070) 및 제스트립핑된 차콜 스트립핑된 FBS (제미니(Gemini) 100-119)). 세포를 상기 배지에서 1 mL 당 3,000개의 세포의 농도로 조절하여 인큐베이션하였다 (37℃, 5% CO₂). 다음날 화합물의 10 포인트의 연속 희석액을 시험 화합물에 대하여 10-0.000005 μM 범위의 최종 농도로 세포에 첨가하였다 (17β-에스트라다이올을 대조군으로 사용함). 추가 세포를 30개의 웰에 플레이트하여, 1일째 (전처리) 대조군으로 사용하였다. 화합물 노출 5일 후, 셀 타이터-글로(Cell Titer-Glo) 시약을 세포에 첨가하여, 각 웰의 상대 발광 단위(RLU)를 측정하였다. 또한 셀 타이터-글로를 백그라운드 값을 얻기 위해 세포가 없는 배지 32 μL에 첨가하였다. 플레이트를 발광 신호를 안정화시키기 위해 실온에서 10분간 인큐베이션하여, 발광 신호를 EnSpire로 기록하였다. 각 샘플의 세포수의 상대적 증가를 다음과 같이 측정한다: (RLU 샘플 - RLU 백그라운드 / RLU 에스트로겐 만으로 처리된 세포 - RLU 백그라운드) × 100 = 억제율(%).

[0429]

실시예 B

[0430]

웨스턴 블롯에 의한 ER 분해 측정

[0431] MCF-7 세포를 실험 배지에서 6-웰 플레이트에 300,000개의 세포/mL (3 mL/웰)로 플레이트링하여, 37℃, 5% CO₂에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 다음날, 화합물의 10배 용액을 DMSO에서 제조하고, 용액을 세포에 첨가하여, 10 μM의 최종 농도를 얻었다. 시험 화합물의 상대적 효능을 측정할 수 있도록 DMSO 대조군을 포함시켰다. 폴베스트란트를 ER-알파 분해에 대한 양성 대조군으로서, 4-OH 타목시펜을 수용체 안정화에 대한 대조군으로서 사용하였다. 세포를 화합물을 사용하여 18 내지 24시간 동안 인큐베이션한 후에, 세포 용해물을 제조하고 (2X 세포 용해 완충액: 100 mM 트리스(Tris), pH 8, 300 mM NaCl, 2% NP40, 1% 데옥시콜산나트륨, 0.04% SDS, 2 mM EDTA), 완전히 혼합하여, 얼음 상에서 인큐베이션하였다. 단백질을 BCA 키트를 사용하여 정량화하였다. 단백질을 1X MES 러닝(running) 완충액을 사용하여 4% 내지 20% 누페이지 노백스(NuPAGE Novex) 4 내지 12% 비스-트리스 단백질 젤 상에서 분리하였다. 이어서, 상기 젤을 니트로셀룰로스막에 옮겼다. 블롯을 ESR1 단백질을 위한 항체로 프로브하였다 (Santa Cruz, sc-8005). GAPDH 단백질을 내부 대조군으로 사용하였다.

[0432] 실시예 C

[0433] ERα EC50 측정

[0434] MCF-7 세포를 실험 배지에서 6-웰 플레이트에 300,000개의 세포/mL (3 mL/웰)로 플레이트링하여, 37℃, 5% CO₂에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 다음날, 화합물의 10mM 용액을 DMSO에서 제조하고, 용액을 세포에 첨가하여, 10 μM의 최종 농도를 얻었다. EC₅₀ 측정을 위해, MCF-7 세포를 10 mM 화합물의 3배 또는 5배 연속 희석액으로 인큐베이션하여, 화합물의 최종 농도를 화합물의 효능에 기초하여 10 μM 내지 설계 농도로 하였다. 시험 화합물의 상대적 효능을 측정할 수 있도록 DMSO 대조군을 포함시켰다. 폴베스트란트를 ER-알파 분해에 대한 양성 대조군으로서, 4-OH 타목시펜을 수용체 안정화에 대한 대조군으로서 사용하였다. 세포를 화합물을 사용하여 18 내지 24시간 동안 인큐베이션한 후에, 세포 용해물을 제조하고 (2X 세포 용해 완충액: 100 mM 트리스, pH 8, 300 mM NaCl, 2% NP40, 1% 데옥시콜산나트륨, 0.04% SDS, 2 mM EDTA), 완전히 혼합하여, 얼음 상에서 인큐베이션하였다. 단백질을 BCA 키트를 사용하여 정량화하였다. 단백질을 1X MES 러닝 완충액을 사용하여 4% 내지 20% 누페이지 노백스 4 내지 12% 비스-트리스 단백질 젤 상에서 분리하였다. 이어서, 상기 젤을 니트로셀룰로스막에 옮겼다. 블롯을 ESR1 단백질에 대한 항체로 프로브하였다 (Santa Cruz, sc-8005). GAPDH 단백질을 내부 대조군으로 사용하였다. 블롯을 애저(Azure) C600 이미저에서 이미징하여, 웨스턴 블롯의 밴드 밀도를 애저스팟(Azurespot) 소프트웨어로 정량화하였다. EC₅₀을 그래프패드 프리즘(GraphpadPrism)으로 계산하였다.

[0435] [표 3]

예	MCF7 IC ₅₀ (nM)	ER α % 분해
폴베스트란트	A	A
AZD9496	A	A
ARN810	A	A
4A	B	A
5A	A	A
6A	ND	B
8A	B	A
8B	B	B
9A	B	A
11A	A	A
11C	C	ND
11D	A	ND
13A	B	ND
13B	A	B
14A	B	B
15A	A	ND
16A	A	ND
17A	B	ND
18A	A	ND
19A	A	ND
21A	A	ND
22	B	ND
23A	A	ND
23B	B	ND
24	B	ND
25A	C	ND
25B	A	ND
26A	C	ND

[0436]

[0437] MCF7 IC₅₀의 경우: A = 단일 IC₅₀ ≤ 25 nM; B = 단일 IC₅₀ ≥ 25 nM 내지 ≤ 250 nM; C = 단일 IC₅₀ ≥ 250 nM. ER α % 분해의 경우: A = ER α % 분해 ≥ 80%; B = ER α % 분해 < 80%; ND = 미측정.

[0438] 실시예 D

[0439] 약물 동태 측정

[0440] 체중 200 내지 300 g의 암컷 SD 래트를 무작위로 두 그룹으로 그루핑; 하나의 그룹에는 시험 화합물을 정맥내 주사로 3.0 mg/kg의 용량으로 투여하고, 다른 그룹에는 시험 화합물을 경구로 10.0 mg/kg의 용량으로 투여하였다. IV 그룹의 제제는 DMSO/PEG400/150 mM 글리신 (pH 9) (5/10/85)이고, PO 그룹의 제제는 PEG400/PVP/트윈 (Tween) 80/수중의 0.5% CMC (9/0.5/0.5/90)이었다. 투여 후, 정맥내 주사 그룹의 혈액 샘플을 투여 전, 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간 시점에서 채취하고; 경구 그룹의 혈액 샘플을 투여 전, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간 시점에서 채취하였다. 표준 곡선을 적절한 범위의 샘플 농도에 기초하여 플롯하고, 혈장 샘플 중의 시험 화합물의 농도를 LC-MS/MS를 사용하여 측정하였다. 약물 동태 파라미터를 윈논린 (WinNonLin; 포에닉스(Phoenix)TM, 버전 6.1) 또는 다른 유사한 소프트웨어에 의한 비구획 방법 (noncompartmental method)을 사용하여 약물 농도-시간 곡선에 따라 계산하였다.

[0441]

[표 4]

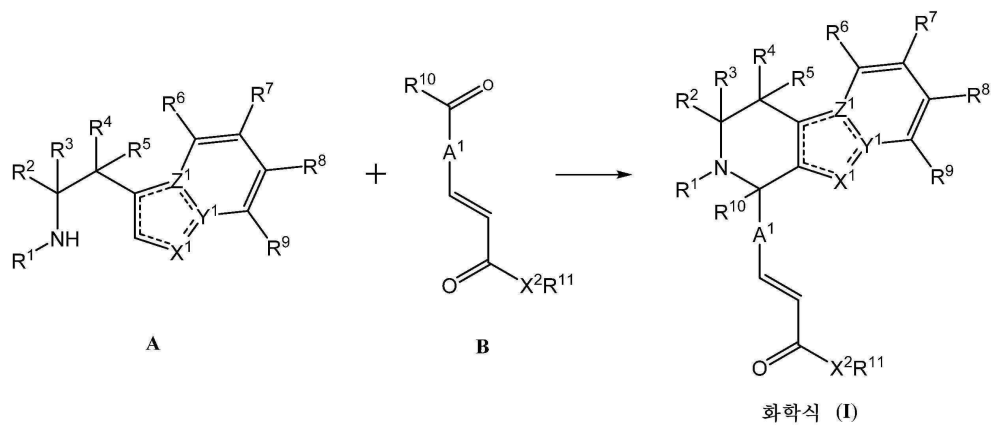
랫 PK

예	투여법	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
5A	IV	67	1.7	1.0			7.7	
	PO	185			10.8	2	8.5	82
8A	IV	22	5.2	0.6			3.2	
	PO	80			24.5	0.5	2.1	109
11A	IV	96	1.2	0.48			4.2	
	PO	283			33	1	3.5	88

[0442]

도면

도면1



도면2

