



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044940
(43) 공개일자 2025년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7008973(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년12월17일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2023-7024959
원출원일자(국제) 2015년12월17일
심사청구일자 2023년08월21일
(85) 번역문제출일자 2025년03월18일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/080119
(87) 국제공개번호 WO 2016/097072
국제공개일자 2016년06월23일
(30) 우선권주장
62/093,929 2014년12월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

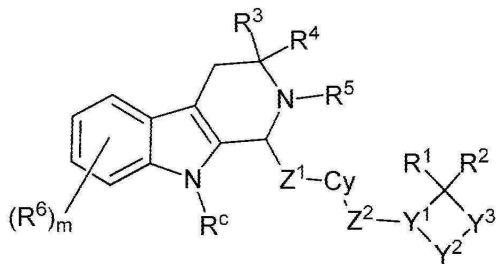
(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그린짜체스트라체 124
(72) 발명자
구데이커 시몬 칼스
영국 에섹스 씨엠19 5티알 할로우 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 2009
리미티드
래버디 샤라다
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌 에스트로겐 수용체 조절제 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 에스트로겐 수용체 조절 활성 또는 기능을 갖고 본원에 기재된 치환기 및 구조적 특징을 갖는 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 화합물 및 이의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 또한, 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 약제뿐만 아니라 상기 에스트로겐 수용체 조절제를 단독으로 그리고 다른 치료제와 병용 사용하여 에스트로겐 수용체에 의해 매개되거나 의존적인 질환 또는 증상을 치료하기 위한 방법이 기재된다.



I

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

량 준

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

오트와인 다니엘 프레드

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

레이 니콜라스 찰스

영국 에섹스 씨엠19 5티알 할로우 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 2009
리미티드

왕 샤오징

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

즈비그 제이슨

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

장 비룡

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

라이 토미

중국 상하이 200131 와이가오치아오 프리 트레이드
존 푸테중 로드 288

리아오 지양평

중국 상하이 200131 와이가오치아오 프리 트레이드
존 푸테중 로드 288

리우 지구오

중국 상하이 200131 와이가오치아오 프리 트레이드
존 푸테중 로드 288

와이 존

중국 상하이 200131 와이가오치아오 프리 트레이드
존 푸테중 로드 288

왕 타오

중국 상하이 200131 와이가오치아오 프리 트레이드
존 푸테중 로드 288

리 준

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

(30) 우선권주장

62/110,998 2015년02월02일 미국(US)

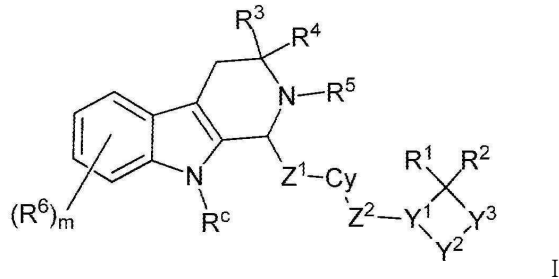
62/142,077 2015년04월02일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

Y^1 은 CR^b 또는 N이고;

Y^2 는 $-(CH_2)-$, $-(CH_2CH_2)-$ 또는 NR^a 이고;

Y^3 은 NR^a 또는 $C(R^b)_2$ 이고;

이때 Y^1 , Y^2 및 Y^3 중 하나는 N 또는 NR^a 이고;

R^a 는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_8 알케닐, 프로파길, C_3-C_6 사이클로알킬 및 C_3-C_6 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 이때 이들은 임의적으로 F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 및 SO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환되고;

R^b 는 H, $-O(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_8 알케닐, 프로파길, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬다이일})-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, C_3-C_6 사이클로알킬, 및 C_3-C_6 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 이때 이들은 임의적으로 F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 및 SO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환되고;

R^c 는 H, C_1-C_6 알킬, 알릴 및 프로파길로부터 선택되며, 이때 이들은 임의적으로 F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 및 SO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환되고;

Z^1 은 CR^aR^b , C(O) 및 결합(bond)으로부터 선택되고;

Cy는 C_6-C_{20} 아릴다이일, C_3-C_{12} 카보사이클릴다이일, C_2-C_{20} 헤테로사이클릴다이일 및 C_1-C_{20} 헤테로아릴다이일로 부터 선택되고;

Z^2 는 O, S, NR^a , C_1-C_6 알킬다이일, C_1-C_6 플루오로알킬다이일, $O-(C_1-C_6 \text{ 알킬다이일})$, $O-(C_1-C_6 \text{ 플루오로알킬다이일})$, C(O) 및 결합으로부터 선택되고;

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

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미드, 사이클로부틸, 옥세타닐, 아제티디닐, 1-메틸아제티딘-3-일)옥시, N-메틸-N-옥세탄-3-일아미노, 아제티딘-1-일메틸, 벤질옥시페닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일-메타논, 피페라진-1-일, 모폴리노메틸, 모폴리노-메타논 및 모폴리노로부터 선택되고;

R^5 는 H, $\text{C}_1\text{-C}_9$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 사이클로알킬, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로사이클, $\text{C}_6\text{-C}_9$ 아릴, $\text{C}_6\text{-C}_9$ 헤테로아릴, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬다이일})-(\text{C}_3\text{-C}_9\text{사이클로알킬})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬다이일})-(\text{C}_3\text{-C}_9\text{헤테로사이클})$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, SO_2R^a 및 SO_2NR^a 로부터 선택되며, 이때 이들은 임의적으로 할로겐, CN, OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_9$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 사이클로알킬, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로사이클, $\text{C}_6\text{-C}_9$ 아릴, $\text{C}_6\text{-C}_9$ 헤테로아릴, $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, SO_2R^a 및 SO_2NR^a 중 하나 이상으로 치환되고;

R^6 은 F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미드, 사이클로부틸, 옥세타닐, 아제티디닐, 1-메틸아제티딘-3-일)옥시, N-메틸-N-옥세탄-3-일아미노, 아제티딘-1-일메틸, 벤질옥시페닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일-메타논, 피페라진-1-일, 모폴리노메틸, 모폴리노-메타논 및 모폴리노로부터 선택되고;

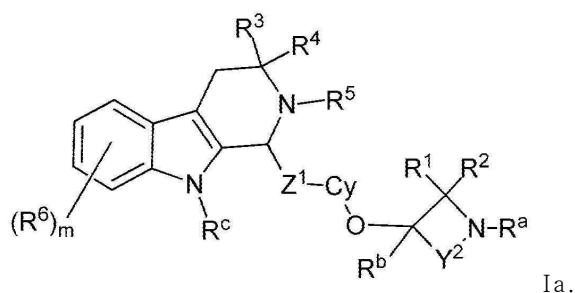
m은 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고;

여기서, 알킬다이일, 플루오로알킬다이일, 아릴다이일, 카보사이클릴다이일, 헤테로사이클릴다이일 및 헤테로아릴다이일은 임의적으로, F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미드, 사이클로부틸, 옥세타닐, 아제티디닐, 1-메틸아제티딘-3-일)옥시, N-메틸-N-옥세탄-3-일아미노, 아제티딘-1-일메틸, 벤질옥시페닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일-메타논, 피페라진-1-일, 모폴리노메틸, 모폴리노-메타논 및 모폴리노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

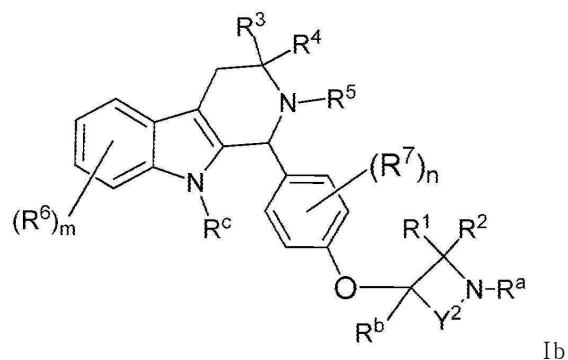
하기 화학식 Ia를 갖는 화합물:



청구항 3

제 2 항에 있어서,

하기 화학식 Ib를 갖는 화합물:



상기 식에서,

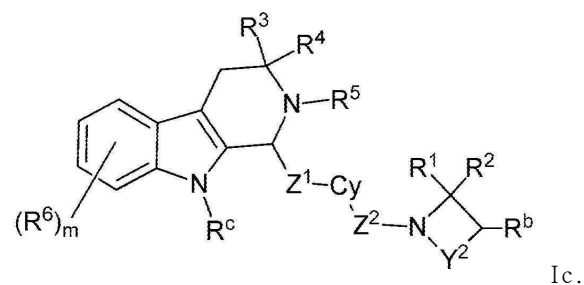
R^7 은 F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미드, 옥세타닐, 아제티딘, 1-메틸아제티딘-3-일)옥시, N-메틸-N-옥세탄-3-일아미노, 아제티딘-1-일메틸, 벤질옥시페닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일-메타논, 피페라진-1-일, 모폴리노메틸, 모폴리노-메타논 및 모폴리노이오;

n 은 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된다.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

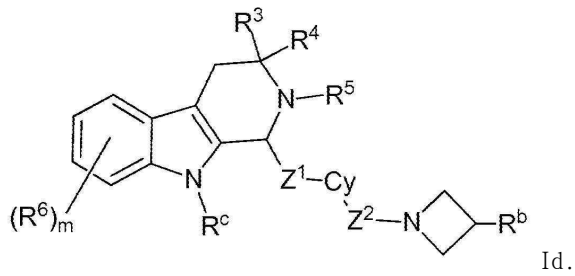
하기 화학식 Ic를 갖는 화합물:



청구항 5

제 4 항에 있어서,

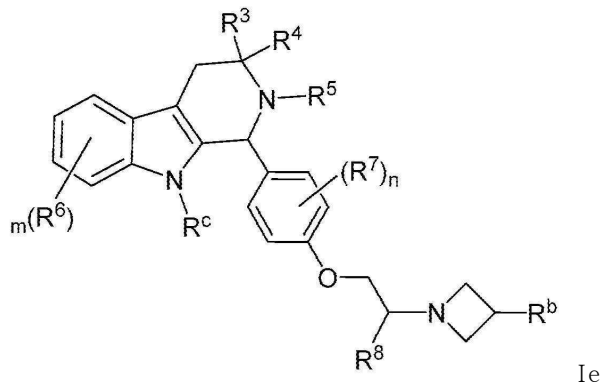
하기 화학식 Id를 갖는 화합물:



청구항 6

제 5 항에 있어서,

하기 화학식 Ie를 갖는 화합물:

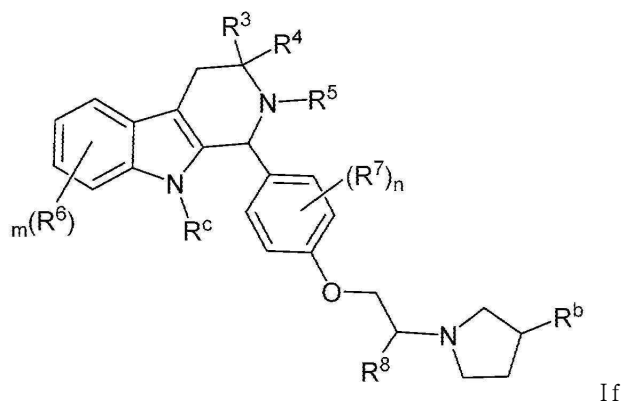


상기 식에서, R⁸은 H 또는 -CH₃이다.

청구항 7

제 4 항에 있어서,

하기 화학식 If를 갖는 화합물:

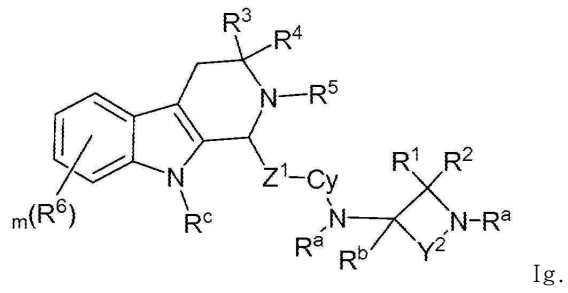


상기 식에서, R⁸은 H 또는 -CH₃이다.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

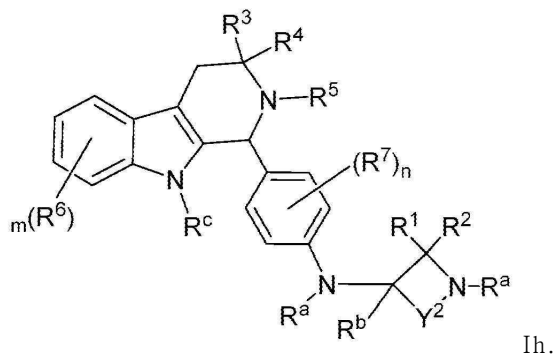
하기 화학식 Ig를 갖는 화합물:



청구항 9

제 8 항에 있어서,

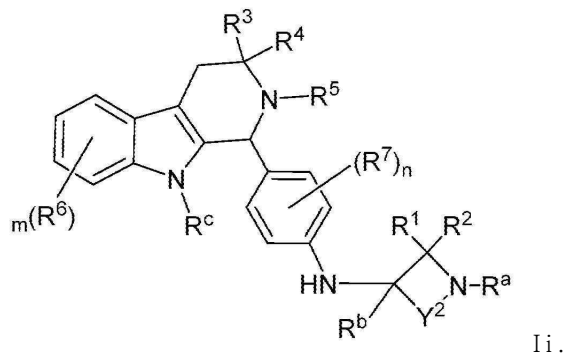
하기 화학식 Ih를 갖는 화합물:



청구항 10

제 9 항에 있어서,

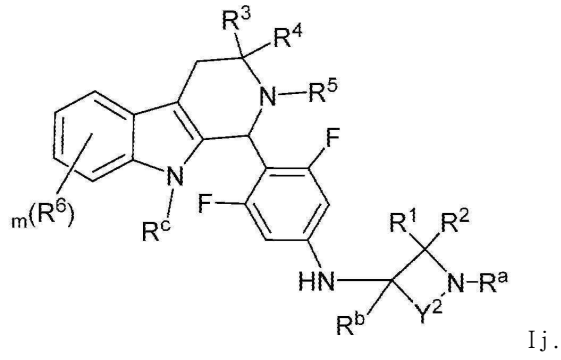
하기 화학식 Ii를 갖는 화합물:



청구항 11

제 10 항에 있어서,

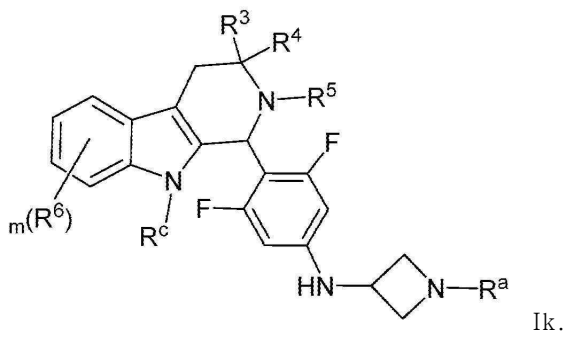
하기 화학식 Ij를 갖는 화합물:



청구항 12

제 11 항에 있어서,

하기 화학식 Ik를 갖는 화합물:



청구항 13

제 1 항에 있어서,

Y^1 이 CR^b 이고 Y^3 이 CR^a 인 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

Y^1 이 N이고 Y^3 이 $C(R^b)_2$ 인 화합물.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

Y^2 가 $-(CH_2)-$ 인 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

Y^2 가 $-(CH_2CH_2)-$ 인 화합물.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

R^c 가 H인 화합물.

청구항 18

제 1 항에 있어서,
Cy가 C₆-C₂₀ 아릴다이일인 화합물.

청구항 19

제 18 항에 있어서,
C₆-C₂₀ 아릴다이일이 페닐다이일인 화합물.

청구항 20

제 19 항에 있어서,
페닐다이일이 하나 이상의 F로 치환된 화합물.

청구항 21

제 1 항에 있어서,
R¹ 및 R²가 H인 화합물.

청구항 22

제 1 항에 있어서,
R³이 H이고 R⁴가 -CH₃인 화합물.

청구항 23

제 1 항에 있어서,
R⁵가 C₁-C₆ 플루오로알킬인 화합물.

청구항 24

제 1 항에 있어서,
m이 0인 화합물.

청구항 25

제 1 항에 있어서,
표 1로부터 선택된 화합물.

청구항 26

제 1 항에 있어서,
표 2로부터 선택된 화합물.

청구항 27

제 1 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 활택제, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 치료제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 29

제 1 항의 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체, 활택제, 희석제 또는 부형제와 조합시키는 것을 포함하는 약

학 조성물의 제조 방법.

청구항 30

제 27 항의 약학 조성물의 치료적 유효량을 ER-관련 질환 또는 증상을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 ER-관련 질환 또는 장애의 치료 방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

상기 ER-관련 질환 또는 장애가 유방암, 폐암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암 및 자궁암 중에서 선택되는 암인, 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

상기 암이 유방암인, 방법.

청구항 33

제 31 항에 있어서,

항염증제, 면역조절제, 화학치료제, 세포자멸-증강제, 신경영양 인자, 심혈관 질환 치료제, 간 질환 치료제, 항-바이러스제, 혈액 장애 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍 장애 치료제로부터 선택되는 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 34

제 30 항에 있어서,

상기 약학 조성물이 파클리탁셀, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 사이클로포스파마이드, 에피루비신, 플베스트란트, 레트로졸, 젬시타빈, 트라스투주맙(헤르셉틴(HERCEPTIN®), 제넨테크(Genentech)), 트라스투주맙 엠탄신(캐싸일라(KADCYLA®), 제넨테크), 페그필그라스탐, 필그라스탐, 타목시펜, 도세탁셀, 토레미펜, 비노렐빈, 카페시타빈 및 익사베필론 중에서 선택되는 치료제와 병용 투여되는, 방법.

청구항 35

제 30 항에 있어서,

상기 약학 조성물이 CDK 4/6 억제제와 병용 투여되는, 방법.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

상기 CDK 4/6 억제제가 팔보시클립(PD-0332991), 리보시클립(LEE011) 및 LY283519로부터 선택되는, 방법.

청구항 37

제 30 항에 있어서

상기 약학 조성물이 에버롤리무스, 템시롤리무스, BEZ235(닥톨리십), BYL719(알렐리십), GDC0032(타셀리십), BKM120(부파클리십), BGT226, GDC0068(이파타세르티프), GDC-0980(아피톨리십), GDC0941(픽틸리십), INK128(MLN0128), INK1117, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101(이텔랄리십), PWT33597, CU-906, AZD-2014 및 CUDC-907로부터 선택되는 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제와 병용 투여되는, 방법.

청구항 38

- a) 제 27 항의 약학 조성물; 및
- b) 사용 지침서

를 포함하는, 에스트로겐 수용체에 의해 매개되는 증상을 치료하기 위한 키트(kit).

청구항 39

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,
치료 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 40

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,
ER-관련 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 41

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 ER-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 용도.

청구항 42

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 ER-관련 질환 또는 장애의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한 용도.

청구항 43

본원에 기술된 발명.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 다른 치료제와 조합되어 에스트로겐 감수성, 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개된 질환 또는 증상을 치료, 예방 또는 진단하기 위한 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 대사물, 이들의 전구약물을 포함하는 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 이러한 화합물의 사용 방법에 관한 것이다.

[0002] 관련 출원에 대한 상호참조

[0003] 본원은 37 CFR § 1.53(b)하에서 출원되었고 35 USC § 119(e) 하에서 2014년 12월 18일에 출원된 미국 가출원 제 62/093,929 호, 2015년 2월 2일에 출원된 미국 가출원 제 62/110,998 호 및 2015년 4월 2일자로 출원된 미국 가출원 제 62/142,077 호를 우선권으로 주장하며, 이들을 그 전체로 본원에 참고로 인용한다.

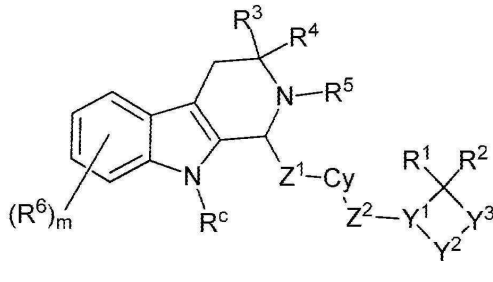
배경 기술

[0004] 에스트로겐 수용체(ER)는 내인성 에스트로겐과의 상호작용을 통해 다양한 생물학적 효과의 유도를 매개하는 리간드-활성화된 전사 조절 단백질이다. 내인성 에스트로겐은 17 β -에스트라다이올 및 에스트론을 포함한다. ER은 2개의 동형체(isoform), 즉, ER- α 및 ER- β 를 갖는 것으로 밝혀졌다. 에스트로겐 및 에스트로겐 수용체는 다수의 질환 또는 증상 예컨대 유방암, 폐암, 난소암, 결장암, 전립선암, 자궁내막암, 자궁암뿐만 아니라 다른 질환 또는 증상과 연루되어 있다. 전이성 질환 및 후천적인 저항성의 설정에서 활성을 갖는 새로운 ER- α 표적제가 필요하다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 일반적으로 하기 화학식 I의 구조를 갖는 에스트로겐 수용체 조절 활성 또는 기능을 갖고 본원에 기재된 치환기 및 구조적 특징을 갖는 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 화합물 및 이의 입체이성질체, 호

변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



[0006]

[0007]

[0008]

[0009]

[0010]

본 발명의 한 양태는 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 활택제, 희석제 또는 부형제의 약학 조성물이다.

본 발명의 한 양태는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 제조 방법이다.

본 발명의 한 양태는 환자의 ER-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, ER-관련 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 치료 유효량의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

본 발명의 한 양태는 에스트로겐 수용체에 의해 매개되는 증상을 치료하기 위한 키트로서, a) 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물; 및 b) 사용 지침서를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011]

이제 본 발명의 특정 양태들을 상세히 언급할 것이며, 그 예들은 첨부한 구조 및 화학식에 예시되어 있다. 본 발명은 열거된 양태들과 함께 기술될 것이지만, 본 발명을 상기 양태들로 제한하려는 것이 아님을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 특허청구범위로 정의되는 바와 같은 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 수정 및 등가물을 포함하는 것이다. 당해 분야 숙련자라면 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는, 본원에 기술된 바와 유사하거나 동등한 많은 방법 및 물질들을 인지할 것이다. 본 발명은 결코 기술된 방법 및 물질들로 제한되지 않는다. 정의된 용어, 용어 활용, 설명된 기술 등을 포함하여(이로 한정되지는 않는다), 인용된 문헌, 특허 및 유사한 물질들 중 하나 이상이 본원과 상이하거나 모순되는 경우, 본원은 조정된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기술된다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 그 전체가 참고 문헌으로 인용된다. 본원에서 사용된 명명법은 별도로 명시하지 않는 한 IUPAC 체계 명명법을 기초로 한다.

[0012]

정의

[0013]

치환기의 수를 나타내는 경우, 용어 "하나 이상"은 하나의 치환기로부터 가능한 최대 개수의 치환기 범위, 즉 하나의 수소를 치환기로 대체하는 것으로부터 모든 수소를 치환기로 대체하는 것을 의미한다. 용어 "치환기"는 모 분자 상의 수소 원자를 대체하는 원자 또는 원자단을 나타낸다. 용어 "치환된"은 명시된 기가 하나 이상의 치환기를 갖는 것을 나타낸다. 임의의 기가 다수의 치환기를 갖고 각종 가능한 치환기가 제공되는 경우, 이들 치환기는 독립적으로 선택되며 동일할 필요는 없다. 용어 "비치환된"은 명시된 기가 치환기를 보유하지 않음을 의미한다. 용어 "임의적으로 치환되는"은, 명시된 기가, 가능한 치환기 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되는 것을 의미한다. 치환기의 수를 나타내는 경우, 용어 "하나 이상"은 하나 이상의 치환기로부터 가능한 최대 개수의 치환기 범위, 즉 하나의 수소를 치환기로 대체하는 것으로부터 모든 수소를 치환기로 대체하는 것을 의미한다.

[0014]

본원에 사용된 "알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 12개(C₁-C₁₂)의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 독립적으로 하기에 기술된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 알킬 라디칼은 탄소수 1 내지 8개(C₁-C₈), 또는 탄소수 1 내지 6개(C₁-C₆)이다. 알킬기의 예로는 비제한적으로, 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸(n-펜

틸, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-펜틸($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-펜틸($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-2-부틸($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-메틸-2-부틸($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-1-부틸($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-헥실($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-헥실($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-헥실($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-메틸-2-펜틸($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-메틸-2-펜틸($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-메틸-2-펜틸($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-다이메틸-2-부틸($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-다이메틸-2-부틸($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함한다.

[0015] 본원에 사용된 "알킬다이일"이라는 용어는 탄소수 약 1 내지 12개($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)의 포화 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬다이일 라디칼은 독립적으로 하기에 기술된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, 알킬다이일 라디칼은 탄소수 1 내지 8개($\text{C}_1\text{-C}_8$), 또는 탄소수 1 내지 6개($\text{C}_1\text{-C}_6$)이다. 알킬다이일 기의 예로는 비제한적으로 메틸렌($-\text{CH}_2-$), 에틸렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 등을 포함한다. 알킬다이일 기는 또한 "알킬렌" 기로도 지칭될 수 있다.

[0016] "알케닐"이라는 용어는 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp^2 이중결합을 갖는 탄소수 2 내지 8개($\text{C}_2\text{-C}_8$)인 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 여기서 알케닐 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 그 예로는 "시스" 및 "트랜스" 배향인 라디칼, 또는 다르게는 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 예컨대, 에틸레닐 또는 비닐($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 알릴($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 등을 비제한적으로 포함한다.

[0017] "알케닐렌" 또는 "알케닐다이일"이라는 용어는 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp^2 이중결합을 갖는 탄소수 2 내지 8개의 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기서 알케닐렌 라디칼은 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있고, 그 예로는 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 다르게는 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 예컨대, 비제한적으로 에틸렌일렌 또는 비닐렌($-\text{CH}=\text{CH}-$) 또는 알릴($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$) 등을 포함한다.

[0018] "알키닐"이라는 용어는 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 갖는 탄소수 2 내지 8개($\text{C}_2\text{-C}_8$)의 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기서 알키닐 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 예컨대, 비제한적으로 에티닐($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 프로피닐(프로파길, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) 등을 포함한다.

[0019] "알키닐렌" 또는 "알키닐다이일"이라는 용어는 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 갖는 탄소수 2 내지 8개($\text{C}_2\text{-C}_8$)의 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기서 알키닐 라디칼은 임의적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 그 예로는 비제한적으로 에티닐렌($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 프로피닐렌(프로파길렌, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) 등을 포함한다.

[0020] "카보사이클", "카보사이클릴", "카보사이클릭 고리" 및 "사이클로알킬"이라는 용어는 모노사이클릭 고리로 탄소수 3 내지 12개($\text{C}_3\text{-C}_{12}$) 또는 바이사이클릭 고리로 탄소수 7 내지 12개를 갖는 1가 비방향족, 포화 또는 부분 불포화 고리를 의미한다. 탄소수 7 내지 12개의 바이사이클릭 카보사이클은 예컨대 바이사이클로[4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열될 수 있고, 9 내지 10개의 고리원자를 갖는 바이사이클릭 카보사이클은 바이사이클로[5,6] 또는 [6,6] 시스템으로, 또는 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 바이사이클로[3.2.2]노난과 같은 가교 시스템으로 배열될 수 있다. 스피로 카보사이클릴 잔기가 또한 이러한 정의의 범주 안에 포함된다. 스피로 카보사이클릴 잔기의 예로는 [2.2]펜타닐, [2.3]헥사닐 및 [2.3]헵타닐이 포함된다. 모노사이클릭 카보사이클의 예로는 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사디엔일, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실, 사이클로도데실 등을 포함한다. 카보사이클릴 기는 임의적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0021] 용어 "카보사이클릴다이일"은 모노사이클릭 고리로서 3 내지 12개의 탄소 원자($\text{C}_3\text{-C}_{12}$) 또는 바이사이클릭 고리

로서 7 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 2가의 비-방향족, 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭한다.

[0022] "아릴"은 모 방향족 고리 시스템의 하나의 탄소원자로부터 하나의 수소 원자가 제거되어 유도된 탄소수 6 내지 20개(C_6-C_{20})의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴 기는 "Ar"과 같은 예시적 구조로 표시된다.

아릴은 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족 카보사이클릭 고리에 융합된 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 전형적인 아릴 기는 비제한적으로 벤젠(페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐, 인데닐, 인다닐, 1,2-다이하이드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 등으로부터 유도된 라디칼을 포함한다. 아릴 기는 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0023] "아릴렌" 또는 "아릴다이일"이라는 용어는 모 방향족 고리 시스템의 2개의 탄소원자로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 탄소수 6 내지 20개(C_6-C_{20})인 2가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴다이일 기는 예시적 구조에서 "Ar"로 표현된다. 아릴다이일은 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족 카보사이클릭 고리에 융합된 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 전형적인 아릴다이일 기로는 비제한적으로 벤젠(페닐다이일), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐렌, 인데닐렌, 인다닐렌, 1,2-다이하이드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 등으로부터 유도된 라디칼을 포함한다. 아릴다이일 기는 또한 "아릴렌"으로도 지칭되며, 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0024] "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 고리"라는 용어는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, 고리 원자가 3 내지 20개인 포화 또는 부분 불포화(즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐) 카보사이클릭 라디칼을 의미하며, 여기서 적어도 하나의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황 중에서 선택되는 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C이며, 이때 하나 이상의 고리 원자는 임의적으로 이하에 기술되는 하나 이상의 치환기에 의해 독립적으로 치환된다. 헤테로사이클은 고리 멤버가 3 내지 7개(탄소원자 2 내지 6개 및 N, O, P 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개)인 모노사이클, 또는 고리 멤버가 7 내지 10개(탄소원자 4 내지 9개 및 N, O, P 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 6개)인 바이사이클, 예컨대 바이사이클로[4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템일 수 있다. 헤테로사이클은 문헌[Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry(W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 1, 3, 4, 6, 7 및 9장]; ["The Chemistry of Heterocyclic Chemicals, A series of Monographs(John Wiley & Sons, New York, 1950 ~ 현재), 특히 13, 14, 16, 19, 및 28 편]; 및 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기술되어 있다. 또한, "헤테로사이클릴"은 헤테로사이클 라디칼이 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족 카보사이클릭 또는 헤테로 사이클릭 고리와 융합되어 있는 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클릭 고리의 예로는 비제한적으로 모폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 피페라진일, 피페라진-4-일-2-온, 피페라진-4-일-3-온, 피롤리딘-1-일, 티오모폴린-4-일, S-다이옥소티오모폴린-4-일, 아조칸-1-일, 아제티딘-1-일, 옥타하이드로피리도[1,2-a]피라진-2-일, [1,4]다이아제판-1-일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페리디노, 모폴리노, 티오모폴리노, 티옥산일, 피페라진일, 호모피페라진일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 호모피페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 다이아제핀일, 티아제핀일, 2-피롤린일, 3-피롤린일, 인돌린일, 2H-피란일, 4H-피란일, 다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 피라졸린일, 다이티안일, 다이티올란일, 다이하이드로피란일, 다이하이드로티엔일, 다이하이드로퓨란일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일, 아자바이사이클로[2.2.2]헥산일, 3H-인돌일, 퀴놀리진일 및 N-피리딜 우레아이다. 또한, 스피로 헤테로사이클릴 잔기도 본 정의의 범주에 포함된다. 스피로 헤테로사이클릴 잔기의 예로는 아자스피로[2.5]옥타닐 및 아자스피로[2.4]헵타닐이 포함된다. 2개의 고리 탄소원자가 옥소(=O) 잔기로 치환된 헤테로사이클릭 기의 예는 피리미디노닐 및 1,1-다이옥소-티오모르폴린일이다. 여기서 헤테로사이클 기는 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0025] 용어 "헤테로사이클릴다이일"은 3개 내지 20개의 고리 원자의 2가, 포화 또는 부분적으로 불포화(즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐) 카보사이클릭 라디칼을 의미하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 헤테로원자이며, 나머지 고리 원자는 C이고, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 임의적으로 상기 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0026] "헤테로아릴"이라는 용어는 5-, 6-또는 7-원 고리의 1가 방향족 라디칼을 의미하고, 그 예로는 질소, 산소 및 황 중에서 독립적으로 선택되는 헤테로원자를 하나 이상 함유하는 5 내지 20개 원자의 융합 고리 시스템(이 중 적어도 하나는 방향족임)을 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딜(예컨대, 2-하이드록시피리딘일 포함), 이미다졸릴, 이미다조피리딘일, 피리미딘일(예컨대, 4-하이드록시피리미딘일 포함), 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라

진일, 테트라졸릴, 퓨릴, 티엔일, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사다리아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨란일, 신놀린일, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리딘일, 퓨린일, 옥사다리아졸릴, 트리아아졸릴, 티아다리아졸릴, 티아디아졸릴, 퓨라잔일, 벤조퓨라잔일, 벤조티오펜일, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴나졸린일, 퀴놀살린일, 나프티리딘일 및 퓨로피리딘일이다. 헤테로아릴 기는 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0027] 용어 "헤테로아릴다이일"은 5원, 6원 또는 7원 고리의 2가 방향족 라디칼을 지칭하며, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 20개의 원자들의 융합된 고리 시스템(이들 중 적어도 하나는 방향족임)을 포함한다.

[0028] 헤테로사이클 또는 헤테로아릴 기는 가능한 경우, 탄소(탄소-연결된), 또는 질소(질소-연결된) 결합되어 있을 수 있다. 예시적으로 및 비제한적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 피리딘의 2, 3, 4, 5 또는 6번 위치, 피리다진의 3, 4, 5 또는 6번 위치, 피리미딘의 2, 4, 5 또는 6번 위치, 피라진의 2, 3, 5 또는 6번 위치, 퓨란, 테트라하이드로퓨란, 티오펜, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 2, 3, 4 또는 5번 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4 또는 5번 위치, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 3, 4 또는 5번 위치, 아지리딘의 2 또는 3번 위치, 아제티딘의 2, 3 또는 4번 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번 위치, 또는 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번의 위치에 결합된다.

[0029] 예시적 및 비제한적으로, 질소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸, 벤즈이미다졸의 1번 위치에, 이소인돌 또는 이소인돌린의 2번 위치에, 모르폴린의 4번 위치 및 카바졸 또는 β -카볼린의 9번 위치에 결합된다.

[0030] "치료하다" 및 "치료"라는 용어는 치료법상의 치료를 일컫고, 그 목적은 관절염 또는 암의 발달 또는 전이와 같은 원치 않는 생리학적 변화 또는 질환을 늦추는(줄이는) 것이다. 본 발명의 목적을 위해 유리하거나 목적으로 하는 임상 결과는 검출되는 검출되지 않은 증상의 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 완화 또는 경감 및 (부분적이거나 전체적인) 차도를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 또한, "치료"는 치료를 받지 않았을 때 예상되는 생존에 비해 생존이 연장됨을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 개체는 질환 또는 장애를 갖는 개체를 포함한다.

[0031] "치료 효과량"이라는 표현은 (i) 본원에 기재된 특정 질환, 증상 또는 장애를 치료하거나, (ii) 하나 이상의 특정 질환, 증상 또는 장애의 징후를 완화, 개선 또는 제거하거나, 또는 (iii) 하나 이상의 특정 질환, 증상 또는 장애의 개시를 예방 또는 지연시키는 본 발명의 화합물 양을 의미한다. 암의 경우, 치료 효과량의 약물은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키고; 암 세포의 말초 기관으로의 침투를 억제하고(즉, 일부 정도를 지연시키고, 바람직하게는 정지시킴); 종양 전이를 억제하고(즉, 일부 정도를 지연시키고, 바람직하게는 정지시킴); 종양 성장을 어느 정도 억제하고; 및/또는 암과 연관된 하나 이상의 일부 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 상기 약물은 기존의 암 세포의 성장을 억제하고/하거나 기존의 암 세포를 사멸시킬 수 있을 정도로 세포 정지성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 치료의 경우, 효율은, 예컨대 질환의 진행 정도에 대한 시간(TTP)을 측정하고/하거나 반응 속도(RR)를 측정함으로써 측정될 수 있다.

[0032] "암"이라는 용어는 일반적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 증상을 의미하거나 나타낸다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 비제한적인 예로는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함한다. 이러한 암의 더 구체적인 예로는 편평상피세포암(예컨대, 상피 편평상피 세포암), 폐암, 예컨대 소세포 폐암, 비-소세포 폐암("NSCLC"), 폐의 아테노암종 및 폐의 편평상피 세포 암종, 복강암, 간세포암, 위암, 예컨대 위장암, 췌장암, 교아세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간암, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막암 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암, 전립선암, 음문암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종뿐만 아니라 두경부암을 포함한다.

[0033] "혈액학적 악성종양"은 혈액, 골수 및 림프절에 영향을 미치는 암 유형이다.

[0034] 상기 3개가 면역 시스템을 통해 친밀하게 연결되기 때문에, 상기 3개 중 하나에 영향을 미치는 질환은 종종 다른 질환에도 영향을 미친다: 림프종은 림프절의 질환이지만 이는 종종 골수로 퍼져 혈액에 영향을 미친다. 혈액학적 악성종양은 악성 신생물("암")이며, 일반적으로 혈액학 및/또는 종양학 전문의에 의해 치료된다. 일부 센터에서 "혈액학/종양학"은 내과학의 단일 하위 분야이지만 다른 분야에서는 별도의 부서로 간주된다(외과 및 방

사선 중앙 전문의도 있다). 모든 혈액학적 장애가 악성("암성")인 것은 아니다; 이들 다른 혈액 증상은 또한 혈액학자에 의해 관리될 수도 있다. 혈액학적 악성종양은 골수 및 림프 세포주와 같은 두 가지 주요 혈액 세포 계통에서 유래할 수 있다. 골수 세포주는 통상적으로 과립구, 적혈구, 혈소판, 대식세포 및 비만 세포를 생성한다; 림프성 세포주는 B, T, NK 및 형질 세포를 생성한다. 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 골수증식성 질환은 골수 기원인 반면, 림프종, 림프구성 백혈병 및 골수종은 림프구 계통에서 유래한다. 백혈병에는 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 단구성 백혈병(AMOL) 및 소형 림프구성 림프종 (SLL)이 포함된다. 림프종에는 호지킨 림프종 (모두 4가지 아형) 및 비-호지킨 림프종(NHL, 모든 아형)이 포함된다.

[0035] "화학치료제"는 작용 이전에 관계없이 암 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제의 부류에는 비제한적으로 알킬화제, 항대사물, 스피들 포이즌(spindle poison) 식물 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 항체, 광증감제 및 키나아제 억제제가 포함된다. 화학치료제로는 "표적화된 치료법" 및 통상의 화학치료에 사용된 화합물을 포함한다. 화학치료제의 예로는 이브루티닙(임브루비카(IMBRUVICA™), APCI-32765, 파머사이클릭스 인코포레이티드(Pharmacyclics Inc.)/얀센 바이오테크 인코포레이티드(Janssen Biotech Inc.); CAS 등록 번호 936563-96-1, US 7514444), 이델랄리십(자이델리그(ZYDELIG®), CAL-101, GS 1101, GS-1101, 질레드 사이언시스 인코포레이티드(Gilead Sciences Inc.); CAS 등록 번호 1146702-54-6), 에를로티닙(TARCEVA®, 제넨테크(Genentech)/OSI 팜(Pharm)), 도세탁셀(TAXOTERE®, 사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)), 5-FU(플루오로우라실, 5-플루오로우라실, CAS 등록 번호 51-21-8), 겐시타빈(GEMZAR®, 릴리(Lilly)), PD-0325901(CAS 등록 번호 391210-10-9, 화이자(Pfizer)), 시스플라틴(플라티놀(Platinol®), (SP-4-2)-다이아민다이클로로백금(II), 시스-다이아민, 다이클로로백금(II), CAS 등록 번호 15663-27-1), 카보플라틴(CAS 등록 번호 41575-94-4), 파클리탁셀(TAXOL®, 뉴저지주 프린스턴 소재의 브리스톨-마이어스 스퀴브 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)), 트라스투주마브(HERCEPTIN®, 제넨테크), 테모졸로마이드(4-메틸-5-옥소-2,3,4,6,8-펜타자바사이클로[4.3.0] 노나-2,7,9-트리엔-9-카복사마이드, CAS 등록 번호 85622-93-1, TEMODAR, TEMODAL®, 쉐링 플로(Schering Plough)), 타목시펜((Z)-2-[4-(1,2-디페닐부트-1-에닐)페녹시]-N,N-다이메틸에탄아민, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®, 및 독소루비신(ADRIAMYCIN®, CAS 등록 번호 23214-92-8), 악티(Akti)-1/2, HPPD 및 라파마이신을 포함한다.

[0036] 화학치료제는 BTK, Bcl-2 및 JAK 억제제와 같은 B-세포 수용체 표적의 억제제를 포함한다.

[0037] 화학치료제의 더 많은 예로는 옥살리플라틴(ELOXATIN®, 사노피), 보르테조미브(VELCADE®, 밀레니엄 팜(Millennium Pharm)), 수텐트(SUNITINIB®, SU11248, 화이자), 레트조롤(FEMARA®, 노바티스(Novartis)), 이마티닙 메실레이트(GLEEVEC®, 노바티스), XL-518(MEK 억제제, 엑셀릭시스(Exelixis), WO 2007/044515), ARRY-886(MEK 억제제, AZD6244, 어레이 바이오파마(Array BioPharma), 아스트라 제네카(Astra Zeneca)), SF-1126(PI3K 억제제, 세마포어 파마슈티컬스(Semafore Pharmaceuticals)), BEZ-235(PI3K 억제제, 노바티스), XL-147(PI3K 억제제, Exelixis), PTK787/ZK 222584(노바티스), 폴베스트란트(FASLODEX®, 아스트라제네카), 류코보린(폴린산), 라파마이신(시롤리무스, RAPAMUNE®, 와이어쓰), 라파티닙(TYKERB®, GSK572016, 글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나파닙(SARASAR®, SCH 66336, 쉐링 플로), 소라페닙(NEXAVAR®, BAY43-9006, 바이어 랩스(Bayer Labs)), 제피티닙(IRESSA®, 아스트라 제네카), 이리노테칸(CAMPTOSAR®, CPT-11, 화이자), 티피파닙(ZARNESTRA®, 존슨&존슨(Johnson&Johnson)), ABRAXANE™ (크레토포-무함유), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 포물레이션(일리노이주 샤움버그 소재의 아메리칸 파마슈티컬 파트너스(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill)), 반데타닙(rINN, ZD6474, ZACTIMA®, 아스트라 제네카), 클로람부실, AG1478, AG1571(SU 5271; 수젠(Sugen)), 템시롤리무스(TORISEL®, 와이어쓰), 파조파닙(글락소 스미스 클라인), 칸포스파마이드(TELCYTA®, 텔릭(Telik)), 티오테파 및 사이클로스포스파마이드(CYTOXAN®, NEOSAR®; 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민류, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아마이드, 트라이에틸렌티오포스포아마이드 및 트라이메틸로멜라민; 아세토제닌(특히, 불라탁신 및 불라탁시논); 캠포테신(예컨대,

합성 유사체 토포테칸); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(예컨대, 이의 아도젤레신, 카젤레신 및 비젤레신 합성 유사체); 크립토피신(구체적으로, 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 듀오카마이신(예컨대, 합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕틴; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 염산염, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라님누스틴; 항생제, 예컨대 에네딘 항생제(예컨대, 칼리케아미신, 칼리케아미신 감마1I, 칼리케아미신 오메가1I(문헌[Angew Chem. Int'l. Ed. Engl. (1994) 33:183-186])); 다인미신(dynemicin), 다인미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오킴지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네딘 항생제 발색단), 아클라시노미신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이시니스, 탁티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 네모루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 피플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물, 예컨대 메토평렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토평렉세이트, 프테로프테린, 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐, 예컨대 칼스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신류, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트랙세이트; 데포파민; 데메콜친; 다이아지쿠온; 엘프오르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구라존; 미토잔트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소잔트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK[®] 폴리사카라이드 복합체(오리건주 유진 소재의 JHS 네추럴 프로덕츠(JHS Natural Products, Eugene, OR)); 라죽산; 리죽신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 트라이초테세네스(특히, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토평렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라стин; 에토평사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미토잔트론; 빈크리스틴; 비노렐빈(NAVELBINE[®]); 노반트론; 테니포사이드; 에다트랙세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈(XELODA[®], 로슈(Roche)); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸 오르니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대 레틴산; 및 전술한 임의의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0038] 또한, "화학치료제"의 정의에는 (i) 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절인자(SERM)와 같이 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬 제제, 예컨대 타목시펜(예컨대, 놀바텍스(NOLVADEX[®]), 타목시펜시트레이트), 탈옥시펜, 드롤옥시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 파레스톤(FARESTON[®])(토레미핀 시트레이트); 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERD) 예컨대 풀베스트란트(FASLODEX[®]), 아스트라 제네카(Astra Zeneca)); (ii) 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예컨대 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE[®])(메제스트롤 아세테이트), 아로마신(AROMASIN[®])(엑세메스탄; 화이자), 포메스타니, 파드로졸, 리비솔(RIVISOR[®])(보로졸), 페마레(FEMARA[®])(레트로졸; 노바티스), 및 아리미덱스(ARIMIDEX[®])(아나스트로졸; 아스트라제네카); (iii) 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈(1,3-다이옥솔란 뉴클레오사이드 사이토신 유사체); (iv) 단백질 키나아제 억제제, 예컨대 MEK 억제제 예컨대 코비메테닙(WO 2007/044515); (v) 지질 키나아제 억제제 예컨대 타셀리십(GDC-0032, 제넨테크 인코포레이티드(Genentech Inc.)); (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 구체적으로 이상 세포 증식에 관련된 신호 전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것, 예컨대 PKC-알파, Raf 및 H-Ras, 예컨대 오블리머센(제나센

스(GENASENSE[®]), 젠타 인코포레이티드(Genta Inc.)); (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제(예컨대, 안지오아임(ANGIOZYME[®])) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신, 예컨대 유전자 요법 백신, 예컨대, 알로벡틴(ALLOVECTIN[®]), 류벡틴(LEUVECTIN[®]) 및 바시드(VAXID[®]), 프로류킨(PROLEUKIN[®]) rIL-2; (ix)토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 루르토테칸(LURTOTECAN[®]); 아바렐릭스(ABARELIX[®]) rnrH; (x) 항-혈관형성제, 예컨대 베바시주마드(아바스틴(AVASTIN[®]), 제넨테크); 및 전술한 임의의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체가 포함된다.

[0039] 또한, "화학치료제"의 정의에는 치료 항체, 예컨대 알렘투주마브(CAMPATH[®]), 베바시주마브(아바스틴(AVASTIN[®]), 제넨테크); 세톡시마브(에르비투스(ERBITUX[®]), 임클론(Imclone)); 파니투무마브(벡티빅스(VECTIBIX[®]), 암젠(Amgen)), 리투시마브(리투산(RITUXAN[®]), 제넨테크/바이오젠 아이텍(Biogen Idec)), 퍼투주마브(페르제타(PERJETA[™]), 2C4, 제넨테크), 트라스투주마브(허셉틴(HERCEPTIN[®]), 제넨테크), 트라스투주마브 엠탄신(KADCYLA[®]), 제넨테크 인코포레이티드) 및 토시투모마브(베사르(BEXXAR[®]))가 포함된다.

[0040] "대사물"은 특정 화합물 또는 이의 염이 몸에서 대사를 통해 생산된 산물이다. 화합물의 대사물은 당업계에 알려진 통상적인 기술을 사용하여 동정될 수 있고 그 활성은 본 명세서에 기재된 것들과 같은 시험을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 산물은 투여된 화합물의, 예를 들어 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 디아마이드화, 에스터화, 다이에스터화, 효소적 절단 등으로 인해 생길 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이의 대사산물을 산출하기에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 생성되는 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물의 대사물을 포함한다.

[0041] "패키지 인서트(package insert)"라는 용어는 상업적 치료 제품 패키지에 통상적으로 포함된 설명서를 지칭하기 위해 사용되며 상기 치료 제품의 사용에 관한 지시, 용법, 투약량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 포함한다.

[0042] "키랄"이라는 용어는 거울상 파트너의 비중첩성을 나타내는 분자를 의미하는 반면, "비키랄(achiral)"이라는 용어는 거울상 파트너에 중첩할 수 있는 분자를 의미한다.

[0043] "입체이성질체"라는 용어는 화학적 구성은 동일하지만 원자 또는 기의 공간 배열에서 상이한 화합물을 의미한다.

[0044] "부분입체이성질체"라는 용어는 2개 이상의 키랄성 중심을 보유하고 분자가 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 의미한다. 부분입체이성질체는 물성, 예컨대 용점, 비등점, 분광 성질 및 반응성이 다르다. 부분입체이성질체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고해상도 분석 절차로 분리할 수 있다.

[0045] "거울상 이성질체"는 서로 비중첩성 거울상인 화합물의 2종의 입체이성질체를 의미한다.

[0046] 본원에 사용된 입체화학적 정의와 관련은 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 [Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Chemicals", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]을 따른다. 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태, 예컨대 비제한적으로 부분입체이성질체, 거울상 이성질체 및 아트로프 이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물도 본 발명의 일부를 구성한다. 많은 유기 화합물은 광학적 활성 형태로 존재하며, 즉 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 나타낸다. 광학적 활성 화합물을 나타내는 데 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배열을 의미한다. 접두사 d 및 l, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전 기호를 나타내는 데 사용되고, (-) 또는 l은 화합물이 좌선 성임을 의미한다. (+) 또는 d 접두어가 있는 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에서, 이 입체이성질체는 동일하지만, 단 서로 거울상이다. 특정 입체이성질체는 거울상 이성질체라 불릴 수 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상 이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상 이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미 메이트라 불리며, 화학 반응 또는 과정에서 입체선택 또는 입체특이성이 전혀 없는 경우 나타날 수 있다. "라세미 혼합물" 및 "라세미트"라는 용어는 광학 활성이 없는 2종의 거울상 이성질체의 등몰(equimolar) 혼합물을 의미한다. 거울상 이성질체는 초 임계 유체 크로마토그래피(SFC)와 같은 키랄 분리 방법에 의해 라세미 혼합물로부터 분리될 수 있다. 분리된 거울상 이성질체의 키랄 중심에서의 구조 배치는 임시적이며 표 1의 구조로 예

시될 수 있지만, 입체화학은 예를 들어 x-선 결정학적 데이터로부터 명확히 확립된다.

- [0047] "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"라는 용어는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호변환할 수 있는 에너지가 다른 구조 이성질체를 의미한다. 예를 들어, 광자 호변이성질체(또한, 양성자성 호변이성질체로도 알려져 있음)는 광자의 이동을 통한 상호변환, 예컨대 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체로는 결합 전자 중 일부 전자의 재편성에 의한 상호전환을 포함한다.
- [0048] "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 산 부가 염 및 염기 부가 염을 모두 포함한다. "약학적으로 허용가능한"이라는 표현은 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 그것으로 처리되는 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 상용성이어야만 한다는 것을 나타낸다.
- [0049] "약학적으로 허용가능한 산 부가 염"이라는 용어는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등과 같은 무기 산, 및 폼산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산 "메실레이트", 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산 등과 같은 유기 산의 지방족, 지환족, 방향족, 아릴-지방족, 헤테로사이클릭, 카복실 및 설폰산 류로부터 선택되는 유기 산으로 형성된 약학적으로 허용가능한 염을 가리킨다.
- [0050] "약학적으로 허용가능한 염기 부가 염"이라는 용어는 유기 또는 무기 염기로 형성된 약학적으로 허용가능한 염을 가리킨다. 허용가능한 무기 염기의 예로는 나트륨, 칼륨, 암모늄, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 유기 비독성 염기로부터 유도되는 염으로는 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예를 들어 천연의 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온교환 수지, 예컨대 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 트라이메타민, 다이사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 티오브로민, 퓨린, 피페리딘, 피페리딘, N-에틸피페리딘 및 폴리아민 수지를 포함한다.
- [0051] "용매화물"이란 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 회합체 또는 착체를 의미한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 비제한적으로, 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸아세테이트(EtOAc), 아세트산(AcOH) 및 에탄올아민을 포함한다.
- [0052] 용어 "EC₅₀"은 50% 최대 유효 농도이고 생체 내에서 특정 효과의 최대의 50%를 얻는 데 필요한 특정 화합물의 혈장 농도를 나타낸다.
- [0053] 용어 "Ki"는 억제 상수이고 수용체에 대한 특정 억제제의 절대 결합 친화도를 나타낸다. 이는 경쟁 결합 분석을 사용하여 측정하고, 경쟁 리간드(예컨대, 방사성 리간드)가 존재하지 않는 경우, 특정 억제제가 수용체의 50%를 차지하게 되는 농도와 같다. Ki 값은 pKi 값(-log Ki)으로 대수적으로 변환시킬 수 있으며, 이 경우 높은 값은 기하급수적으로 더 큰 효능을 나타낸다.
- [0054] 용어 "IC₅₀"은 50% 최대 억제 농도이고 시험관 내 생물학적 과정의 50% 억제율을 얻는 데 필요한 특정 화합물의 농도를 나타낸다. IC₅₀ 값은 pIC₅₀ 값(-log IC₅₀)으로 대수적으로 변환할 수 있으며, 이 경우 높은 값은 기하급수적으로 더 큰 효능을 나타낸다. IC₅₀ 값은 절대값은 아니지만 사용되는 농도와 같은 실험 조건에 의존하고 Cheng-Prusoff(Cheng-Prusoff) 방정식(문헌[Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099])을 이용하여 절대 억제 상수(K_i)로 변환될 수 있다. IC₇₀, IC₉₀ 등과 같은 다른 퍼센트 억제 매개변수가 계산될 수 있다.
- [0055] "본 발명의 화합물" 및 "화학식 I의 화합물"이라는 용어는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사물 및 약학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함한다.
- [0056] 또한, 본원에 기재된 임의의 화학식은 수화물, 용매화물 및 이들의 화합물의 다형체(polymorph), 및 이들 혼합물을 나타내도록 의도된다.
- [0057] 또한, 본원에 주어진 임의의 화학식 또는 구조(화학식 I의 화합물 포함)는 화합물의 동위 원소로 표시된 형태뿐만 아니라 미표지된 형태를 나타내도록 의도된다. 동위 원소로 표시된 화합물은, 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고 본원에 주어진 화학식으로 묘사된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위 원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 및 염소의 동위

원소, 예컨대 ^2H (중수소), ^3H (삼중수소), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl 및 ^{125}I 각각을 포함한다. 본 발명의 다양한 동위 원소로 표지된 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H , ^{13}C 및 ^{14}C 가 혼입된 화합물을 포함한다. 이러한 동위 원소로 표지된 화합물은 대사 연구, 반응 속도 연구, 검출 또는 영상 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분배 어세이를 비롯한 양전자 방출 단층 촬영술(PET) 또는 단일광자 단층 촬영(SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 중수소 표지 또는 치환된 본 발명의 치료 화합물은 분포, 대사 및 배설(ADME)과 관련된 개선된 DMPK(약물 대사 및 약동학) 특성을 가질 수 있다. 중수소와 같은 무거운 동위 원소를 갖는 치환기는 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건과 같은 보다 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위 원소 표지 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 하기에 기재된 비 동위 원소 표지된 시약을 용이하게 수득 가능한 동위 원소 표지된 시약으로 대체하여 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 또한, 무거운 동위 원소, 특히 중수소(예컨대, ^2H 또는 D)를 갖는 치환기는 증가된 생체 내 반감기, 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수의 향상과 같은 보다 큰 대사 안정성으로 인한 생성된 특정한 치료 이점을 제공할 수 있다. 여기서 중수소가 화학식 I의 화합물의 치환기로서 고려된다는 것이 이해될 것이다. 무거운 동위 원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위 원소 풍부 인자(isotopic enrichment factor)로 정의될 수 있다. 본 발명의 화합물에서, 특정한 동위 원소로 구체적으로 지칭되지 않은 임의의 원자는 상기 원자의 임의의 안정한 동위 원소를 의미한다. 달리 기재되지 않으면, 위치가 "H" 또는 "수소"로서 구체적으로 지칭될 때, 그 위치는 자연 존재 동위 원소 조성에서 수소를 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 화합물에서, 중수소(D)로서 구체적으로 지칭된 임의의 원소는, 예컨대 상기에 주어진 범위에서의 중수소를 나타낸다.

[0058] 에스트로겐 수용체 알파(ER- α ; NR3A1) 및 에스트로겐 수용체 베타(ER- β ; NR3A2)는 거대 핵 수용체 초계열의 일원인, 스테로이드 호르몬 수용체이다. 핵 수용체는 DNA 결합 도메인(DBD) 및 리간드 결합 도메인(LBD)을 최소로 포함하는 공통 모듈러 구조를 공유한다. 스테로이드 호르몬 수용체는 리간드-조절된 전사 인자로서 작용하는 가용성 세포내 단백질이다. 척추 동물은 5개의 밀접하게 관련된 스테로이드 호르몬 수용체(에스트로겐 수용체, 안드로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 글루코코르티코이드 수용체, 미네랄코르티코이드 수용체)를 함유하고, 이들은 생식, 대사 및 발달 활성의 넓은 스펙트럼을 조절한다. ER의 활성화는 17 β -에스트라디올 및 에스트로겐을 비롯한 내생성 에스트로겐의 결합에 의해 조절된다.

[0059] ER- α (알파) 유전자는 염색체 6q25.1에 위치하고 595 AA 단백질을 암호화한다. ER- β 유전자는 염색체 14q23.3에 존재하고 530 AA 단백질을 생성한다. 그러나, 선택적 스플라이싱 및 번역 출발 부위로 인해, 각각의 이러한 유전자는 여러 이소폼을 야기할 수 있다. DNA 결합 도메인(C 도메인으로 명명됨) 및 리간드 결합 도메인(E 도메인) 이외에, 이러한 수용체는 N-말단(A/B) 도메인, C 및 E 도메인을 연결하는 힌지(D) 도메인, 및 C-말단 연장(F) 도메인을 함유한다(문헌[Gronemeyer and Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995]). ER- α 및 ER- β 의 C 및 E 도메인은 상당히 보존되는 반면(각각 95% 및 55% 아미노산 동일성), A/B, D 및 F 도메인의 보존은 부족하다(30% 미만 아미노산 동일성). 두 수용체는 여성 생식관의 조절 및 발달에 수반될 뿐만 아니라 중추신경계, 심혈관계 및 골 대사에서 다양한 역할을 한다.

[0060] 스테로이드 호르몬 수용체의 리간드 결합 포켓은 리간드 결합 도메인 내에 깊게 매장된다. 결합 하자마자, 상기 리간드는 이러한 도메인의 소수성 코어의 일부가 된다. 결과적으로, 대부분의 스테로이드 호르몬 수용체는 호르몬의 부재하에 불안정하고 호르몬-결합 역량을 유지하기 위해 샤페론, 예컨대 Hsp90으로부터 도움을 필요로 한다. Hsp90과의 상호작용은 또한 이러한 수용체의 핵 전환을 제어한다. 리간드-결합은 수용체를 안정화시키고, 샤페론을 방출하고, 다양한 수용체 도메인 사이의 상호작용을 변경하고, 이러한 수용체를 핵으로 이동시키고 DNA를 결합시키고 크로마틴 재구축 착제와 전사 절차와의 상호작용에 관여하는 단백질 상호작용 표면을 재구축한다. ER이 Hsp90과 상호작용할지라도, 이러한 상호작용은 호르몬 결합을 필요로 하지 않고, 세포 함량에 의존적이고, 아포-ER은 세포질 및 핵 둘 다일 수 있다. 생물물리학 연구는, 리간드 결합보다 DNA 결합이 수용체의 안정성에 기여함을 제시하였다(문헌[Greenfield *et al.*, Biochemistry 40: 6646-6652, 2001]).

[0061] ER은 에스트로겐 반응 요소(ERE)로 명명된 특이적 DNA 서열 모티프에 결합하여 직접적으로(고전적 경로), 또는 단백질-단백질 상호작용을 통해 간접적으로(비고전적 경로) DNA와 상호작용할 수 있다(문헌[Welboren *et al.*, Endocrine-관련 Cancer 16: 1073-1089, 2009]). 비고전적 경로에서, ER은 SP-1, AP-1 및 NF- κ B를 포함하는 다른 전사 인자에 대한 테더링(tether)을 나타내었다. 이러한 상호작용은 세포 증식 및 분화를 조절하는 ER의 능력에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다.

[0062] ER DNA 상호작용의 2가지 유형은, 각각의 ER-ERE 착체에 의해 모집되는 전사 공동 조절자에 대한 유전자 활성화 또는 억제 의존성을 야기할 수 있다(문헌[Klinge, Steroid 65: 227-251, 2000]). 공동 조절자의 모집은 주로 2개의 단백질 상호작용 표면, 즉, AF2 및 AF1에 의해 매개된다. AF2는 ER E-도메인에 위치하고, 이의 입체구조는 리간드에 의해 직접적으로 조절된다(문헌[Brzozowski *et al.*, Nature 389: 753-758, 1997]). 완전 작용제는 공동 활성인자의 모집을 촉진하는 것으로 보이는 반면, 약한 작용제 및 길항제는 공동 억제인자의 결합을 촉진한다. AF1로의 단백질의 조절은 덜 알려졌지만 세린 인산화에 의해 조절된다(문헌[Ward and Weigel, Biofactors 35: 528-536, 2009]). 수반된 인산화 부위 중 하나(S118)는 길항제, 예컨대 타목시펜의 존재하에 ER의 전사 활성을 조절하는 것으로 보이고, 이는 유방암 치료에 중요한 역할을 한다. 완전 작용제는 특정 입체구조에서 ER을 저지하는 것으로 보이는 반면, 약한 작용제는 상이한 입체 구조 사이의 평형 상태에서 ER을 유지하여 세포-의존 방식으로 ER의 활성을 조절하기 위해 공동 조절 인자 레퍼토리에서 세포-의존 차이를 허용한다(문헌[Tamrazi *et al.*, Mol. Endocrinol. 17: 2593-2602, 2003]). ER과 DNA의 상호작용은 역동적이고, 비제한적으로, 프로테오솜에 의한 ER의 분해를 포함한다(문헌[Reid *et al.*, Mol Cell 11: 695-707, 2003]). 리간드로의 ER의 분해는 에스트로겐 민감성이고/이거나 이용가능한 항호르몬 치료에 내성이 있는 질환 또는 질환을 위한 매력적인 치료 전략을 제공한다. ER 신호는 유방, 배란 및 자궁내막의 농화를 포함하는 여성 생식 기관의 발달 및 유지에 중요하다. 또한, ER 신호는 골 질량, 지질 대사, 암 등에서 역할을 한다. 유방암의 약 70%는 ER- α (ER- α 양성)를 나타내고, 성장 및 생존을 위해 에스트로겐에 의존적이다. 다른 암, 예컨대 난소암 및 자궁내막암도 성장 및 생존을 위해 ER- α 신호에 의존적인 것으로 생각된다. ER- α 길항제인 타목시펜은 폐경기 전 및 폐경기 후 여성 둘 다에서 초기 및 진행성 ER- α 양성 유방암을 치료하기 위해 사용되었다. 스테로이드계 ER 길항제인 폴베스트란트[파슬로덱스(Faslodex: 상표), 아스트라제네카(AstraZeneca)]는 타목시펜을 사용하는 요법에도 불구하고 여성에서 진행성 유방암을 치료한다(문헌[Howell A. (2006) Endocr Relat Cancer, 13: 689-706]; US 6774122; US 7456160; US 8329680; US 8466139). 스테로이드성 및 비스테로이드성 아로마타아제 억제제는 또한 인간에서 암을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드성 및 비스테로이드성 아로마타아제 억제제는 폐경기 후 여성에서 안드로스텐다이온 및 테스토스테론으로부터 에스트로겐의 생성을 차단하고, 이로 인해 암에서 ER 의존성 성장을 차단한다. 진행성 ER 양성 유방암은 이러한 항호르몬제 이외에, 일부 경우에 여러 가지 다른 화학치료제, 예컨대, 안트라사이클린, 플라스틴, 탁산으로 치료된다. 일부 경우에, ERB-B/HER2 티로신 키나아제 수용체의 유전적 증폭을 제공하는 ER 양성 유방암은 단클론 항체 트라스투주맙허셉틴(허셉틴(등록상표), 제넨테크 인코포레이티드) 또는 소분자 판-ERB-B 억제제 라파티닙(타이케르브(등록상표), 글락소스미쓰 클라인 코포레이션)으로 치료된다. 이러한 수많은 항호르몬 요법, 화학치료 요법, 소분자 요법 및 항체-기재 표적화 요법에도 불구하고, 많은 여성은 ER- α 양성 유방 발달 진행성 전이 질환을 갖고 있고, 신규한 요법을 필요로 한다. 중요하게는, 종래 항호르몬 요법뿐만 아니라 다른 요법에서 진행되는 다수의 ER-양성 종양은, 성장 및 생존을 위해 ER- α 에 대한 의존성이 남아 있을 것으로 생각되었다. 따라서, 전이 질환 및 획득된 내성에 대한 활성을 갖는 신규한 ER- α 표적화제가 요구된다. 일 양상에서, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)인 화합물이 본원에 기재된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 SERM은 선택적인 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)이다. 일부 실시양태에서, 세포-기재 분석시, 본원에 기재된 화합물은 정상 상태 ER- α 수준에서의 감소(즉, ER 분해)를 야기하고, 에스트로겐 민감성 질환 또는 질환 및/또는 항호르몬 요법에 내성이 발달된 질환 또는 질환의 치료에 유용하다.

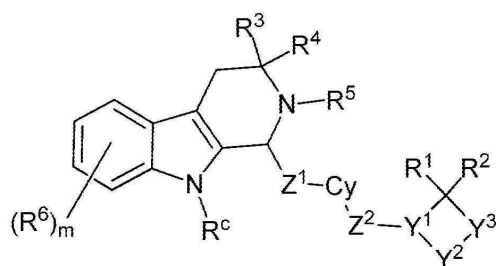
[0063] 대부분의 유방암 환자는 에스트로겐 합성(예컨대, 아로마타제 억제제; AI)을 차단하거나 경쟁력 있는 ER 결합(예컨대, 타목시펜)을 통해 에스트라다이올의 효과에 길항하는 제제로 치료된다(문헌[Puhalla S, et al Mol Oncol 2012; 6(2):222-236]). 질환의 다양한 단계에서 이러한 약제의 치료 효능이 잘 입증되어 있음에도 불구하고, 많은 ER+ 유방암이 재발하고 결국 환자가 사망한다. 최근 차세대 전체 게놈 및 표적 서열 분석 결과, 내분비 치료, 주로 아로마타제 억제제로 진행된 진행성 유방암 환자에서 종양의 20%까지 ESR1(에스트로겐 수용체 알파 유전자) 돌연변이가 확인되었다(문헌[Li S, et al. Cell Rep (2013); 4(6): 1116-1130]; [Merenbakh-Lamin K, et al. Cancer Res (2013); 73(23): 6856-6864]; [Robinson DR, et al. Nat Genet (2013); 45(12): 1446-1451]; [Toy W, et al. Nat Genet (2013); 45(12): 1439-1445]; [Jeselsohn R, et al. Clin Cancer Res (2014); 20: 1757-1767]). 이러한 리간드-결합 도메인(LBD) 돌연변이는 아포-수용체의 높은 기초 활성을 부여하여 리간드-독립적이어서 낮은 에스트라다이올의 설정에서 활성을 나타낸다. ESR1 돌연변이 종양이 있는 환자의 하위 집합을 포함하여 AI 또는 타목시펜 치료 후 진행성 질환의 설정에서 강력한 활성을 갖는 ER 신호 전달을 목표로 하는 치료법이 필요하다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물은 ESR1 유전자에서 돌연변이를 갖는 것으로 특징되는 환자에서 호르몬 내성-에스트로겐 수용체(ER) 양성 유방암을 치료하는 방법에 사용되며, 이 방법은 치료적 유효량

의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

- [0065] 일부 실시양태에서, ESR1 유전자의 돌연변이는 서열번호 2의 아미노산 6, 118, 269, 311, 341, 350, 380, 392, 394, 433, 463, 503, 534, 535, 536, 537, 538 및 555번의 위치로부터 선택된 위치에서 아미노산 치환을 갖는 ER 폴리펩티드를 생성한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이는 H6Y, S118P, R269C, T311M, S341L, A350E, E380Q, V392I, R394H, S433P, S463P, R503W, V534E, P535H, L536R, L536P, L536Q, Y537N, Y537C, Y537S, D538G 및 R555C 중에서 선택된 아미노산 치환을 갖는 ER 폴리펩티드를 생성한다. 일부 실시양태에서, 환자는 ESR1 유전자에 2개 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0066] 유방암 발생 및 진행에서 ER- α 의 중심 역할을 감안할 때, 본원에 개시된 화합물은 단독으로 또는 유방암에서 다른 중요한 경로를 조절할 수 있는 다른 제제 예를 들어 비제한적으로 IGF1R, EGFR, CDK 4/6, erB-B2 및 3, PI3K/AKT/mTOR 축, HSP90, PARP 또는 히스톤 탈아세틸라제를 표적으로 하는 것들과 조합하여 유방암의 치료에 유용하다.
- [0067] 유방암 발생 및 진행에서 ER- α 의 중심 역할을 감안할 때, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물은 단독 또는 아로마타제 억제제, 안트라사이클린, 플라틴, 질소 머스타드 알킬화제, 타산을 포함하지만 이에 한정되지 않는 유방암 치료에 사용되는 다른 약제와 조합하여 유방암의 치료에 유용하다. 유방암 치료에 사용되는 대표적인 약제는 PI3K 억제제 예컨대 타셀리닙(GDC-0032, 제넨테크 인코포레이티드), 파클리탁셀, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 사이클로포스파마이드, 에피루비신, 폴베스트란트, 레트로졸(페마라®), 노바티스 코포레이션(Novartis, Corp.)), 젠시타빈, 트라스투주맙, 페그필그라스탐, 필그라스탐, 타목시펜, 도세탁셀, 토레미펜, 비노렐빈, 카페시타빈(젤로다®, 로슈), 익사베필론뿐만 아니라 본원에 기재된 다른 것들도 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0068] ER-관련된 질환 또는 증상은 암(골 암, 유방암, 폐암, 결장직장암, 자궁내막 암, 전립선암, 난소 및 자궁암)과 관련된 ER- α 기능이상, 중추신경계(CNS) 결함(알코올중독, 편두통), 심혈관계 결함(대동맥 동맥류, 심근경색에 대한 감수성, 대동맥 밸브 경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 고혈압), 혈액 시스템 결함(심부 정맥 혈전증), 면역 및 염증 질환(그레이브스(Graves) 질환, 관절염, 다발성 경화증, 간경변), 감염에 대한 감수성(B형 간염, 만성적 간 질환), 대사성 결함(골 밀도, 당뇨병, 요도하열, 비만, 골관절염, 골감소증, 골다공증), 신경적 결함(알츠하이머병, 파킨슨병, 편두통, 현기증), 정신과 결함(신경성 식욕부진, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 치매, 주요 우울 장애, 정신병) 및 생식 결함(초경 연령, 자궁내막증, 불임)을 포함한다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서의 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개 질환 또는 증상의 치료에 사용된다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 암을 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 유방암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암 또는 자궁암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 유방암, 폐암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암 또는 자궁암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 유방암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 호르몬 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 에스트로겐 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 에스트로겐-감수성 암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 항-호르몬 치료에 내성이 있다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 항-호르몬 치료에 내성이 있는 에스트로겐-감수성 암 또는 에스트로겐 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 항-호르몬 치료에 내성이 있는 호르몬-감수성 암 또는 호르몬 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 항-호르몬 치료는 타목시펜, 폴베스트란트, 스테로이드 아로마타제 억제제 및 비-스테로이드 아로마타제 억제제로부터 선택되는 하나 이상의 약제에 의한 치료를 포함한다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 항-에스트로겐 요법 후 질환이 진행된 폐경 후 여성에서 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암을 치료하는 데 사용된다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물의 유방 또는 생식 기관의 호르몬 의존성 양성 또는 악성 질환을 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 양성 또는 악성 질환은 유방암이다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법에서 사용되는 화합물은 에스트로겐 수용체 분해효소이고; 에스트로겐 수용체 길항제이며; 최소 또는 무시할 수 있는 에스트로겐 수용체 작용제 활성을 가지거나; 또는 이들의 조합을 갖는다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물로 치료하는 방법은 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 것을 포함하는 치료 요법을 포함한다.

- [0075] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물로 치료하는 방법은 수술 전 또는 수술 후에 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물로 치료하는 방법은 포유동물에게 적어도 하나의 추가의 항암제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물이 화학요법-미접촉된 포유동물의 암을 치료하는 데 사용된다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 암의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 암을 치료하는 데 사용되며, 이때 상기 포유동물은 적어도 하나의 항암제로 암 치료를 받고 있다. 일 실시양태에서, 암은 호르몬 불응성 암이다.
- [0079] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 자궁의 질환 또는 증상의 치료 또는 예방에 사용된다. 일부 실시양태에서, 자궁의 질환 또는 증상은 평활근종, 자궁 평활근종, 자궁내막 증식증 또는 자궁 내막증이다. 일부 실시양태에서, 자궁의 질환 또는 증상은 자궁의 양성 질환 또는 증상이다. 일부 다른 실시양태에서, 자궁의 질환 또는 증상은 자궁의 비-양성 질환 또는 증상이다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 자궁 내막증의 치료에 사용된다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물의 평활근종의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 평활근종은 자궁 평활근종, 식도 평활근종, 피부 평활근종 또는 소장 평활근종이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 자궁 근종의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물의 자궁 섬유종의 치료에 사용된다.
- [0082] 본 발명의 다른 실시양태는 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물에 관한 것이다.
- [0083] 본 발명의 또 다른 실시양태는 ER-관련 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물에 관한 것이다.
- [0084] 본 발명의 또 다른 실시양태는 ER-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 본원에 개시된 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0085] 본 발명의 또 다른 실시양태는 ER-관련 질환 또는 장애의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한 본원에 개시된 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0086] **테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 화합물**
- [0087] 본 발명은 화학식 Ia-If를 비롯한 화학식 I의 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 화합물 및 이의 약학 제형을 제공하고, 이는 잠재적으로 에스트로겐 수용체 알파(ERα)로 매개되는 질환, 증상 및/또는 장애의 치료에 유용하다.
- [0088] 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 구조를 포함한다:



[0089]

[0090] 상기 식에서,

[0091] Y^1 은 CR^b 또는 N 이고;

[0092] Y^2 는 $-(CH_2)-$, $-(CH_2CH_2)-$ 또는 NR^a 이고;

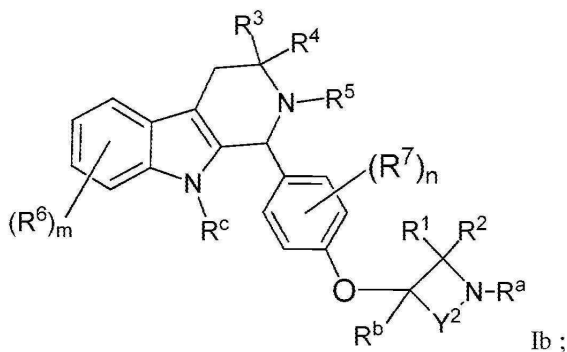
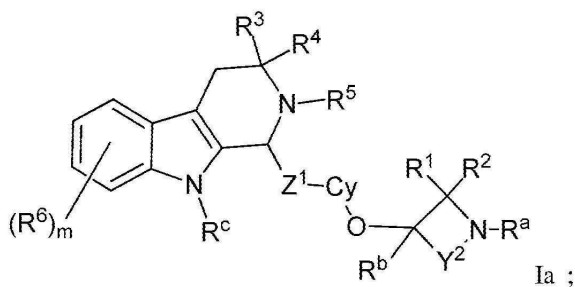
- [0093] Y^3 은 NR^a 또는 $C(R^b)_2$ 이고;
- [0094] 이때 Y^1 , Y^2 및 Y^3 중 하나는 N 또는 NR^a 이고;
- [0095] R^a 는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_8 알케닐, 프로파길, C_3-C_6 사이클로알킬 및 C_3-C_6 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 이때 이들은 임의적으로 F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 및 SO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환되고;
- [0096] R^b 는 H, $-O(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_8 알케닐, 프로파길, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬다이일})-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, C_3-C_6 사이클로알킬, 및 C_3-C_6 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 이때 이들은 임의적으로 F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 및 SO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환되고;
- [0097] R^c 는 H, C_1-C_6 알킬, 알릴 및 프로파길로부터 선택되며, 이때 이들은 임의적으로 F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 및 SO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환되고;
- [0098] Z^1 은 CR^aR^b , $C(O)$ 및 결합으로부터 선택되고;
- [0099] Cy는 C_6-C_{20} 아릴다이일, C_3-C_{12} 카보사이클릴다이일, C_2-C_{20} 헤테로사이클릴다이일 및 C_1-C_{20} 헤테로아릴다이일로부터 선택되고;
- [0100] Z^2 는 O, S, NR^a , C_1-C_6 알킬다이일, C_1-C_6 플루오로알킬다이일, $O-(C_1-C_6 \text{ 알킬다이일})$, $O-(C_1-C_6 \text{ 플루오로알킬다이일})$, $C(O)$ 및 결합으로부터 선택되고;
- [0101] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NO_2$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_3H$, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미드, 사이클로부틸, 옥세타닐, 아제티딘, 1-메틸아제티딘-3-일)옥시, N-메틸-N-옥세탄-3-일아미노, 아제티딘-1-일메틸, 벤질옥시페닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일-메타논, 피페라진-1-일, 모폴리노메틸, 모폴리노-메타논 및 모폴리노로부터 선택되고;
- [0102] R^5 는 H, C_1-C_9 알킬, C_3-C_9 사이클로알킬, C_3-C_9 헤테로사이클, C_6-C_9 아릴, C_6-C_9 헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬다이일})-(C_3-C_9 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬다이일})-(C_3-C_9 \text{ 헤테로사이클})$, $C(O)R^b$, $C(O)NR^a$, SO_2R^a 및 SO_2NR^a 로부터 선택되며, 이때 이들은 임의적으로 할로젠, CN, OR^a , $N(R^a)_2$, C_1-C_9 알킬, C_3-C_9 사이클로알킬, C_3-C_9 헤테로사이클, C_6-C_9 아릴, C_6-C_9 헤테로아릴, $C(O)R^b$, $C(O)NR^a$, SO_2R^a 및 SO_2NR^a 중 하나 이상으로 치환되고;
- [0103] R^6 은 F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NO_2$, $=O$,

-OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미드, 사이클로부틸, 옥세타닐, 아제티딘, 1-메틸아제티딘-3-일)옥시, N-메틸-N-옥세탄-3-일아미노, 아제티딘-1-일메틸, 벤질옥시페닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일-메타논, 피페라진-1-일, 모폴리노메틸, 모폴리노-메타논 및 모폴리노로부터 선택되고;

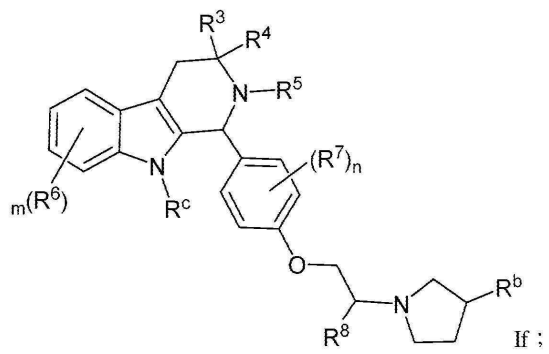
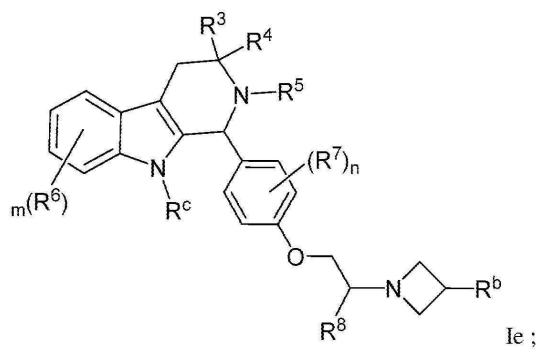
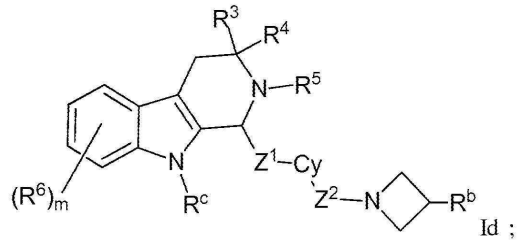
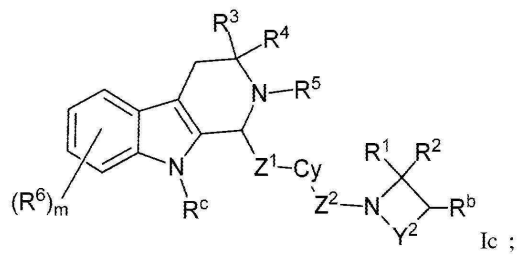
[0104] m은 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고;

[0105] 여기서, 알킬다이일, 플루오로알킬다이일, 아릴다이일, 카보사이클릴다이일, 헤테로사이클릴다이일 및 헤테로아릴다이일은 임의적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미드, 사이클로부틸, 옥세타닐, 아제티딘, 1-메틸아제티딘-3-일)옥시, N-메틸-N-옥세탄-3-일아미노, 아제티딘-1-일메틸, 벤질옥시페닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일-메타논, 피페라진-1-일, 모폴리노메틸, 모폴리노-메타논 및 모폴리노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환된다.

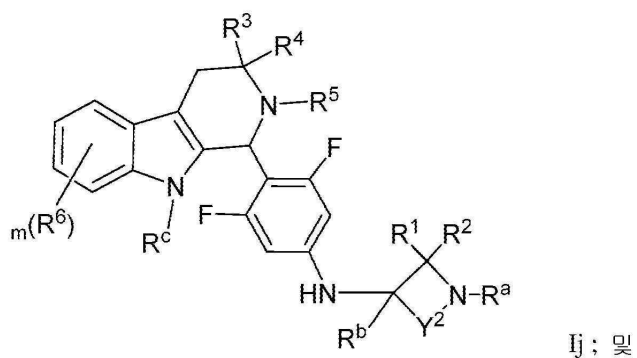
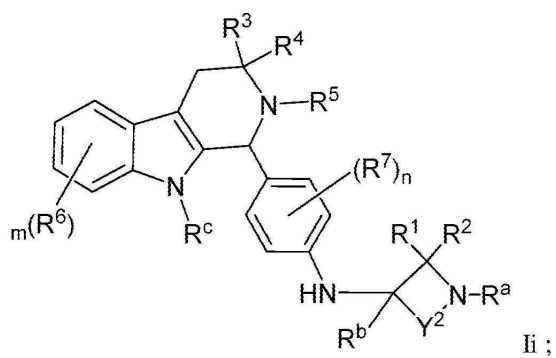
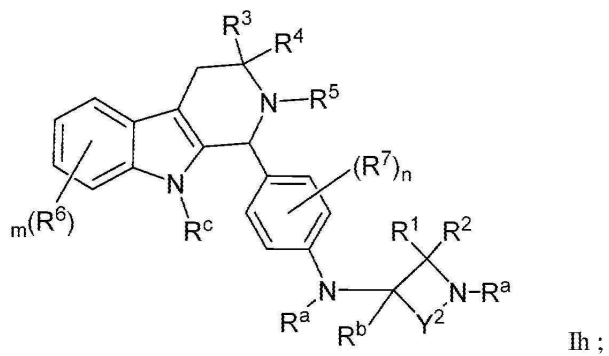
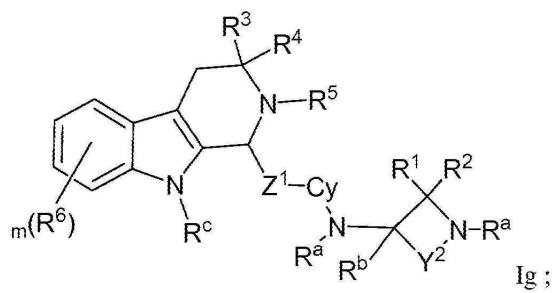
[0106] 화학식 Ia 내지 Ik의 화합물을 하기 구조를 갖는다:



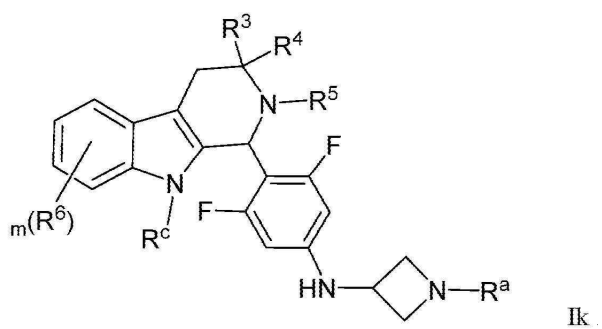
[0107]



[0108]



[0109]



[0110]

[0111]

상기 식에서,

[0112]

R^7 은 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH,

-CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미드, 옥세타닐, 아제티디닐, 1-메틸아제티딘-3-일)옥시, N-메틸-N-옥세탄-3-일아미노, 아제티딘-1-일메틸, 벤질옥시페닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일-메타논, 피페라진-1-일, 모폴리노메틸, 모폴리노-메타논 및 모폴리노이고;

[0113] n은 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고;

[0114] R⁸은 H 또는 -CH₃이다.

[0115] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 Y¹이 CR^b이고 Y³이 NR^a인 화합물을 포함한다.

[0116] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 Y¹이 N이고 Y³이 C(R^b)₂인 화합물을 포함한다.

[0117] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 Y²가 -(CH₂)-인 화합물을 포함한다.

[0118] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 Y²가 -(CH₂CH₂)-인 화합물을 포함한다.

[0119] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 R^c가 H인 화합물을 포함한다.

[0120] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 Cy가 C₆-C₂₀ 아릴다이일이고, C₆-C₂₀ 아릴다이일이 페닐다이일이고, 페닐다이일이 하나 이상의 F로 치환된 화합물을 포함한다.

[0121] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 R¹ 및 R²가 H인 화합물을 포함한다.

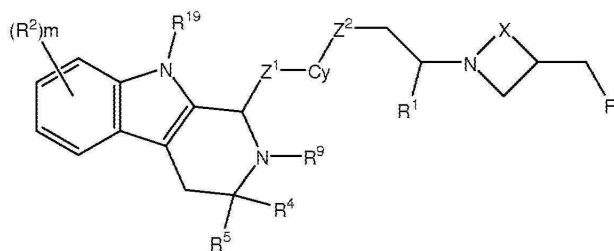
[0122] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 R³이 H이고 R⁴가 -CH₃인 화합물을 포함한다.

[0123] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 R⁵가 C₁-C₆ 플루오로알킬인 화합물을 포함한다.

[0124] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태는 m이 0인 화합물을 포함한다.

[0125] 본 발명은 또한 에스트로겐 수용체 알파(ER α)에 의해 조절되는 질환, 증상 및/또는 장애의 치료에 잠재적으로 유용한 화학식 XIa를 포함하는 화학식 XI의 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 화합물 및 그의 약학 제제를 제공한다,

[0126] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XI의 구조를 가지며, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다:

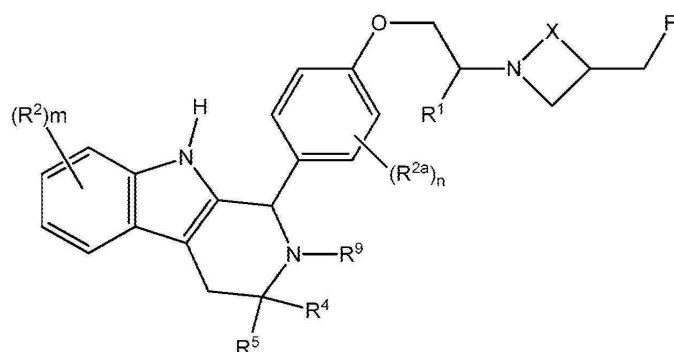


[0127] XI

[0128] 상기 식에서,

[0129] Z¹ 및 Z²는 독립적으로 선택되고 -O-, -(CH₂)-, -C(O)- 또는 결합으로부터 선택되고;

- [0130] Cy는 C₆-C₂₀ 아릴, C₃-C₁₂ 카보사이클릴, C₂-C₂₀ 헤테로사이클릴 또는 C₁-C₂₀ 헤테로아릴이고;
- [0131] X는 -(CH₂)- 또는 -(CH₂CH₂)-이고;
- [0132] R¹은 H, F, Cl, -CN, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(CF₃)OH, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CF₃, -CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ 및 -C(O)N(CH₃)₂로부터 선택되고;
- [0133] 각각의 R²는 독립적으로 할로젠, -CN, -OR¹⁰, -NR^{13,14}, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 카보사이클릴, -C₁-C₆ 알킬-OH, C₃-C₈ 카보사이클릴-OH, -OC₂-C₆ 알킬-OH, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₈ 플루오로카보사이클릴, -C(=O)OR¹², -NHC(=O)R¹¹, -C(=O)NHR¹², -SO₂R¹¹, -NHSO₂R¹¹ 및 -SO₂NHR¹²로부터 선택되고;
- [0134] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 카보사이클릴, -C₁-C₆ 알킬-OH, C₃-C₈ 카보사이클릴-OH, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₈ 플루오로카보사이클릴 및 -C(=O)OR¹²로부터 선택되고;
- [0135] R⁹는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 카보사이클릴, -C₁-C₆ 알킬-OH, C₃-C₈ 카보사이클릴-OH, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₈ 플루오로카보사이클릴, C₂-C₉ 헤테로사이클릴, C₆-C₁₀ 아릴 및 C₁-C₁₀ 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0136] R¹⁹는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 카보사이클릴, -C₁-C₆ 알킬-OH, C₃-C₈ 카보사이클릴-OH, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₈ 플루오로카보사이클릴, -C(=O)OR¹², -C(=O)NHR¹², -SO₂R¹¹, -NHSO₂R¹¹, -SO₂NHR¹², C₆-C₁₀ 아릴 및 C₁-C₁₀ 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0137] 각각의 R¹⁰은 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 플루오로알킬로부터 선택되고;
- [0138] 각각의 R¹¹은 독립적으로 C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 플루오로알킬로부터 선택되고;
- [0139] 각각의 R¹²는 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 플루오로알킬로부터 선택되고;
- [0140] 각각의 R¹³ 및 각각의 R¹⁴는 독립적으로 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택되고;
- [0141] m은 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 화학식 XI의 화합물은 하기 화학식 XIa의 구조를 갖는다:



XIa

- [0143] 상기 식에서,
- [0144] R^{2a}는 독립적으로 H 또는 F이고, n은 0, 1 또는 2이고, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H 또는 메틸이다.
- [0146] 일부 실시양태에서 Z¹이 결합인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Z¹이 -O-인 화학식 (XI)의 화합물

이다. 일부 실시양태에서 Z^1 이 $-(CH_2)-$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Z^1 이 $-C(O)-$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Z^2 이 결합인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Z^2 가 $-O-$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Z^2 가 $-(CH_2)-$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Z^2 가 $-C(O)-$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 C_6-C_{20} 아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 페닐인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 C_3-C_{12} 카보사이클릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 사이클로헥실인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 C_2-C_{20} 헤테로사이클릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 피라지닐인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 피페리딘인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 C_1-C_{20} 헤테로아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 티아졸릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 옥사졸릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Cy가 피리딘인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 R^1 이 H인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 R^1 이 $-CH_3$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 X가 $-(CH_2)-$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 X가 $-(CH_2)-$ 이고 R^1 이 H인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 X가 $-(CH_2CH_2)-$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 X가 $-(CH_2CH_2)-$ 이고 R^1 이 H인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 X가 $-(CH_2CH_2)-$ 이고 R^1 이 $-CH_3$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[0147] 일부 실시양태에서 Z^1 이 결합이고, Z^2 가 $-O-$ 이고, Cy가 페닐이고, X가 $-(CH_2)-$ 이고, R^1 이 H인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Z^1 이 결합이고, Z^2 가 $-O-$ 이고, Cy가 페닐이고, X가 $-(CH_2CH_2)-$ 이고, R^1 이 H인 화학식 (XI)의 화합물이다. 일부 실시양태에서 Z^1 이 결합이고, Z^2 가 $-O-$ 이고, Cy가 페닐이고, X가 $-(CH_2CH_2)-$ 이고, R^1 이 $-CH_3$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[0148] 생물학적 평가

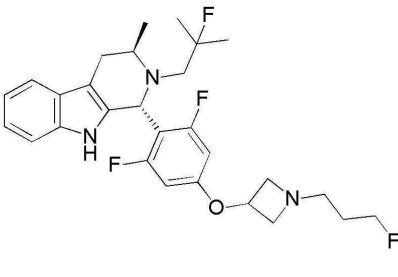
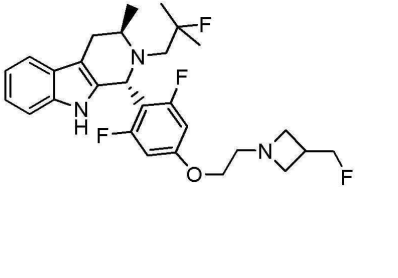
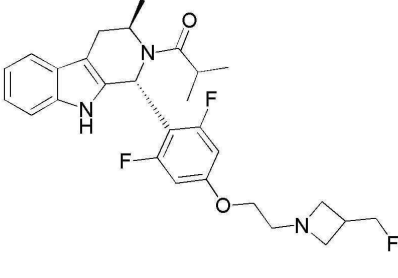
[0149] 효소 활성(또는 다른 생물학적 활성)의 억제제로서의 화학식 I의 화합물의 상대적 효능은 각각의 화합물이 미리 정의된 범위로 활성을 억제하는 농도를 결정한 다음 그 결과를 비교함으로써 확립될 수 있다. 전형적으로, 바람직한 결정은 생화학적 분석에서 활성의 50%를 억제하는 농도, 즉 50% 억제 농도 또는 " IC_{50} "이다. IC_{50} 값의 결정은 당업계에 공지된 통상의 기술을 사용하여 달성될 수 있다. 일반적으로, IC_{50} 은 연구중인 억제제 농도의 범위 내에서 주어진 효소의 활성을 측정함으로써 결정될 수 있다. 효소 활성의 실험적으로 얻어진 값을 사용된 억제제 농도에 대해 플롯한다. (임의의 억제제가 없는 경우의 활성과 비교하여) 50% 효소 활성을 나타내는 억제제의 농도는 IC_{50} 값으로 취한다. 유사하게, 다른 억제 농도는 활성의 적절한 결정을 통해 정의될 수 있다. 예를 들어, 일부 환경에서는 90% 억제 농도, 즉 IC_{90} 등을 확립하는 것이 바람직할 수 있다.

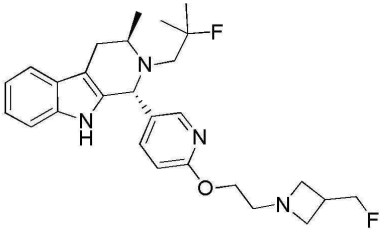
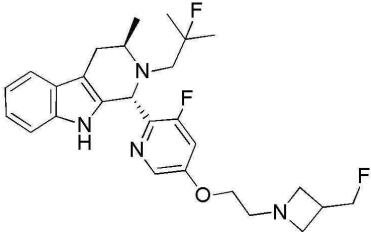
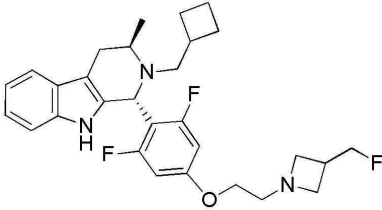
[0150] 화학식 I의 화합물의 세포 증식, 세포독성 및 세포 생존능은 셀타이터-글로(CellTiter-Glo®) 발광 세포 생존능 분석(프로메가 코포레이션(Promega Corp.))에 의해 측정될 수 있다. 셀타이터-글로 발광 세포 생존능 분석은 대사 활성 세포의 지표인 ATP의 정량을 기초로 배양중인 생존 세포 수를 결정하는 균질한 방법이다. 셀타이터-글로 분석은 다중-웰 형식과 함께 사용하도록 설계되어 자동화된 고효율 스크리닝(HTS), 세포 증식 및 세포 독성 분석에 이상적이다. 균질 분석 절차에는 단일 시약(셀타이터-글로 시약)을 혈청-보충 배지에서 배양한 세포에 직접 첨가하는 것이 포함된다. 세포 세척, 배지 제거 및 여러 피펫팅 단계가 필요하지 않다. 시스템은 시약을 첨가하고 혼합한 후 10분 안에 384-웰 포맷에서 15 세포/웰 정도를 검출한다.

[0151] 표 1 및 2의 모든 예시적인 화학식 I의 화합물을 제조하고 모(parent) 이온의 검출과 함께 LCMS $[M+H]^+$ (액체 크로마토그래피 질량 분광법)로 특성화하였다. 표 1 및 2의 모든 예시적인 화학식 I의 화합물을 실시예 901 내지 907의 분석, 프로토콜 및 절차에 따라 ER α (에스트로겐 수용체 알파)에 대한 결합 및 생물학적 활성에 대해 시험하였다. 표 1의 ER-알파 MCF7 HCS $S_{inf}(\%)$ 값은 실시예 901의 유방암 세포 ER α 고 함량 형광 이미징 분해 분

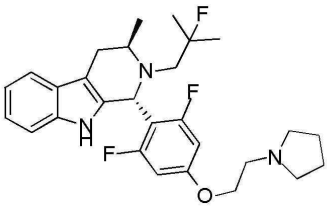
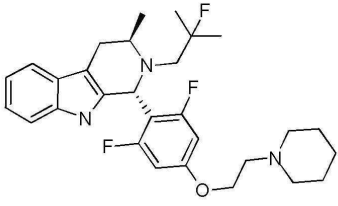
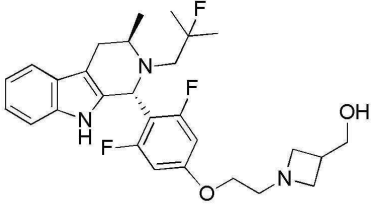
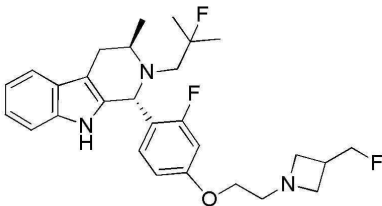
석법에 의해 측정되었다. 표 1 및 2의 ER-알파 MCF7 HCS EC₅₀(μ M) 값은 실시예 902 및 903에 기재된 시험관내 세포 증식 분석에 의해 측정되었다. 실시예 906 및 907의 랫트 자궁 습식 중량 분석법은 천연 ER 리간드 에스트라다이올, 즉 길항제 모드와 경쟁하면서 ER 반응 조직(미성숙 랫트 자궁)에서 화합물 길항제 활성의 신속한 결정을 가능하게 한다(문헌[Ashby, J.; et al (1997) Regulatory toxicology and pharmacology : RTP, 25 (3):226-31]). 표 1 및 2의 예시적인 화학식 I의 화합물은 하기 구조, 상응하는 명칭(캠바이오드로(ChemBioDraw), 버전 12.0.2, 캠브리즈소프트 코퍼레이션(CambridgeSoft Corp.), 메사추세츠주 캠브리지 소재) 및 생물학적 활성을 갖는다. 하나 이상의 명칭이 화학식 I의 화합물 또는 중간체와 관련되는 경우, 그 화학 구조는 화합물을 정의한다.

표 1

번호	구조	명칭	ER-알파 MCF7 HCS EC ₅₀ (μ M)	ER-알파 MCF7 HCS S _{inf} (%)
101		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000049	-100
102		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000014	-98.9%
103		1-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)-2-메틸프로판-1-온	0.00011	-91.8%

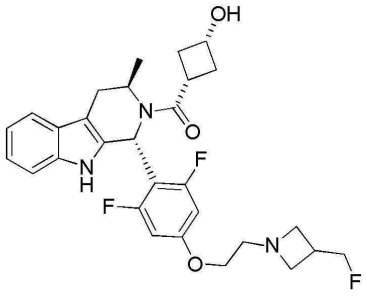
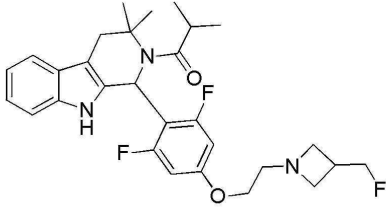
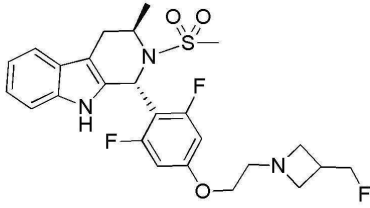
111		(1R,3R)-2-(2- 플루오로-2- 메틸프로필)-1-(6-(2- (3- (플루오로메틸)아제티 딘-1- 일)에톡시)피리딘-3- 일)-3-메틸-2,3,4,9- 테트라하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌	0.000898	-96.8
112		(1S,3R)-2-(2- 플루오로-2- 메틸프로필)-1-(3- 플루오로-5-(2-(3- (플루오로메틸)아제티 딘-1- 일)에톡시)피리딘-2- 일)-3-메틸-2,3,4,9- 테트라하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌	0.000092	-93.9
113		(1R,3R)-2- (사이클로부틸메틸)- 1-(2,6-다이플루오로- 4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티 딘-1- 일)에톡시)페닐)-3- 메틸-2,3,4,9- 테트라하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌	0.00618	-94.8

[0156]

117		(1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2- (피롤리딘-1- 일)에톡시)페닐)-2- (2-플루오로-2- 메틸프로필)-3-메틸- 2,3,4,9- 테트라하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌	0.000171	-71.7
118		(1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2- (피롤리딘-1- 일)에톡시)페닐)-2- (2-플루오로-2- 메틸프로필)-3-메틸- 2,3,4,9- 테트라하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌	0,000488	-72.2
119		(1-(2-(3,5- 다이플루오로-4- ((1R,3R)-2-(2- 플루오로-2- 메틸프로필)-3-메틸- 2,3,4,9- 테트라하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌-1- 일)페녹시)에틸)아제 티딘-3-일)메탄올	0.00198	-71.3
120		(1R,3R)-2-(2- 플루오로-2- 메틸프로필)-1-(2- 플루오로-4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티 딘-1- 일)에톡시)페닐)-3- 메틸-2,3,4,9- 테트라하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌	0.000056 2	-96.3

[0158]

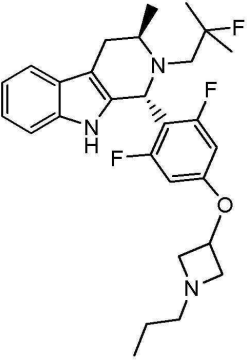
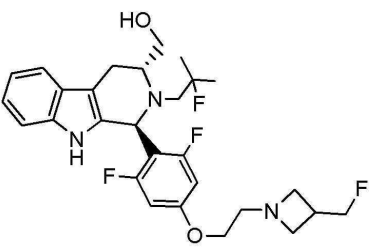
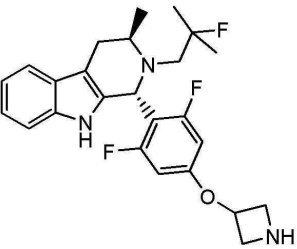
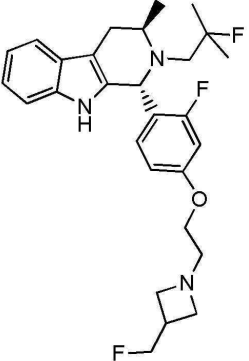
121		1-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)에타논	0.008	-91
122		1-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판-1-온	0.0014	-97.8
123		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)-2-메틸프로판-1-올	0.00104	-96.1

124		((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2- (3- (플루오로메틸)아제티 딘-1- 일)에톡시)페닐)-3- 메틸-3,4- 다이하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌- 2(9H)-일)((1s,3S)-3- 하이드록시사이클로부 틸)메타논	0.135	-75
125		1-(1-(2,6- 다이플루오로-4-(2- (3- (플루오로메틸)아제티 딘-1- 일)에톡시)페닐)-3,3- 다이메틸-3,4- 다이하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌- 2(9H)-일)-2- 메틸프로판-1-온	0.0744	-90
126		(1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2- (3- (플루오로메틸)아제티 딘-1- 일)에톡시)페닐)-3- 메틸-2-(메틸설포닐)- 2,3,4,9- 테트라하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌	0.000469	-94.4

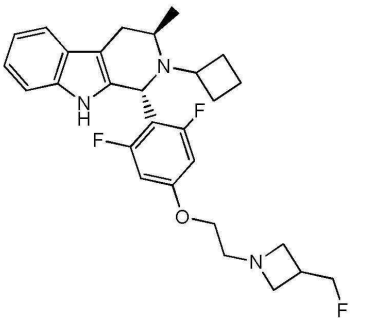
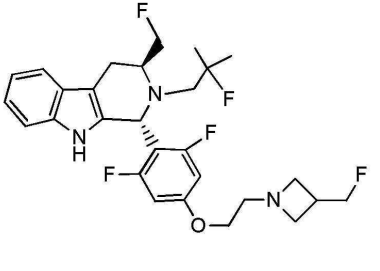
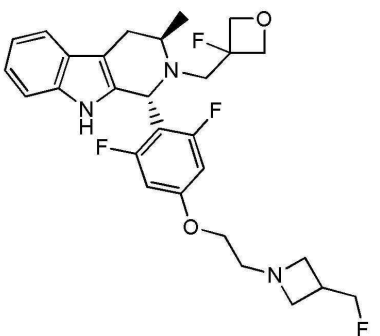
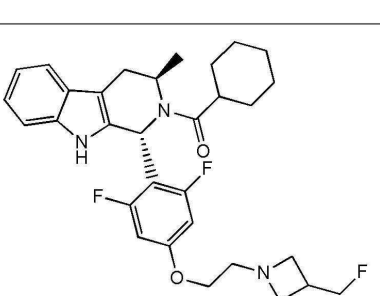
[0160]

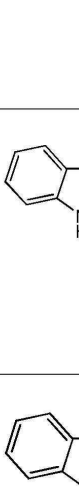


[0162]

- 39 -

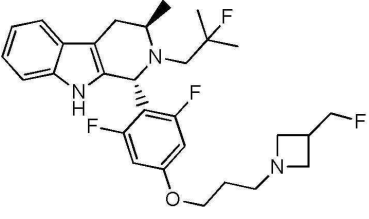
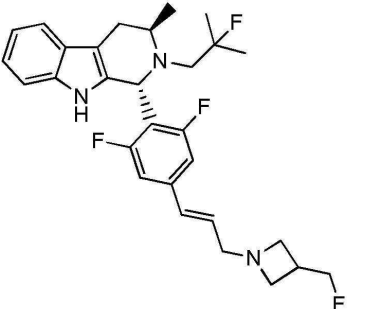
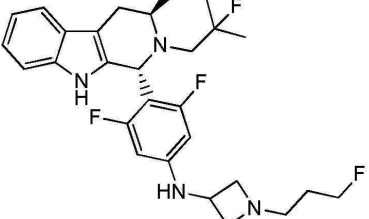
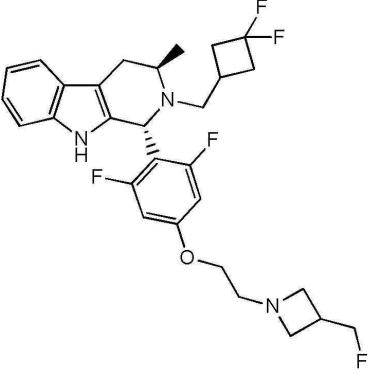
130		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(1-프로필아제티딘-3-일)옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.0000504	486.3
131		((1S,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-3-일)메탄올	0.000146	520.3
132		(1R,3R)-1-[4-(아제티딘-3-일옥시)-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.00031	444.2
133		(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(2-플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.0000562	486.3

[0163]

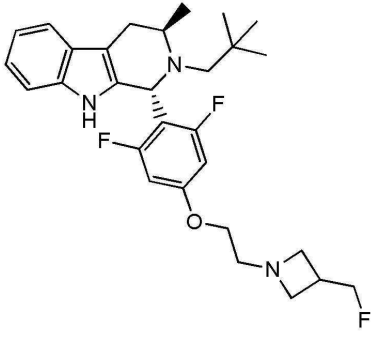
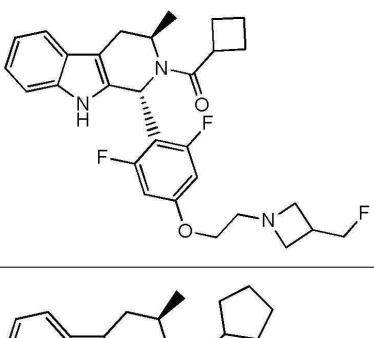
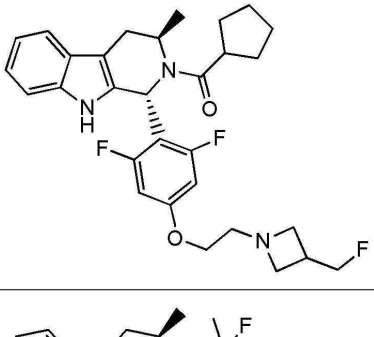
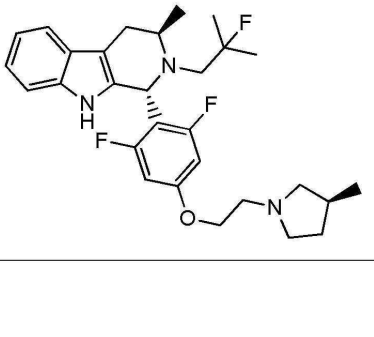
134		(1R,3R)-2-사이클로부틸-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000542	484.3
135		(1R,3S)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-(플루오로메틸)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.0000973	522.3
136		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-2-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메틸]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000114	518.3
137		사이클로헥실((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)메탄논	0.028	540.4

138		1-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2,2-다이메틸-프로판-1-온	0.000491	514.2
139		사이클로프로필((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)메탄논	0.00248	498.2
140		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-(3-메틸아제티딘-1-일)에톡시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.00013	486.4
141		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000151	500.2
142		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[(2S)-2-피롤리딘-1-일프로폭시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000090	500.3

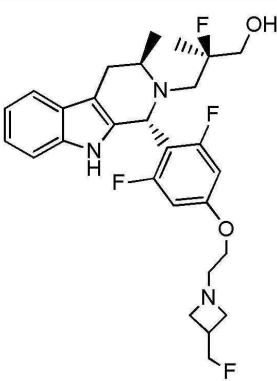
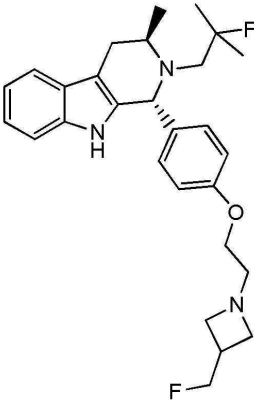
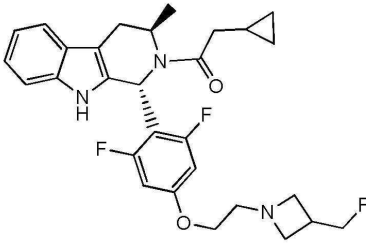
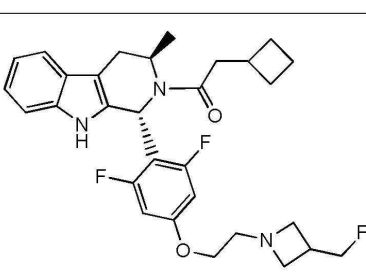
[0165]

143		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[3-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]프로폭시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000078	518.4
144		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[(E)-3-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]프로프-1-에닐]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000144	500.1
145		N-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.000096	503.3
146		(1R,3R)-2-[(3,3-다이플루오로사이클로부틸)메틸]-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.01	534.3

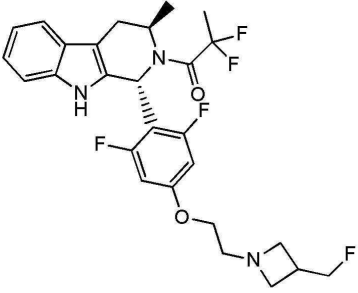
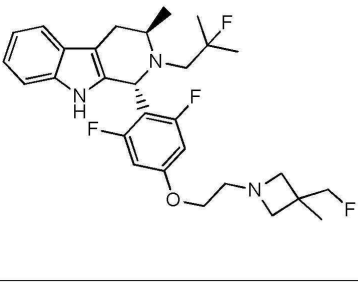
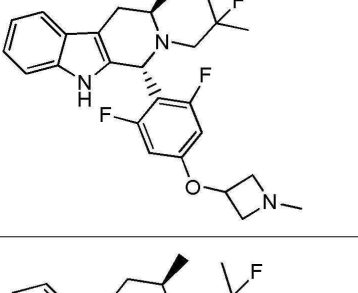
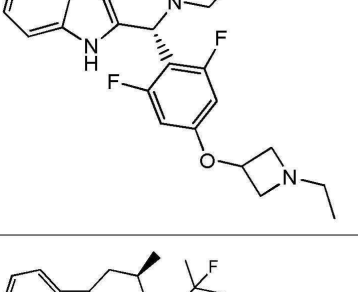
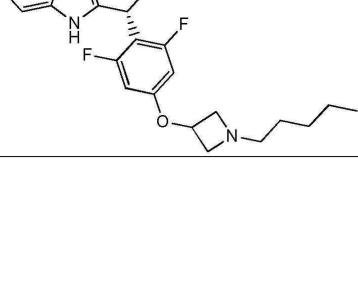
[0166]

147		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-2-(2,2-다이메틸프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000698	500.3
148		사이클로부틸-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]메탄	0.00147	512.3
149		사이클로펜틸-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]메탄	0.00216	526.4
150		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[(3S)-3-메틸피롤리딘-1-일]에톡시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000483	500.2

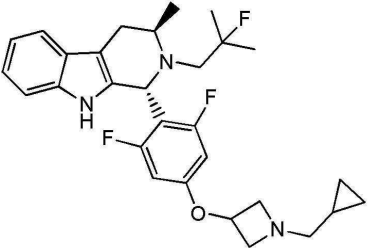
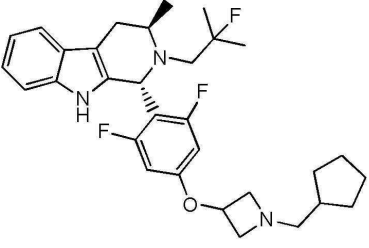
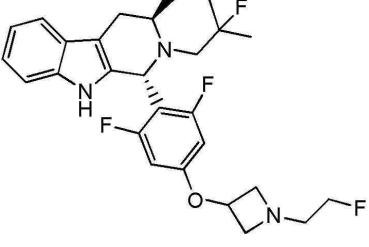
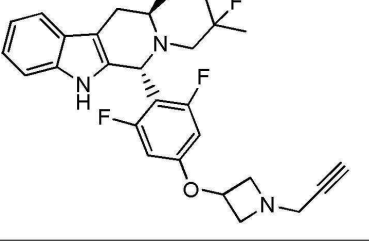
[0167]

155		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2-플루오로-2-메틸-프로판-1-올	0.000079 9	520.3
156		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000335	468.3
157		2-사이클로프로필-1-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]에탄논	0.005	512.4
158		2-사이클로부틸-1-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]에타논	0.01	526.4

[0169]

159		1-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2,2-다이플루오로-프로판-1-온	0.000147	522.3
160		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)-아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000285	518.4
161		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(1-메틸아제티딘-3-일)옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.0000413	458.3
162		(1R,3R)-1-[4-(1-에틸아제티딘-3-일)옥시-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.0000528	472.2
163		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(1-펜틸아제티딘-3-일)옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000457	513.9

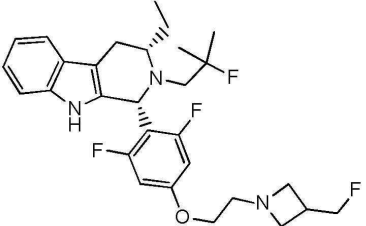
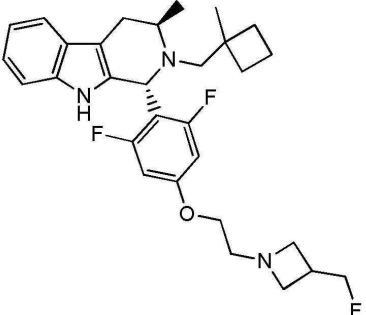
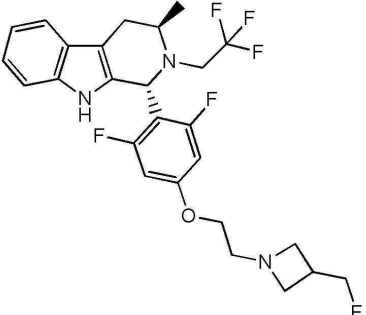
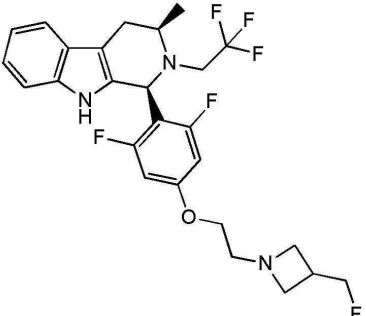
[0170]

		b)인돌		
164		(1R,3R)-1-[4-[1-((사이클로프로필메틸)아제 티딘-3-일]옥시-2,6- 다이플루오로-페닐]-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000216	498.4
165		(1R,3R)-1-[4-[1-((사이클로펜틸메틸)아제 티딘-3-일]옥시-2,6- 다이플루오로-페닐]-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.002	526.5
166		(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[1-(2- 플루오로에틸)아제티딘-3- 일]옥시-페닐]-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000175	490.4
167		(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-(1-프로프- 2-이닐아제티딘-3-일)옥시- 페닐]-2-(2-플루오로-2- 메틸-프로필)-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000083	482.3

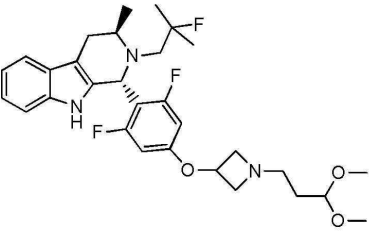
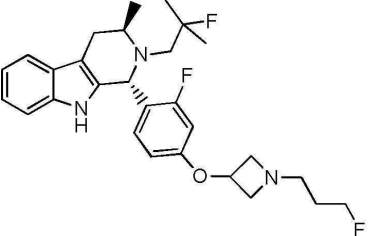
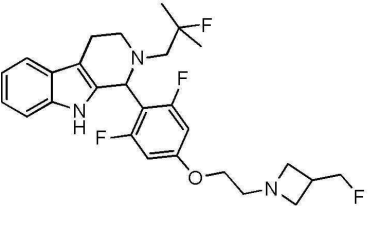
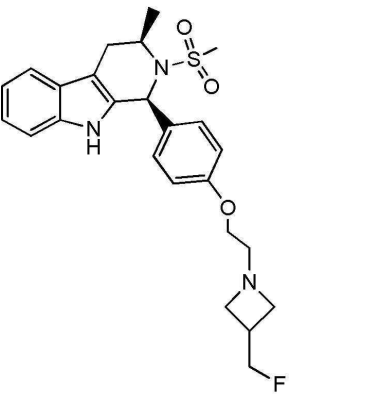
[0171]

168		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(1-이소프로필아제티딘-3-일)옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000122	486.4
169		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(1-이소부틸아제티딘-3-일)옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000409	400.3
170		tert-부틸 3-[3,5-다이플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페녹시]아제티딘-1-카복실레이트	0.001	544.3
171		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-에틸-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000471	518.3

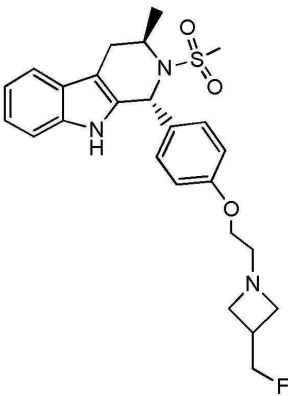
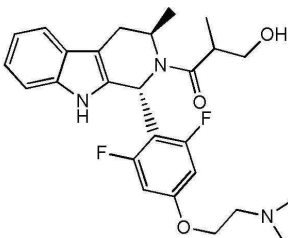
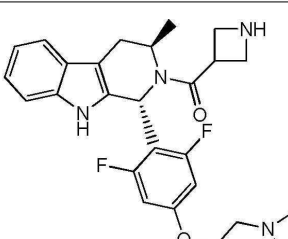
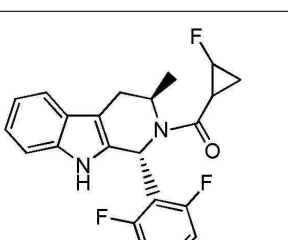
[0172]

172		(1R,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-에틸-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.017	518.3
173		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-[(1-메틸사이클로부틸)메틸]-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.001	512.3
174		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000285	512.2
175		(1S,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.014	512.2

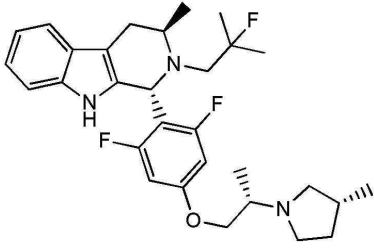
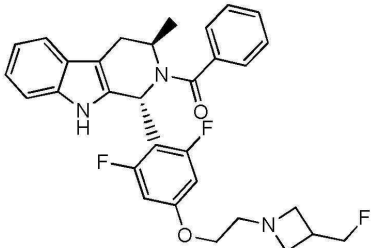
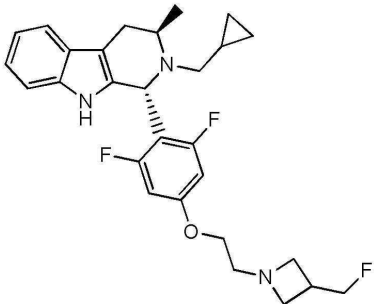
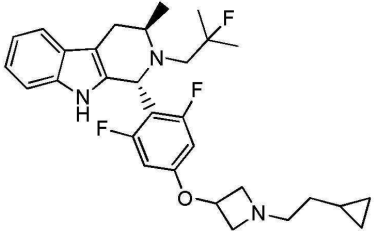
[0173]

176		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-다이메톡시프로필)아제티딘-3-일]옥시-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000031	546.3
177		(1R,3R)-1-[2-플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000164	486.3
178		1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.0005	490.2
179		(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.013	472.2

[0174]

180		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2-(메틸설포닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000222	472.2
181		1-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)-3-하이드록시-2-메틸프로판-1-온	0.004	516.2
182		아세트딘-3-일-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]메탄논	>0.1	513.3
183		((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)(2-플루오로사이클로프로필)메탄논	0.004	516.3

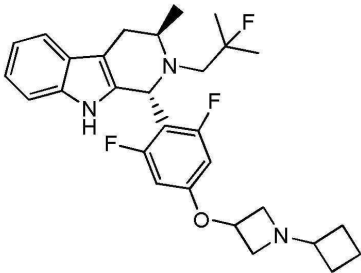
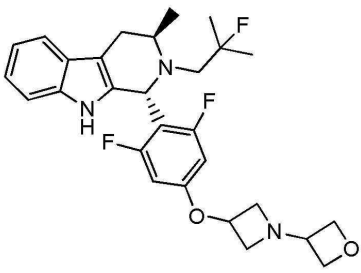
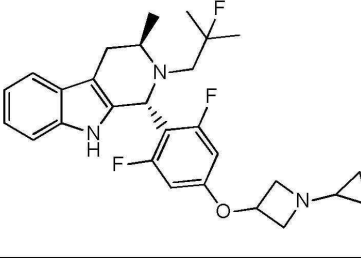
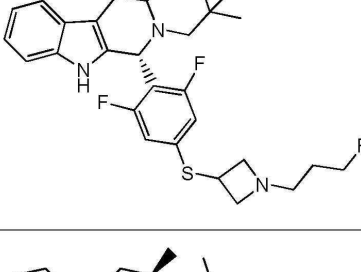
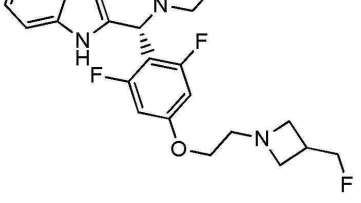
[0175]

184		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[(2S)-2-[(3R)-3-메틸피롤리딘-1-일]프로폭시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000494	514.4
185		[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-페닐-메탄올	0.014	534.2
186		(1R,3R)-2-(사이클로프로필메틸)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.002	484.4
187		(1R,3R)-1-[4-[1-(2-사이클로프로필에틸)아제티딘-3-일]옥시-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.001	512.4

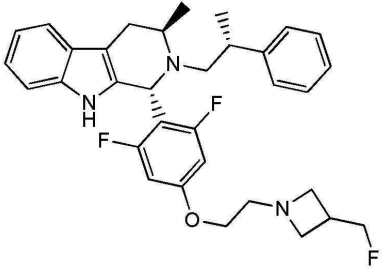
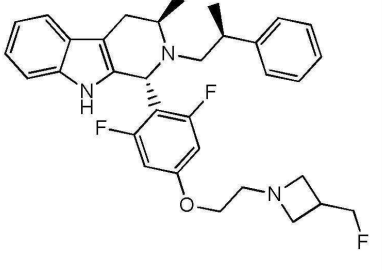
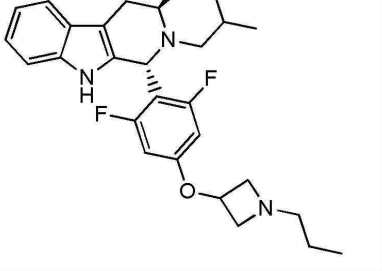
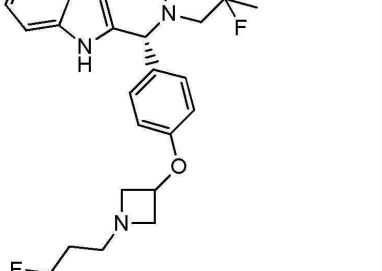
[0176]

188		(1R,3R)-1-[4-(1-알릴아제티딘-3-일)옥시-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000128	484.3
189		(1R,3R)-1-[4-[1-(사이클로부틸메틸)아제티딘-3-일]옥시-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.001	512.3
190		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(1-이소펜틸아제티딘-3-일)옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.002	514.3
191		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(2-메틸부틸)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000267	514.3
192		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(펜탄-2-일)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.001	514.3

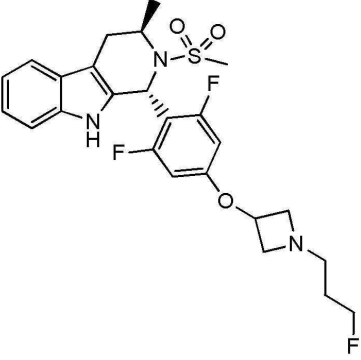
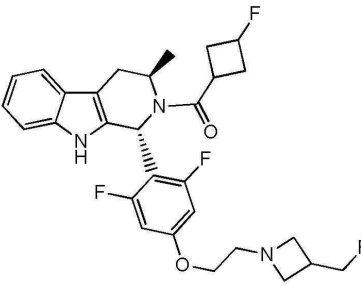
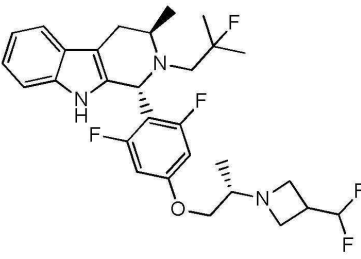
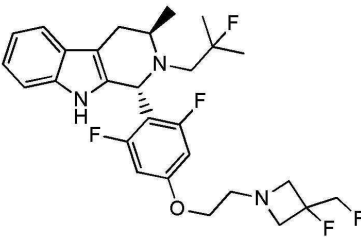
[0177]

193		(1R,3R)-1-[4-(1-사이클로부틸아제티딘-3-일)옥시-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000484	498.3
194		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000077	500.2
195		(1R,3R)-1-[4-(1-사이클로프로필아제티딘-3-일)옥시-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000165	484.3
196		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]설펜-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000271	520.3
197		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-2-이소부틸-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.001	486.2

[0178]

198		(1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일)에톡시)페닐)-3-메틸-2- (R)-2-페닐프로필)- 2,3,4,9-테트라하이드로- 1H-피리도[3,4-b]인돌	0.002	548.1
199		(1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일)에톡시)페닐)-3-메틸-2- (S)-2-페닐프로필)- 2,3,4,9-테트라하이드로- 1H-피리도[3,4-b]인돌	0.00232	548.3
200		(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-(1- 프로필아제티딘-3-일)옥시- 페닐]-2-이소부틸-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000408	468.3
201		(1R,3R)-2-(2-플루오로-2- 메틸-프로필)-1-[4-[1-(3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-일]옥시페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000315	

[0179]

202		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아세트아미도-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.0001	508.2
203		[1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트아미도-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-(3-플루오로사이클로부틸)메탄올	0.004	530.4
204		(1R,3R)-1-[4-[(2S)-2-[3-(다이플루오로메틸)아세트아미도-1-일]프로폭시]-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000371	536.4
205		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-플루오로-3-(플루오로메틸)아세트아미도-1-일]에톡시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000375	522.1

[0180]

210		(1R,3R)-1-[2-클로로-4-[2- [3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.0001	503.2
211		(1R,3R)-1-[2-클로로-4-[1- (3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-일]옥시-페닐]-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.0002	503.2
212		1-((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일)에톡시)페닐)-3-메틸- 3,4-다이하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌-2(9H)- 일)-3-하이드록시부탄-1-온	0.001	538.2
213		[(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[2-[3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-2-일]-(옥세탄-3- 일)메탄논	0.004	514.2

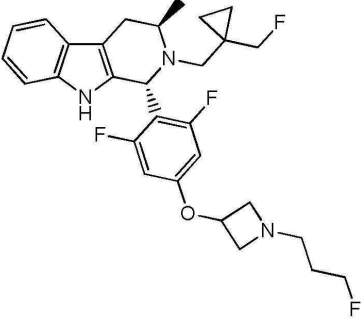
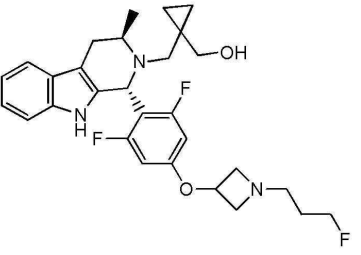
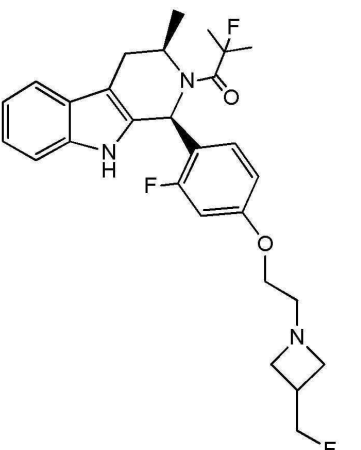
[0182]

214		[(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[2-[3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-2-일]-(티에탄-3- 일)메타논	0.004	530.2
215		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시)페닐)-3-메틸- 1,3,4,9-테트라하이드로- 2H-피리도[3,4-b]인돌-2- 일)-3-플루오로-2- 메틸프로판-1-온	0.000335	518.3
216		(1R,3R)-2- (사이클로펜틸메틸)-1- [2,6-다이플루오로-4-[2- [3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.001	512.4
217		(1R,3R)-1-[4-[1-[(4,4- 다이플루오로사이클로헥실) 메틸]아제티딘-3-일]옥시- 2,6-다이플루오로-페닐]-2- (2-플루오로-2-메틸- 프로필)-3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.002	576.3
218		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시)페닐)-3-메틸- 1,3,4,9-테트라하이드로- 2H-피리도[3,4-b]인돌-2- 일)-3-플루오로-2- 메틸프로판-1-온	0.000402	518.3

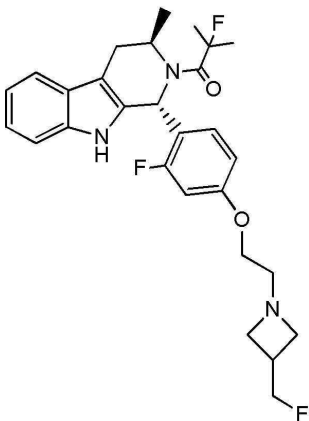
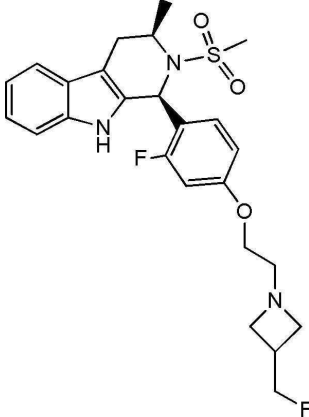
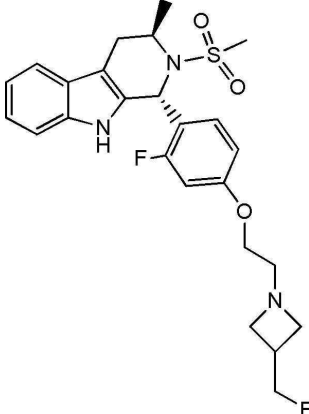
[0183]

219		((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일)에톡시)페닐)-3-메틸- 1,3,4,9-테트라하이드로- 2H-피리도[3,4-b]인돌-2- 일)(옥세탄-2-일)메타논	0.035	514.2
220		(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일)에톡시]페닐]-3-메틸- 2,3,4,9-테트라하이드로- 1H-피리도[3,4-b]인돌	0.007	430.2
221		2-플루오로-1-[(1R,3R)-1- [4-[2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일)에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-2-일]-2-메틸- 프로판-1-온	0.18	482.3
222		1-[(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[1-(3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-일]옥시-페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-2-일]-2-플루오로- 2-메틸-프로판-1-온	0.0004	518.2

[0184]

227		(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[1-(3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-일]옥시-페닐]-2-[[1- (플루오로메틸)사이클로프로 로필]메틸]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.00017	516.1
228		[1-[[1-(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[1-(3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-일]옥시-페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-2- 일]메틸]사이클로프로필]메 탄올	0.001	514.2
229		2-플루오로-1-[(1S,3R)-1- [2-플루오로-4-[2-[3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-2-일]-2-메틸- 프로판-1-온	0.025	500.2

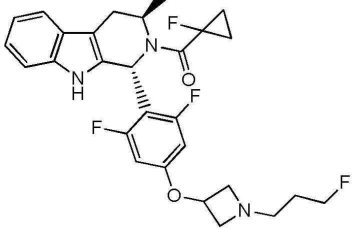
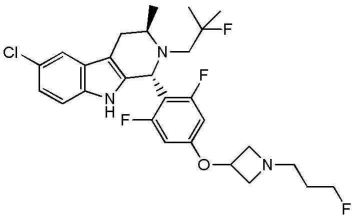
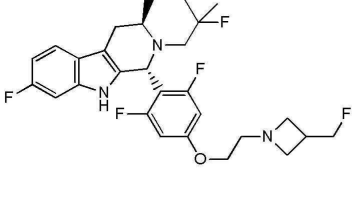
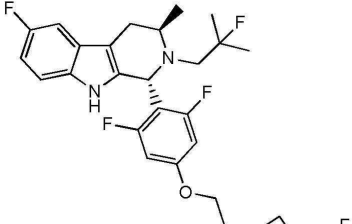
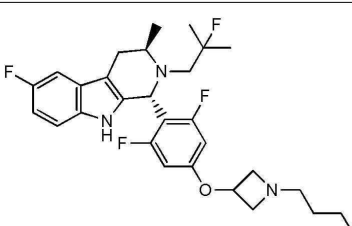
[0186]

230		2-플루오로-1-[(1R,3R)-1-[2-플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1-온	0.000068	500.2
231		(1S,3R)-1-[2-플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.024	490.2
232		(1R,3R)-1-[2-플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000192	490.2

[0187]

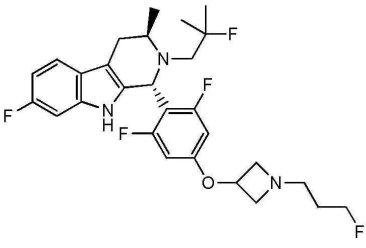
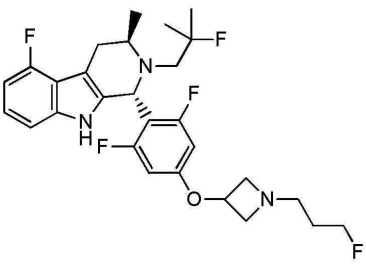
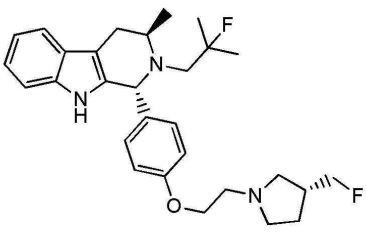
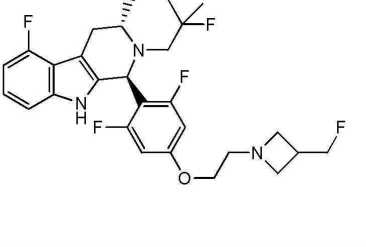
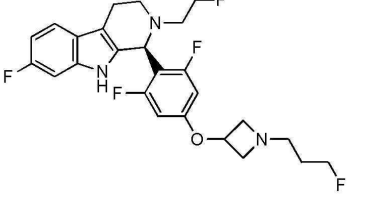
233		3-((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-((1-(3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-일)옥시)페닐)-3-메틸- 1,3,4,9-테트라하이드로- 2H-피리도[3,4-b]인돌-2- 일)-2-플루오로-2- 메틸프로판-1-올	0.000133	520.3
234		3-((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-((1-(3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-일)옥시)페닐)-3-메틸- 1,3,4,9-테트라하이드로- 2H-피리도[3,4-b]인돌-2- 일)-2-플루오로-2- 메틸프로판-1-올	0.00018	520.3
235		2-플루오로-1-[(1S,3R)-1- [4-[2-[3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-2-일]-2-메틸- 프로판-1-온	0.024	482.3
236		(1R)-1-[2,6-다이플루오로- 4-[2-[3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000182	490.2
237		(1S)-1-[2,6-다이플루오로- 4-[2-[3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.046	490.2

[0188]

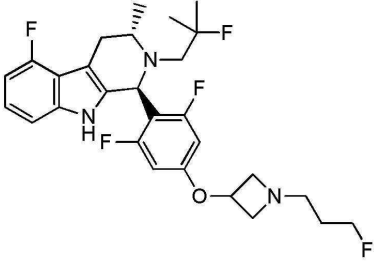
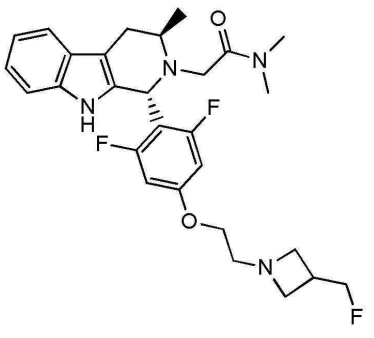
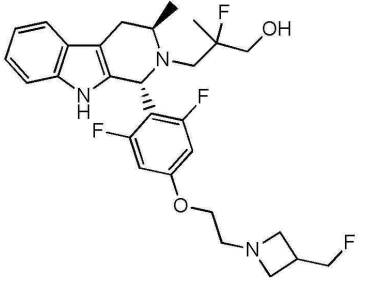
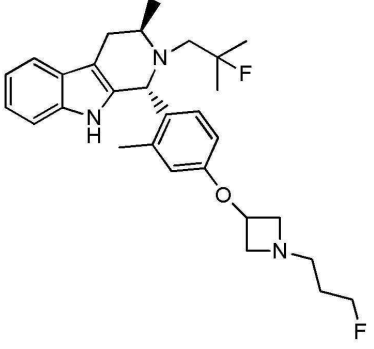
		b)인돌		
238		[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-(1-플루오로사이클로프로필)메탄올	0.000244	516.1
239		(1R,3R)-6-클로로-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.00156	538.1
240		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-7-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000261	522.2
241		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000381	522.3
242		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.00542	522.3

[0189]

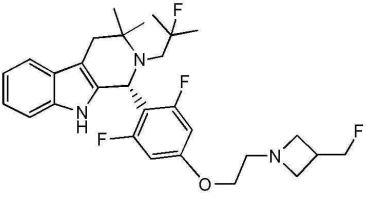
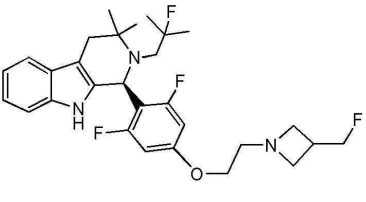
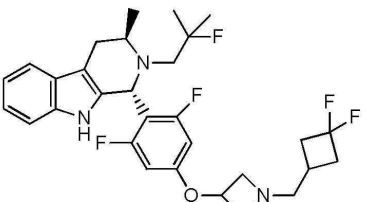
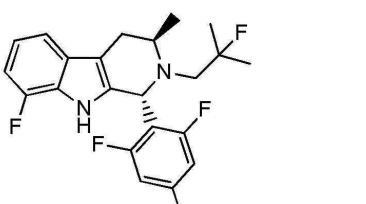
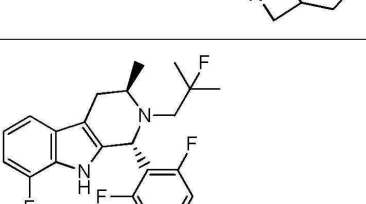
243		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)메틸)사이클로프로필)메탄올	0.002	514.2
244		(1S,3S)-6-클로로-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.063	538.1
245		(1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.035	522.3
246		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000358	536.1
247		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-5-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.00434	522.2

248		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-7-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000518	522.2
249		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-5-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000511	522.2
250		(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-1-[4-[2-[(3R)-3-(플루오로메틸)피롤리딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000275	482.2
251		(1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-5-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.021	522.2
252		(1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-7-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.05	522.3

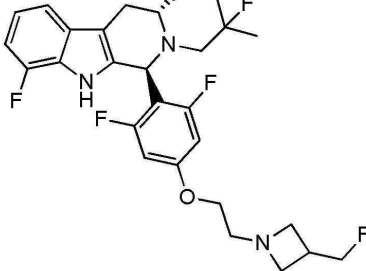
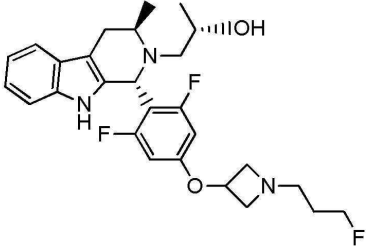
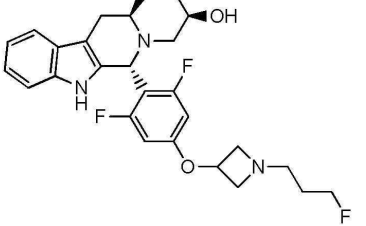
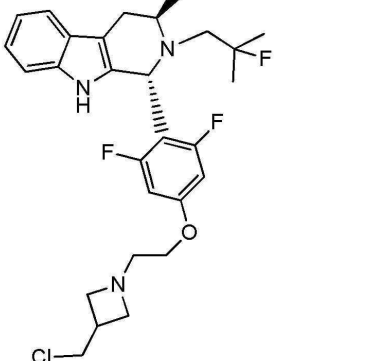
[0191]

253		(1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-5-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.035	522.2
254		2-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-N,N-다이메틸-아세트아미드	0.04	515.2
255		3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.000010	520.2
256		(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-1-[4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-2-메틸-페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.00169	

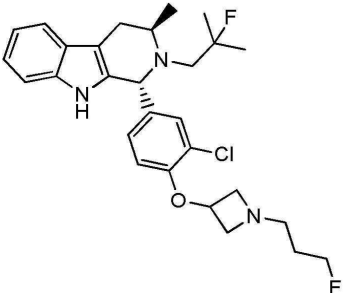
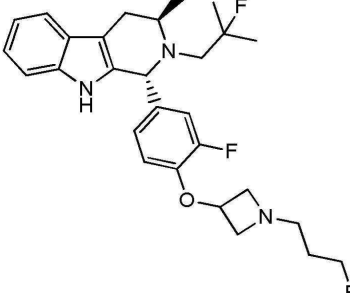
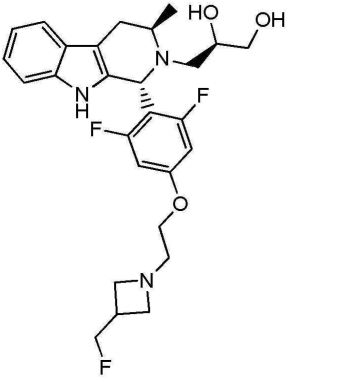
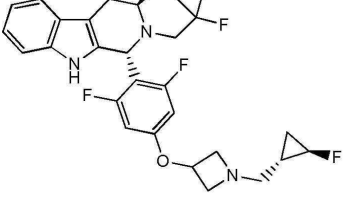
[0192]

257		(1R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3,3-다이메틸-4,9-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.00109	518.3
258		(S)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3,3-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.031	518.3
259		(1R,3R)-1-[4-[1-[(3,3-다이플루오로사이클로부틸)메틸]아세트딘-3-일]옥시-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000444	538.3
260		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-8-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000881	522.3
261		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아세트딘-3-일)옥시)페닐)-8-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.00028	522.3

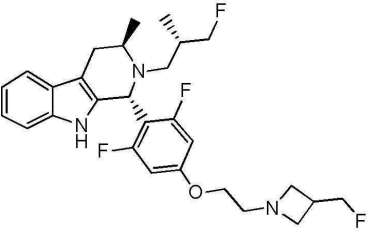
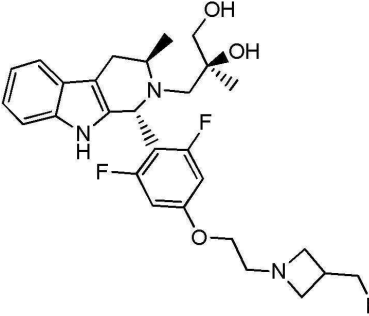
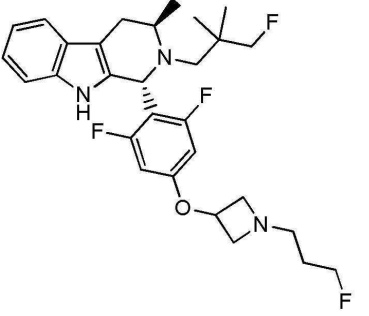
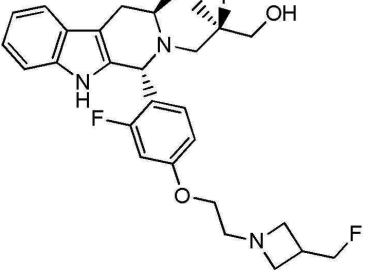
[0193]

262		(1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-8-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.026	522.3
263		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)프로판-2-올	0.000359	488.3
264		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)프로판-2-올	0.000969	488.3
265		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(클로로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.0017	521.2

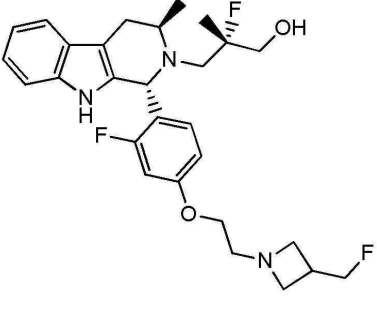
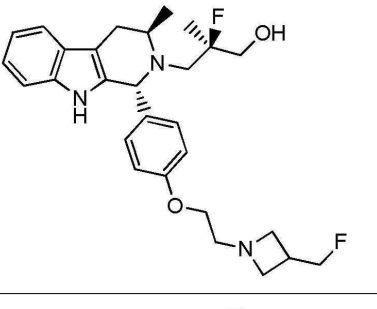
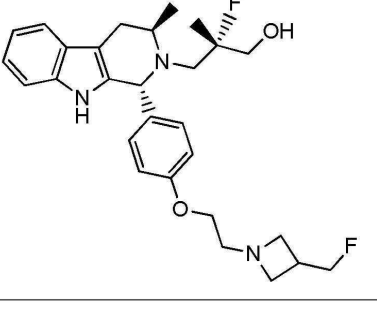
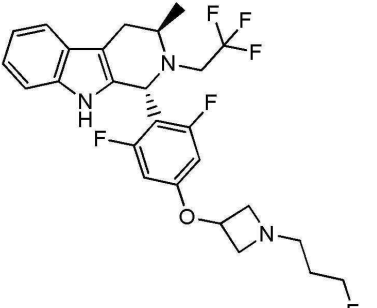
[0194]

266		(1R,3R)-1-[3-클로로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.01	503.2
267		(1R,3R)-1-[3-플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000744	486.3
268		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]프로판-1,2-다이올	0.008	504.2
269		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]메틸]아제티딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.001	516.3

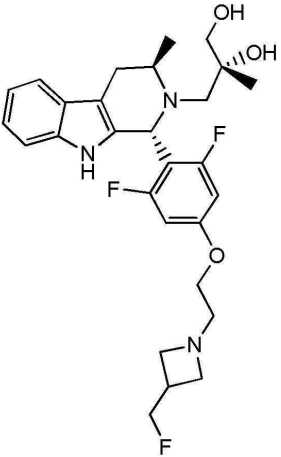
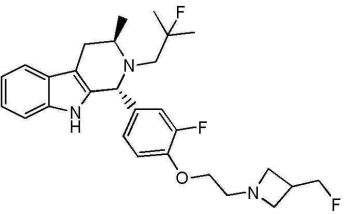
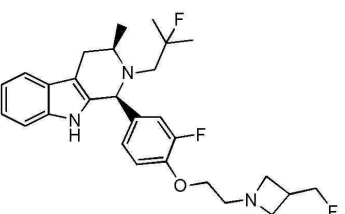
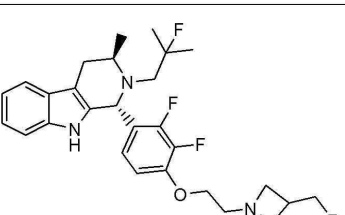
[0195]

270		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-((S)-3-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000459	504.3
271		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1,2-다이올	0.005	518.3
272		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-2-(3-플루오로-2,2-다이메틸프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000685	518.3
273		(R)-2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(2-플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.00028	502.2

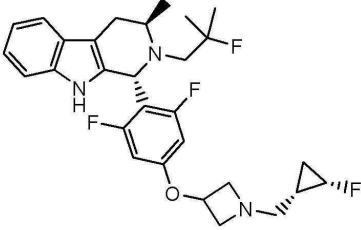
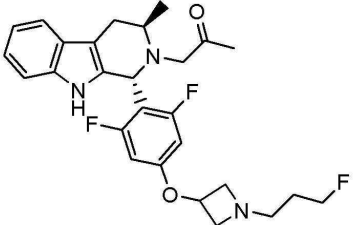
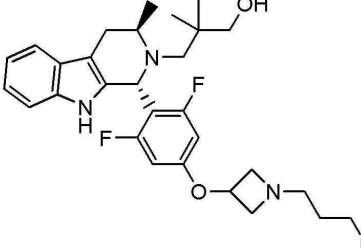
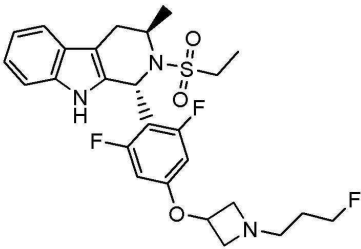
[0196]

274		(S)-2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(2-플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.000253	524.1
275		(R)-2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.000166	484.2
276		(S)-2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.000309	484.2
277		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아세트딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000090	512.2

[0197]

278		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1,2-다이올	0.00031	518.3
279		(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(3-플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.00016	486.3
280		(1S,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(3-플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.006	486.3
281		(1R,3R)-1-(2,3-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000183	504.3

[0198]

282		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.001	516.3
283		1-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]프로판-2-온	0.001	486.3
284		3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2,2-다이메틸-프로판-1-올	0.000382	516.3
285		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-2-에틸설포닐-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.002	522.1

[0199]

286		3-[(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[2-[3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-2-일]-2,2- 다이플루오로-프로판-1-올	0.000097 8	524.1
287		3-[(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[2-[3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-2-일]-2,2- 다이메틸-프로판-1-올	0.001	516.3
288		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-((1-(3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-일)아미노)페닐)-3-메틸- 1,3,4,9-테트라하이드로- 2H-피리도[3,4-b]인돌-2- 일)-2-플루오로-2- 메틸프로판-1-올	0.000052 8	519.3
289		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-((1-(3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-일)아미노)페닐)-3-메틸- 1,3,4,9-테트라하이드로- 2H-피리도[3,4-b]인돌-2- 일)-2-플루오로-2- 메틸프로판-1-올	0.000199	519.3

290		(R)-2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(2-플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.000497	501.3
291		(S)-2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(2-플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.00013	501.3
292		(R)-2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.002	483.3
293		(S)-2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.00015	483.3
294		3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올		520.3

[0201]

295		1-((1S,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)프로판-2-온	0.021	486.2
296		3,5-다이플루오로-N-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에틸)-4-((1R,3R)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)아닐린	0.0002	511.2
297		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-N,N,2-트리메틸프로판아미드	0.018	543.3
298		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-N,N,2-트리메틸프로판아미드	0.005	543.3
299		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판산	0.003	516.2

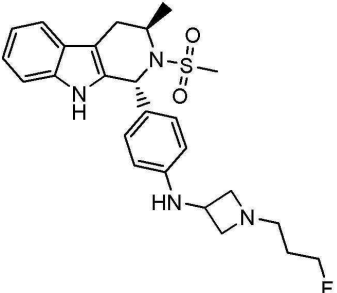
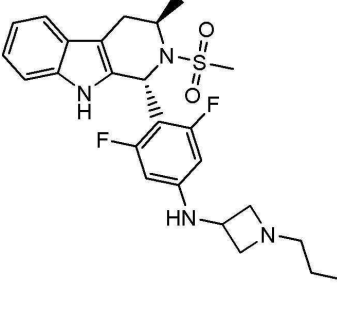
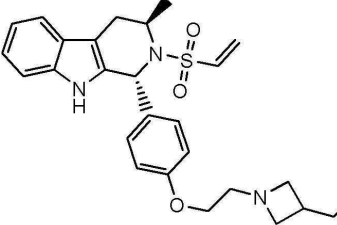
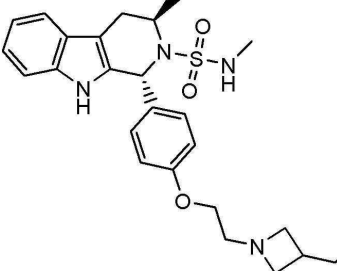
[0202]

300		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판산	0.001	516.2
301		(1R,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-(플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000088 1	522.2
302		3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.00012	524.1
303		(1R,3R)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000048 2	494.2
304		N-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.000224	511.2

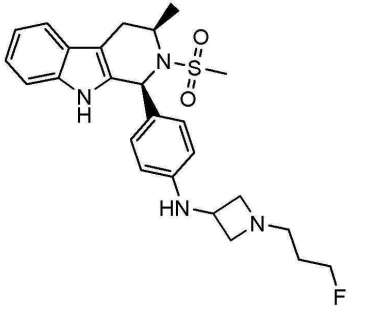
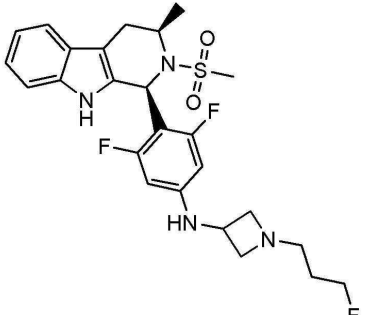
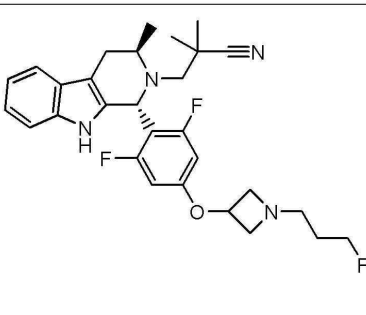
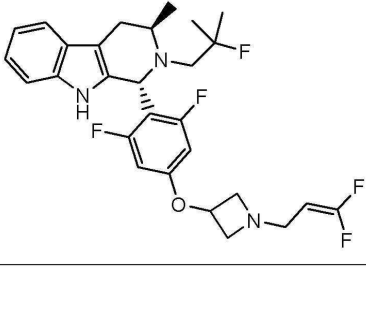
[0203]

305		(1R,3R)-2-(2,2- 다이플루오로에틸)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[2-[3- (플루오로메틸)아세트아미도-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000216	494.2
306		(1S,3R)-2-(2,2- 다이플루오로에틸)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[2-[3- (플루오로메틸)아세트아미도-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.003	494.2
307		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3- 다이플루오로사이클로부틸) 아세트아미도-3-일]옥시-2,6- 다이플루오로-페닐]-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000193	534.1
308		(1R,3R)-1-[2,6- 다이플루오로-4-[1-[(E)-3- 플루오로 알릴] 아세트아미도- 3-일]옥시-페닐]-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000127	502.3
309		(1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-((1-(3- 플루오로프로필)아세트아미도- 3-일)옥시)페닐)-3-메틸-2- (2-(메틸설포닐)프로필)- 2,3,4,9-테트라하이드로- 1H-피리도[3,4-b]인돌	0.006	550.3

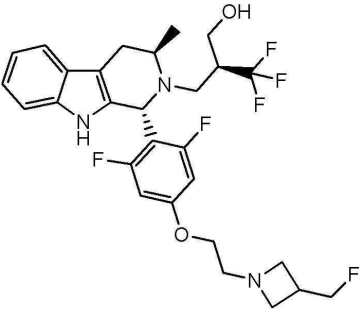
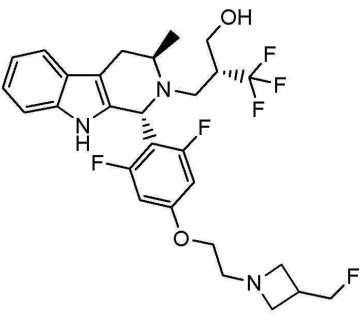
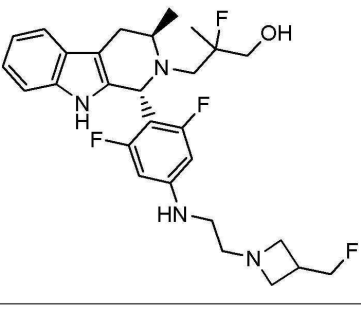
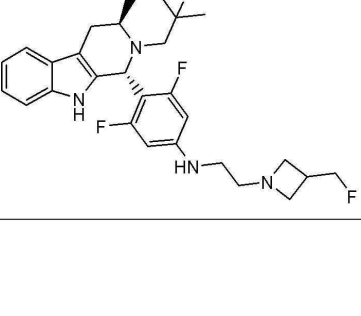
[0204]

310		1-(3-플루오로프로필)-N-[4-[(1R,3R)-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]아제티딘-3-아민	0.000708	471.2
311		N-[3,5-다이플루오로-4-[(1R,3R)-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.000248	507.2
312		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-비닐설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.002	484.1
313		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-N,3-다이메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-설포나미드	0.001	487.4

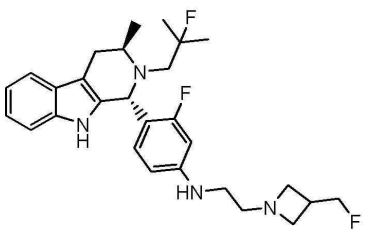
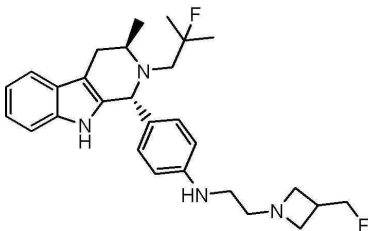
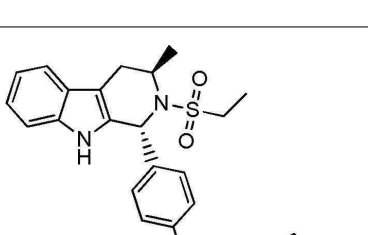
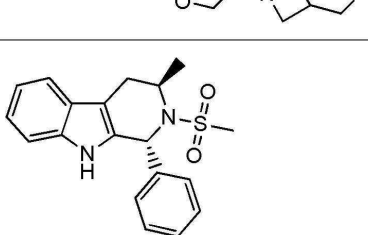
[0205]

314		1-(3-플루오로프로필)-N-[4-[(1S,3R)-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]아제티딘-3-아민	0.009	471.3
315		N-[3,5-다이플루오로-4-[(1S,3R)-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.002	507.1
316		3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2,2-다이메틸-프로판니트릴	0.0000724	511.2
317		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-다이플루오로 알릴)아제티딘-3-일]옥시-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000181	520.1

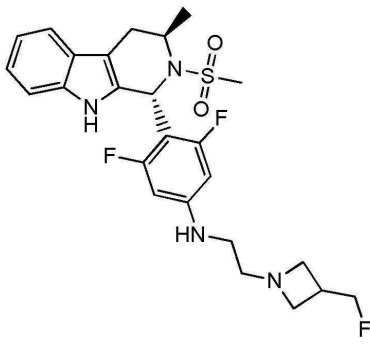
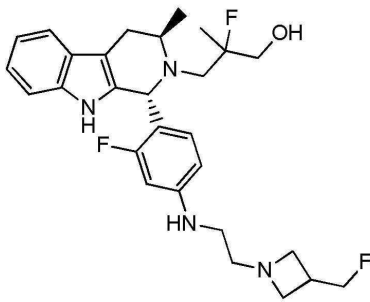
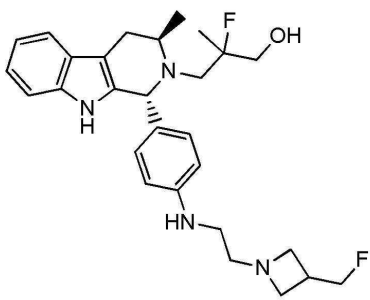
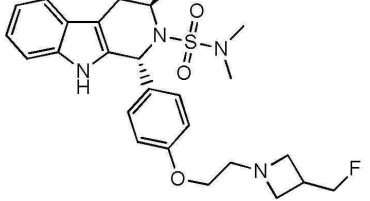
[0206]

318		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-올	0.001	556.2
319		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-올	0.00043	556.2
320		3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에틸)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.00027	519.2
321		3,5-다이플루오로-N-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에틸]-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]아닐린	0.000222	503.2

[0207]

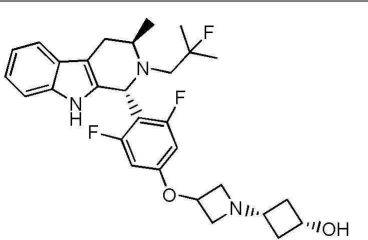
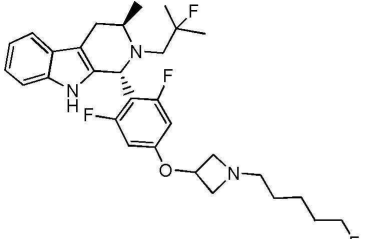
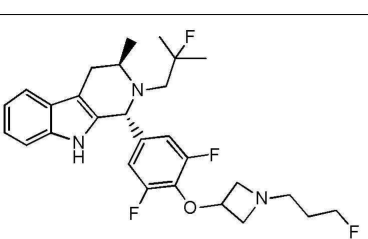
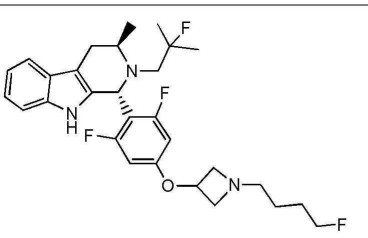
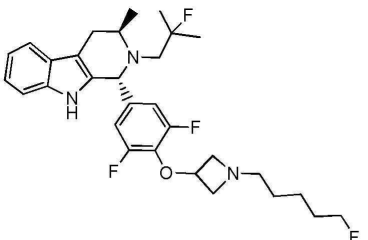
322		3-플루오로-N-[2-[3-((플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에틸]-4-[(1R,3R)-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-1-일]아닐린	0.000025 3	485.2
323		N-[2-[3-((플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에틸]-4-[(1R,3R)-2-(2- 플루오로-2-메틸-프로필)- 3-메틸-1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-1-일]아닐린	0.000215	467.2
324		(1R,3R)-2-에틸설포닐-1- [4-[2-[3-((플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에톡시]페닐]-3-메틸- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌	0.000198	486.2
325		N-[2-[3-((플루오로메틸)아제티딘-1- 일]에틸]-4-[(1R,3R)-3- 메틸-2-메틸설포닐- 1,3,4,9- 테트라하이드로피리도[3,4- b]인돌-1-일]아닐린	0.001	471.1

[0208]

326		3,5-다이플루오로-N-[2-{3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일}에틸]-4-[(1R,3R)-3-메틸-2-메틸설폰닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]아닐린	0.000305	507.2
327		2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(2-플루오로-4-((2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에틸)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.000347	501.2
328		2-플루오로-3-((1R,3R)-1-(4-((2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에틸)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판-1-올	0.000167	483.3
329		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-N,N,3-트리메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-설포나미드	0.001	523.1

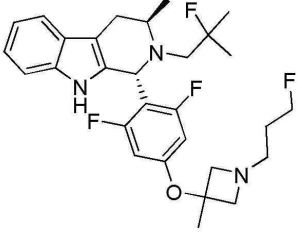
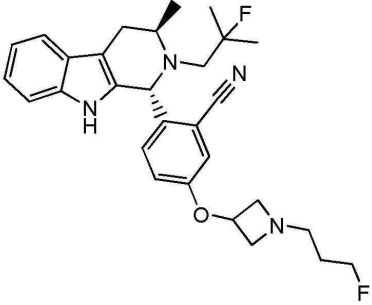
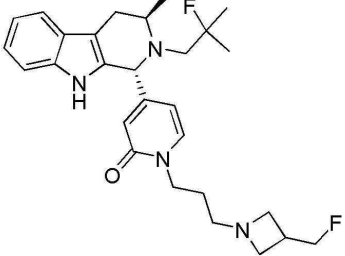
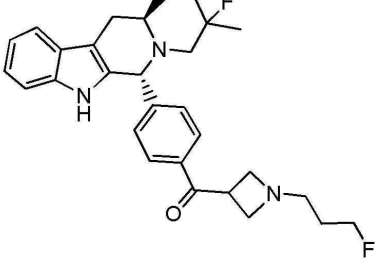
330		(1R,3R)-1-[4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시페닐]-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.002	472.2
331		3-[3-[3,5-다이플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페녹시]아제티딘-1-일]사이클로부탄올	0.000236	514.2
332		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-((S)-이소프로필설포닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.008	484.2
333		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-((R)-이소프로필설포닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.048	484.2

[0210]

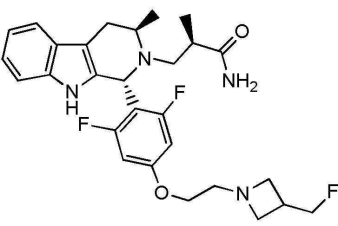
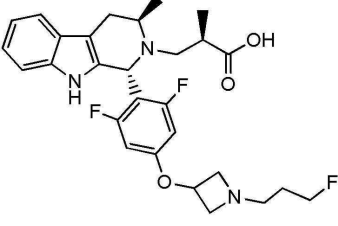
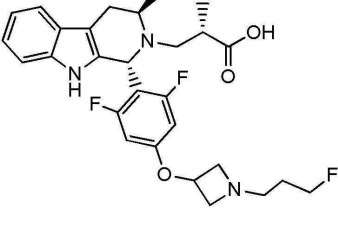
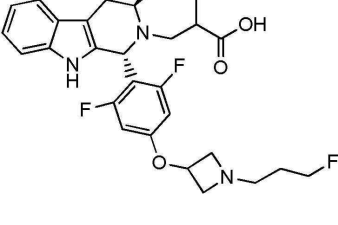
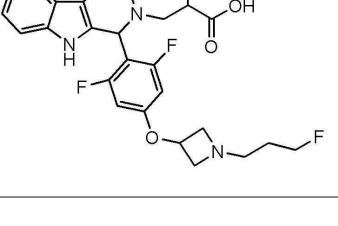
334		(1S,3S)-3-(3-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페녹시)아세트딘-1-일)사이클로부탄올	0.00013	514.2
335		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(5-플루오로펜틸)아세트딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000442	532.3
336		(1R,3R)-1-[3,5-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아세트딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000263	504.3
337		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(4-플루오로부틸)아세트딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.000387	518.3
338		(1R,3R)-1-[3,5-다이플루오로-4-[1-(5-플루오로펜틸)아세트딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.001	532.2

339		(1R,3R)-1-[2,5-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.001	504.2
340		3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]아미노]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2,2-다이플루오로-프로판-1-올	0.000203	523.2
341		3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에틸아미노]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2,2-다이플루오로-프로판-1-올	0.000348	545.2
342		(1S,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(5-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)피라진-2-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000619	470.3

[0212]

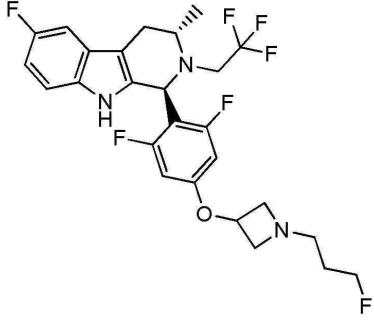
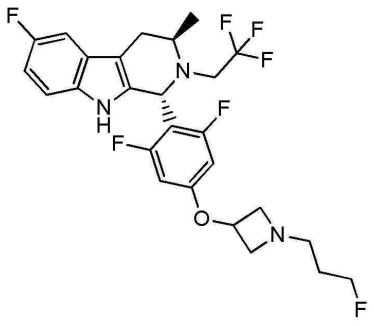
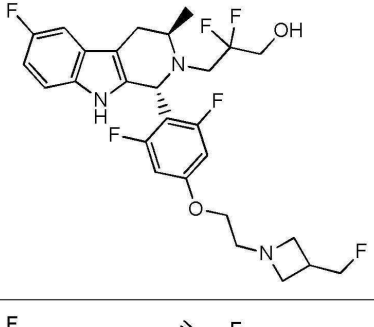
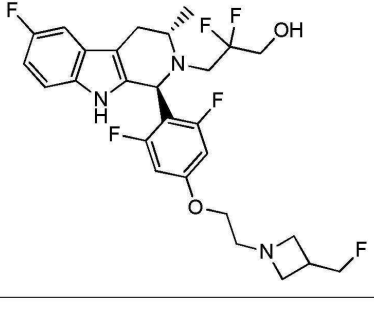
343		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)-3-메틸아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.0002	518.3
344		2-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]-5-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-벤조니트릴	0.000347	493.3
345		4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-1-(3-(3-플루오로메틸)아제티딘-1-일)프로필)피리딘-2(1H)-온	0.0123	483.3
346		[4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]메타논	0.000399	480.2

[0213]

347		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판아미드	0.014	515.3
348		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판산	0.001	516.2
349		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-메틸프로판산	0.00203	515.2
350		3-[1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2-메틸-프로판산	0.014	516.2
351		3-[1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2-메틸-프로판산	0.033	516.2

[0214]

352		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((2-(3-(플루오로메틸)아세트티딘-1-일)에틸)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.000685	519.3
353		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((2-(3-(플루오로메틸)아세트티딘-1-일)에틸)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.000033	519.3
354		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[[1-(3-플루오로프로필)아세트티딘-3-일]아미노]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2-메틸-프로판산	0.001	514.2
355		(1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트티딘-1-일)에톡시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.0292	530.2
356		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트티딘-1-일)에톡시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000509	530.2

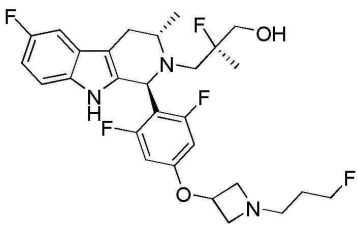
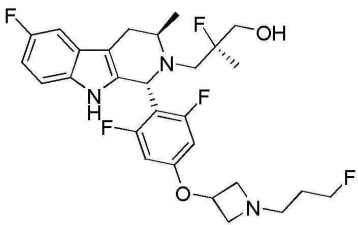
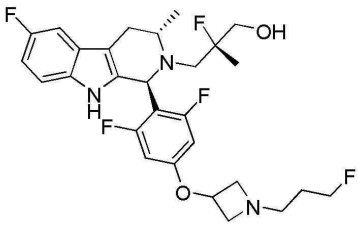
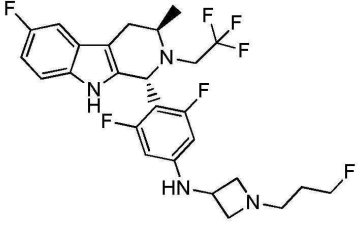
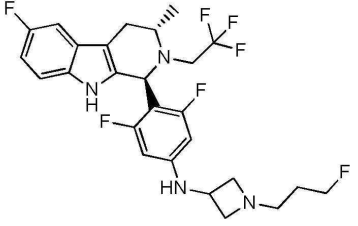
357		(1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.0261	529.5
358		(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	0.000417	529.5
359		3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.000552	541.5
360		3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.009	541.5

[0216]

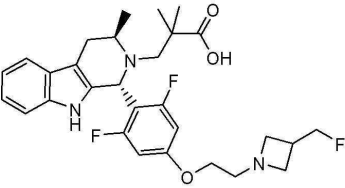
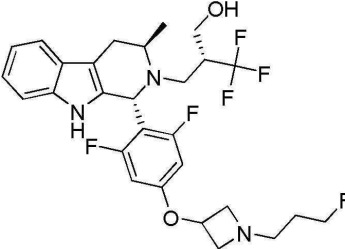
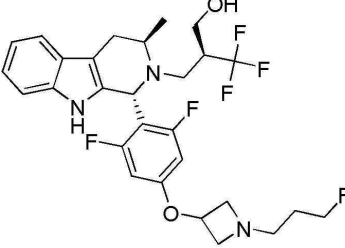
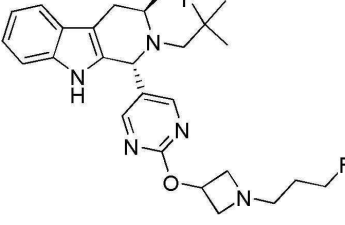
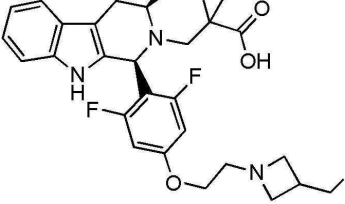
361		(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	0.003	525.5
362		(1S,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌	>0.1	526.2
363		3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.000166	542.1
364		3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.009	542.1

[0217]

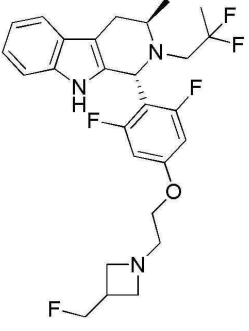
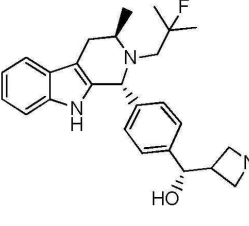
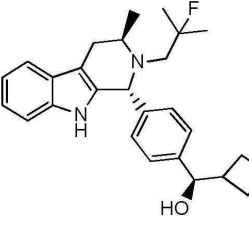
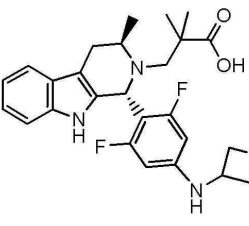
365		3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.000233	563.2
366		3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.004	563.2
367		(2S)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]아미노]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2-메틸-프로판산	0.008	515.3
368		3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.000546	538.3

369		3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.024	538.3
370		3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.000203	538.3
371		3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.009	538.3
372		N-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-6-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.000198	529.2
373		N-(3,5-다이플루오로-4-((1S,3S)-6-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-	0.018	529.2

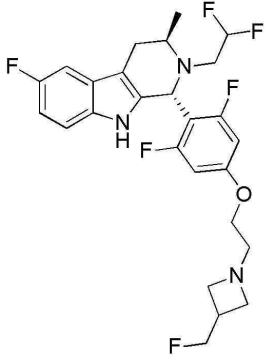
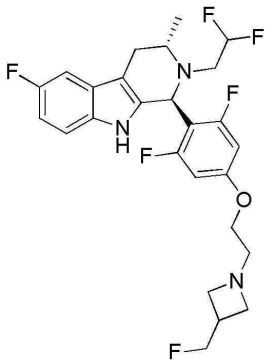
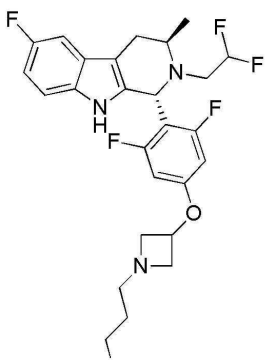
[0219]

		3-아민		
374		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2-일)-2,2-다이메틸프로판산	0.00155	530.3
375		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2-일)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-올	0.000764	556.2
376		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2-일)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-올	0.001	556.2
377		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(2-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)피리미딘-5-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.0005	470.3
378		3-[(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2-일]-2,2-다이메틸-프로판산	0.028	530.3

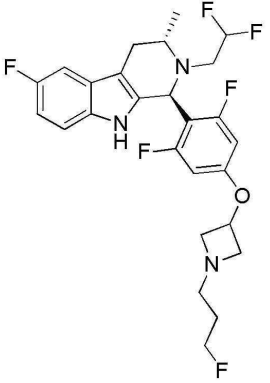
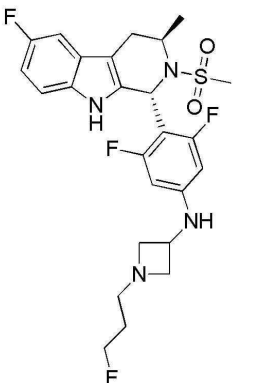
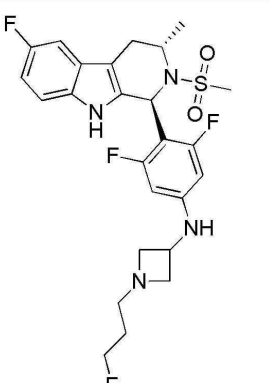
[0220]

379		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2,2-다이플루오로프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.00028	508.2
380		(<i>S</i>)-(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)페닐)(1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)메탄올	0.000188	482.3
381		(<i>R</i>)-(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)페닐)(1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)메탄올	0.000605	482.3
382		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2-일)-2,2-다이메틸프로판산	0.00101	528.2

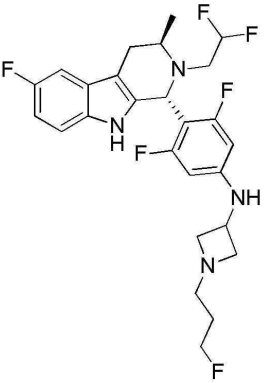
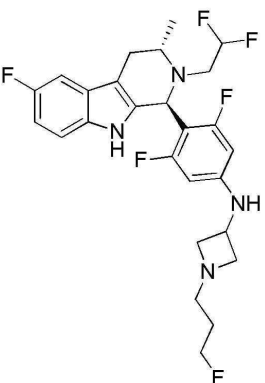
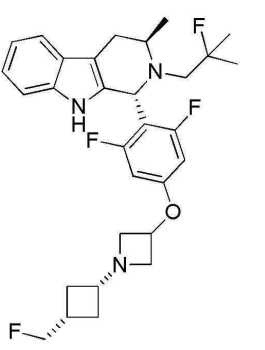
[0221]

383		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.00028	512.2
384		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.029	512.2
385		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.000074	512.2

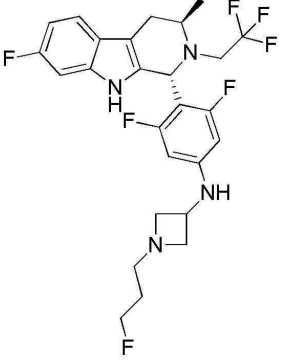
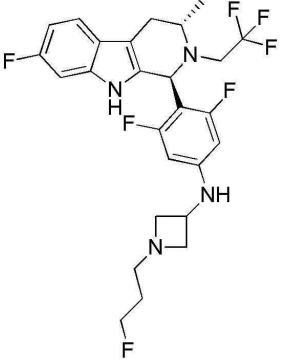
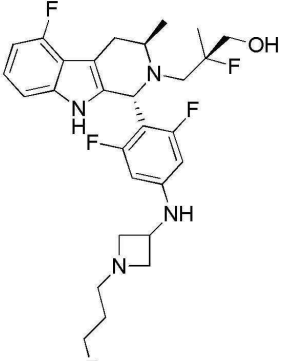
[0222]

386		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.023	512.2
387		<i>N</i> -(3,5-다이플루오로-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-6-플루오로-3-메틸-2-(메틸설포닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.000149	525.2
388		<i>N</i> -(3,5-다이플루오로-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-6-플루오로-3-메틸-2-(메틸설포닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.019	525.2

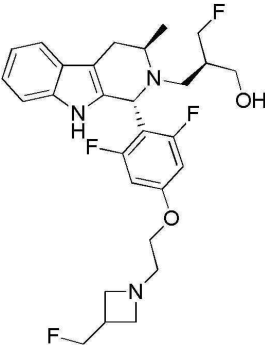
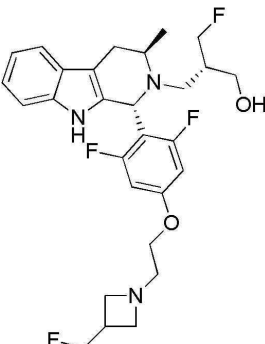
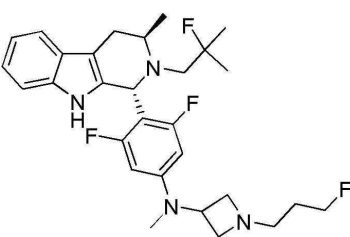
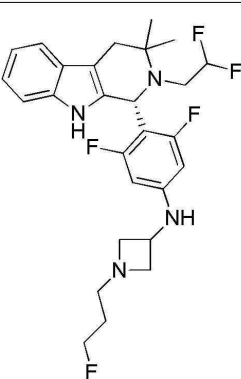
[0223]

389		<i>N</i> -(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.000056	511.2
390		<i>N</i> -(4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.0097	511.2
391		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1- <i>시스</i> -(3-(플루오로메틸)사이클로부틸)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.00015	530.3

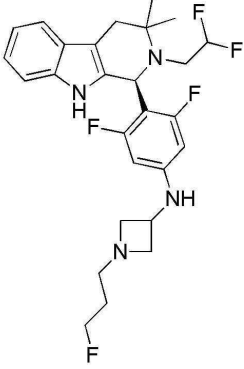
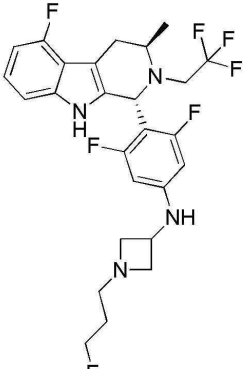
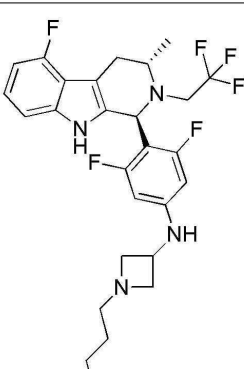
[0224]

396		<i>N</i> -(3,5-다이플루오로-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.00011	529.2
397		<i>N</i> -(3,5-다이플루오로-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-7-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.033	529.2
398		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-5-플루오로-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.00011	537.3

[0226]

402		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일)에톡시)페닐)-3-메틸- 3,4-다이하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌-2(9H)- 일)-2- (플루오로메틸)프로판-1-올	0.000032	520.3
403		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6- 다이플루오로-4-(2-(3- (플루오로메틸)아제티딘-1- 일)에톡시)페닐)-3-메틸- 3,4-다이하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌-2(9H)- 일)-2- (플루오로메틸)프로판-1-올	0.00013	520.3
404		N-(3,5-다이플루오로-4- (1R,3R)-2-(2-플루오로-2- 메틸프로필)-3-메틸- 2,3,4,9-테트라하이드로- 1H-피리도[3,4-b]인돌-1- 일)페닐)-1-(3- 플루오로프로필)-N- 메틸아제티딘-3-아민	0.000745	517.3
405		(R)-N-(4-(2-(2,2- 다이플루오로에틸)-3,3- 다이메틸-2,3,4,9- 테트라하이드로-1H- 피리도[3,4-b]인돌-1-일)- 3,5-다이플루오로페닐)-1- (3- 플루오로프로필)아제티딘- 3-아민	0.00023	517.3

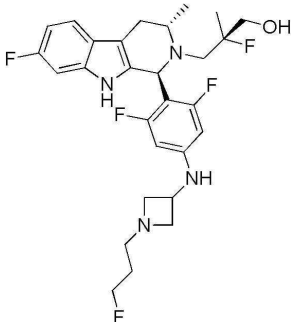
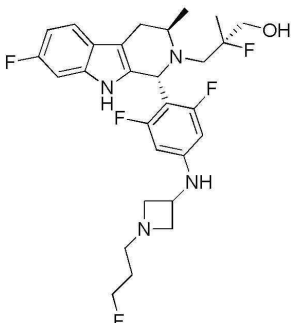
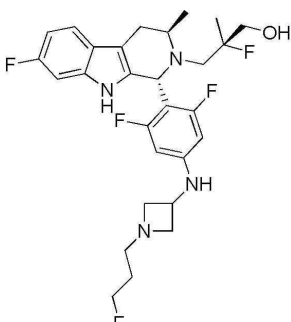
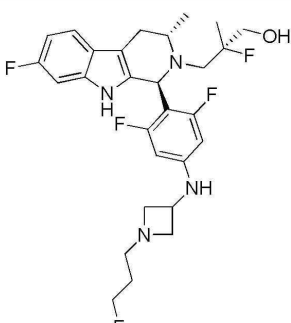
[0228]

406		(S)-N-(4-(2-(2,2-다이플루오로에틸)-3,3-다이메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.0018	507.3
407		N-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-5-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.00012	529.2
408		N-(3,5-다이플루오로-4-((1S,3S)-5-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.0063	529.2

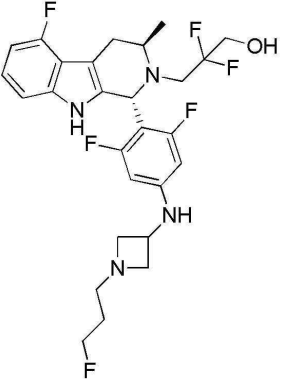
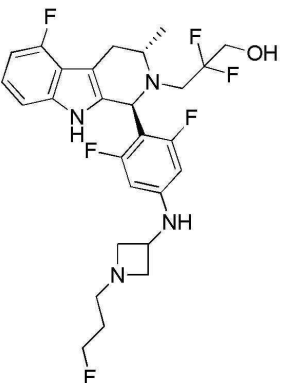
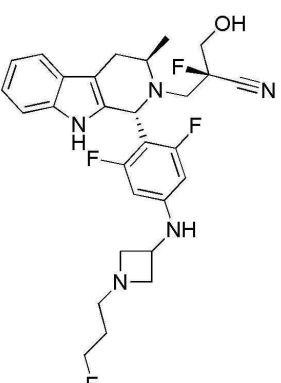
[0229]

409		<i>N</i> -(3,5-다이플루오로-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-8-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.026	529.2
410		<i>N</i> -(3,5-다이플루오로-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-8-플루오로-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.00012	529.2
411		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-(1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일옥시)페닐)-2-((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.00007	518.3

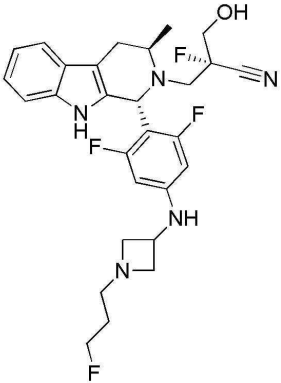
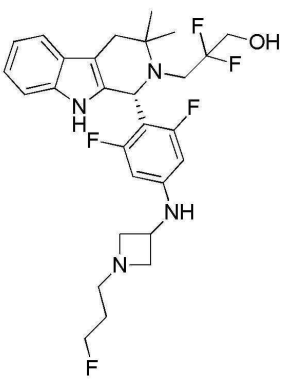
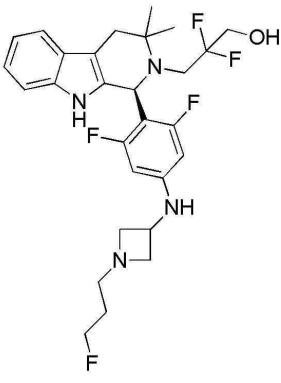
[0230]

412		(<i>S</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-7-플루오로-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.0013	537.3
413		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-7-플루오로-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.000018	537.3
414		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-7-플루오로-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.00012	537.3
415		(<i>R</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-7-플루오로-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.0095	537.3

[0231]

416		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-5-플루오로-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -페리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.000024	541.2
417		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-5-플루오로-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -페리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.0033	541.2
418		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-5-플루오로-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -페리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)프로판-1-올	0.000033	530.3

[0232]

419		(S)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)프로판니트릴	0.000026	530.3
420		(<i>R</i>)-3-(1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3,3-다이메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.000117	537.3
421		(<i>S</i>)-3-(1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3,3-다이메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.000146	537.3

[0233]

426		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-7-플루오로-3-메틸-3,4-다이하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-2(9 <i>H</i>)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올	0.00638	541.2
427		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-((1-(플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.000278	530.3
428		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-다이플루오로-4-(1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일옥시)페닐)-6,7-다이플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.0007	540.3
429		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(1-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피리도[3,4- <i>b</i>]인돌	0.00099	456.3
430		N-[4-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4- <i>b</i>]인돌-1-일]-3,5-다이플루오로-페닐]-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민	0.000065	493.2

[0235]

[0236]

[0237]

[0238]

화학식 I의 화합물의 투여

본 발명의 화합물은 치료해야 하는 증상에 적합한 임의의 경로로 투여될 수 있다. 적당한 경로로는 경구, 비경구(예컨대, 피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 경막내 및 경막외), 경피, 직장, 비측, 국부(예컨대, 협측 및

설하), 질, 복강내, 폐내 및 비내 투여를 포함한다. 국소 면역억제 치료에서, 화합물은 병변 내 투여로 투여할 수 있으며, 예컨대 관류 또는 이식 전에 억제제와 이식편을 접촉시켜 투여할 수 있다. 바람직한 경로는 수혜자의 증상 등에 따라 달라질 수 있음을 알 수 있을 것이다. 화합물이 경구 투여되는 경우에는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 환제, 캡슐, 정제 등으로 제형화될 수 있다. 화합물이 비경구 투여되는 경우에는 약학적으로 허용가능한 비경구 부형제와 함께 이하에 기술되는 단위 투약 주사성 형태로 제형화할 수 있다.

[0239] 인간 환자를 치료하는 투여량은 화학식 I의 화합물 약 10mg 내지 약 1000mg의 범위일 수 있다. 일반적인 투여량은 화합물 약 100mg 내지 약 300mg일 수 있다. 투여량은 특정 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배출을 비롯한 약동학 및 약력학적 성질에 따라 1일 1회(QID), 1일 2회(BID), 또는 더 자주 투여할 수 있다. 또한, 독성 인자는 투약량 및 투여 섭생에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 경구 투여될 때, 환제, 캡슐 또는 정제는 특정 시간 기간 동안 매일 또는 더 드물게 투여될 수도 있다. 섭생은 다양한 치료 사이클로 반복될 수 있다.

[0240] 화학식 I의 화합물에 의한 치료 방법

[0241] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 면역 장애, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 대사/내분비 장애 또는 신경 장애 등과 같은 USP7과 관련된 비정상적인 세포 성장, 기능 또는 거동으로부터 발생하는 질환 또는 장애를 앓고 있는 인간 또는 동물 환자를 치료하는 데 유용하고, 따라서 이들에게 전술한 바와 같은 본 발명의 화합물의 투여를 포함하는 방법에 의해 치료될 수 있다. 앓고 있는 인간 또는 동물 환자는 또한 이들에게 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물의 투여를 포함하는 방법에 의해 치료될 수 있다. 이에 의해 환자의 증상은 개선되거나 완화될 수 있다.

[0242] 본 발명의 방법은 또한 유방, 난소, 자궁경부, 전립선, 고환, 비뇨생식기, 식도, 후두, 교모세포종, 신경교세포종, 위, 피부, 각화극세포종, 폐, 표피모양 암종, 대세포 암종, 비-소세포 폐 암종(NSCLC), 소세포 암종, 폐 선암종, 골, 결장, 췌장, 췌장, 선암종, 갑상선, 여포성 암종, 미분화 암종, 유두상 암종, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광 암종, 간 암종 및 담로, 신장 암종, 췌장, 골수 장애, 림프종, 모발 세포, 구강, 비-인두, 인두, 구순, 혀, 입, 소장, 결장-직장, 대장, 직장, 뇌 및 중추신경계, 호지킨, 백혈병, 기관지, 갑상선, 간 및 간내 담관, 간세포, 위, 신경아교종/교모세포종, 자궁내막, 흑색종, 신장 및 신장 골반, 비뇨기 방광, 자궁 체부, 자궁 경부, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 만성적 골수성 백혈병, 림프구 백혈병, 만성적 림프양 백혈병(CLL), 골수 백혈병, 구강 및 인두, 비-호지킨 림프종, 흑색종 및 용모 결장 샘종으로부터 선택되는 암을 치료하는 것을 포함한다.

[0243] 약학 제형

[0244] 인간을 비롯한 포유동물의 치료에 본 발명의 화합물을 사용하기 위해, 이는 일반적으로 약학 조성물로서의 표준 약학적 관례에 따라 제형화된다. 이러한 본 발명의 양태에 따르면, 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0245] 전형적인 제형은 본 발명의 화합물과 담체, 희석제 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적당한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 공지되어 있고, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 적용되는 수단 및 목적에 따라 달라질 것이다. 용매는 일반적으로 포유동물에게 투여하기에 안전한 것으로 당업자에게 인식된 용매(GRAS)를 기초로 하여 선택한다. 일반적으로, 안전한 용매는 물과 같은 비독성 수용성 용매, 및 물에 용해성 또는 혼화성인 다른 비독성 용매이다. 적당한 수용성 용매로는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG400, PEG300) 등, 및 이의 혼합물을 포함한다. 또한, 제형은 완충액, 안정제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공보조제, 착색제, 감미제, 향미제, 방향제 및 기타 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 우아한 외양을 제공하거나 약학적 산물(즉, 약제)의 제조를 돕는 기타 공지된 첨가제를 하나 이상 포함할 수 있다.

[0246] 제형은 통상적인 용해 및 혼합 절차를 이용해 제조될 수 있다. 예컨대, 벌크 약물 물질(즉, 본 발명의 화합물 또는 이 화합물의 안정화된 형태(예컨대, 사이클로덱스트린 유도체 또는 다른 공지된 착제를 갖는 착물))은 전술한 하나 이상의 부형제의 존재 하에 적당한 용매에 용해된다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 용이하게 조절 가능한 약물 투약량을 제공하고 환자의 처방된 요법에 맞는 약학적 투약 형태로 제형화된다.

[0247] 적용하기 위한 약학 조성물(또는 제형)은 약물 투여에 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배용 물품은 적당한 형태의 약학 조성물이 담겨 있는 용기를 포함한다. 적당한 용기는 당업자에게 공지되어 있고, 병(플라스틱 및 유리), 향낭, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 소재를 포함한다.

또한, 용기는 패키지의 내용물에 부주의한 접근을 방지하기 위해 손댐방지 어셈블리를 포함할 수도 있다. 또한, 용기는 용기의 내용물을 기재한 라벨이 부착된다. 또한, 상기 라벨은 적절한 경고를 포함한다.

[0248] 본 발명의 화합물의 약학 조성물은 다양한 투여 경로 및 종류로 제조할 수 있다. 예컨대, 목적하는 순도를 갖는 화학식 I의 화합물을 경우에 따라 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 또는 안정제와 혼합하여(문헌 [Reminton's Pharmaceutical Sciences(1980) 16th edition, Osol, A. Ed.]) 동결건조 제형, 밀링된 분말 또는 수용액 형태로 제조할 수 있다. 상온에서 적당한 pH 및 바람직한 정도의 순도에서 생리적으로 허용가능한 담체, 즉 이용되는 투약량 및 농도에서 수혜자에게 비독성인 담체와 혼합하여 제형화 할 수 있다. 상기 제형의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 따라 달라지지만, 약 3 내지 약 8 범위일 수 있다. pH 5의 아세테이트 완충액 중의 제형이 적합한 실시양태이다.

[0249] 상기 화합물은 보통 고체 조성물, 동결건조 제형 또는 수성 용액으로 보관될 수 있다.

[0250] 본 발명의 약학 조성물은 좋은 의학적 관례와 일치하는 방식, 즉 투여 양, 농도, 스케줄, 과정, 비히클 및 경로로 제형화, 용량화 및 투여될 수 있다. 이러한 상황에서 고찰해야 하는 요인으로는 치료받는 특정 장애, 치료받는 특정 포유동물, 각 환자의 임상 증상, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 의료업자에게 공지된 기타 요인을 포함한다. 투여되는 화합물의 "치료 효과량"은 이러한 고찰 내용을 따라야 하고 과증식성 장애를 완화 또는 치료하는 데 필요한 최소량이다.

[0251] 일반적 처방으로, 용량 당 비경구 투여되는 억제제의 초기 약학적 유효량은 약 0.01 내지 100mg/kg 범위, 즉 환자 체중 kg 당 하루에 약 0.1 내지 20 mg이고, 사용되는 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15mg/kg/일이다.

[0252] 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 및 안정제는 이용되는 투약량 및 농도에서 수혜자에게 비독성이고, 예컨대 인산염, 구연산염 및 다른 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 잔기 미만) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물, 예컨대 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염형성 반대이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(예컨대, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEENTM), 플루로닉스(PLURONICSTM) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 활성 약학적 성분은 또한 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합 등에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예컨대 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예컨대, 리포솜, 알부민 미소구, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀전에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed.(1980)]에 개시되어 있다.

[0253] 화학식 I의 화합물의 지속 방출형 제제가 제조될 수도 있다. 지속 방출 제제의 적당한 예로는 매트릭스가 성형 물질 형태, 예컨대 필름 또는 마이크로캡슐인, 화학식 I의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함한다. 지속 방출형 매트릭스의 예로는 폴리에스터, 하이드로겔(예컨대, 폴리(2-하이드록시 에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐 알콜)), 폴리락타이드(미국 특허 3,773,919), L-글루탐산과 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 젯산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 디포트(LUPRON DEPOTTM)(젯산-글리콜산 공중합체와 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사성 미소구) 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다.

[0254] 제형은 본 명세서에서 상술한 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 제형은 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고 약학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 기술 및 제형은 일반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA]에서 찾을 수 있다. 이러한 방법은 하나 이상의 보조 성분을 함유하는 담체와 활성 성분을 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분과 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이 둘 모두를 균일하게 친밀하게 회합시키고, 그 다음 필요하면 산물을 성형하여 제조한다.

[0255] 경구 투여에 적합한 화학식 I의 화합물의 제형은 소정량의 화학식 I의 화합물을 각각 함유하는 환제, 캡슐, 사

쇄 또는 정제와 같은 개별 단위로 제조할 수 있다.

- [0256] 압축 정제는 경우에 따라 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 계면활성제 또는 분산제와 혼합한, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적당한 기계로 압축하여 제조할 수 있다. 성형 정제는 분말화된 활성 성분을 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 혼합물을 적당한 기계에서 성형하여 제조할 수 있다. 정제는 경우에 따라 코팅하거나 스코어링할 수 있고, 경우에 따라 활성 성분의 저속 방출 또는 조절 방출을 제공하도록 제형화한다.
- [0257] 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 예컨대 젤라틴 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르는 경구용으로 제조할 수 있다. 경구용으로 의도된 화학식 I의 화합물의 제형은 약학 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있고, 이러한 조성물은 감미제, 방향제, 착색제 및 보존제를 비롯한 하나 이상의 제제를 함유하여 맛 좋은 제제를 제공할 수 있다. 활성 성분을 함유하는 정제는 이 정제의 제조에 적당한 비독성 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 것이 적당하다. 이러한 부형제로는, 예컨대 불활성 희석제, 예컨대 칼슘 또는 나트륨 카보네이트, 락토오스, 칼슘 또는 나트륨 포스페이트; 과립화 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 비코팅되거나 또는 마이크로 캡슐화를 비롯한 공지의 기술로 코팅하여 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고 장기간 동안 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연 물질을 단독으로 또는 왁스와 함께 사용할 수 있다.
- [0258] 눈 또는 다른 외부 조직, 예컨대 입 및 피부의 치료를 위해, 제형은 활성 성분(들)을 예컨대 0.075 내지 20%w/w의 양으로 함유하는 국부 연고 또는 크림으로 적용되는 것이 바람직하다. 연고로 제형화될 때, 활성 성분은 파라핀계 또는 수화성 연고 베이스와 함께 이용될 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제형화되기도 한다.
- [0259] 필요하다면, 크림 베이스의 수성 상은 다가 알콜, 즉 하이드록시기가 2개 이상인 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-다이올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG 400) 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 국부 제형은 피부 또는 다른 환부를 통해 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증강시키는 화합물을 적당하게 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증강제의 예로는 다이메틸 설펝사이드 및 관련 유사체를 포함한다.
- [0260] 본 발명의 에멀전의 오일 상은 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일과 함께 적어도 하나의 유화제를 함유한 혼합물을 포함하는 공지된 성분으로부터 공지의 방식으로 구성될 수 있다. 친수성 유화제는 안정제로 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함되는 것이 바람직하다. 종합하면, 유화제(들)는 안정제(들)와 함께 또는 안정제 없이 소위 유화 왁스를 구성하고, 오일 및 지방과 함께 왁스는 크림 제형의 오일 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 본 발명의 제형에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정제는 트윈® 60, 스펀(Span®) 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 나트륨 라우릴 설페이트를 포함한다.
- [0261] 화학식 I의 화합물의 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제로는 현탁제, 예컨대 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 크로스카멜로스, 포비돈, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아 및 분산제 또는 습윤화제, 예컨대 천연 포스포타이드(예컨대, 레시틴), 지방산과 알킬렌 옥사이드의 축합 산물(예컨대, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 장쇄 지방족 알콜과 에틸렌 옥사이드의 축합 산물(예컨대, 헵타데카에틸렌옥시세타놀), 지방산과 헥시톨 무수물 유래의 부분 에스터와 에틸렌 옥사이드의 축합 산물(예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 방향제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로오스 또는 사카린을 함유할 수 있다.
- [0262] 화학식 I의 화합물의 약학 조성물은 멸균 주사성 제제, 예컨대 멸균 주사성 수성 또는 유성 현탁액 형태일 수 있다. 이 현탁액은 앞에서 언급한 적당한 분산제 또는 습윤화제 및 현탁화제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 멸균 주사성 제제는 또한 비독성의 비경구 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사성 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄다이올 중의 용액이거나, 또는 동결건조 분말로 제조될 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 이용될 수 있다. 이 목적을 위해, 모든 상표의 고정 오일이 이용될 수 있고, 그 예로는 합성 모노글리세라이드 또는 다이글리세라이드를 포함한다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 마찬가지로

로 주사제의 제조에 이용될 수 있다.

- [0263] 단일 투약 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료받는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예컨대, 인간에게 경구 투여하려는 시간-방출 제형은 약 1 내지 1000 mg의 활성 물질을, 총 조성물의 약 5 내지 약 95%(중량:중량)로 변할 수 있는 적당하고 편리한 양의 담체 물질과 함께 함유할 수 있다. 이 약학 조성물은 투여 시 쉽게 측정가능한 양을 제공하도록 제조할 수 있다. 예컨대, 정맥내 주입용으로 제조된 수용액은 용액 1ml당 활성 성분 약 3 내지 500 μg 을 함유하여 약 30ml/hr 속도의 적당한 용량이 주입될 수 있다.
- [0264] 비경구 투여에 적합한 제형은 항산화제, 완충액, 세균발육정지제 및 제형을 의도한 수용체의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0265] 또한, 눈에 국부 투여하기에 적합한 제형은 적당한 담체, 특히 활성 성분의 수성 용매에 활성 성분이 용해 또는 현탁된 점안제를 포함한다. 이러한 제형에서 활성 성분은 약 0.5 내지 20%w/w, 예컨대 약 0.5 내지 10%w/w 농도, 예컨대 약 1.5%w/w의 농도로 존재하는 것이 바람직하다.
- [0266] 입에 국부 투여하기에 적합한 제형은 방향성 베이스, 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트에 활성 성분을 함유하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 불활성 베이스 중에 활성 성분을 함유하는 파스틸; 및 적당한 액체 담체에 활성 성분을 함유하는 구강세정제를 포함한다.
- [0267] 직장 투여용 제형은 예컨대 코코아 버터 또는 살리실레이트를 함유하는 적당한 베이스와 함께 좌약으로 제공될 수 있다.
- [0268] 폐내 또는 비측 투여에 적합한 제형은 입자 크기가 예컨대 0.1 내지 500 마이크로미터 범위(예컨대, 0.5, 1, 30 마이크로미터, 35 마이크로미터 등과 같은 마이크로미터 증분으로 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입자 크기를 포함함)이고, 비강을 통한 급속 흡입 또는 폐포낭에 도달하도록 구강을 통한 흡입에 의해 투여된다. 적당한 제형은 활성 성분의 수성 또는 오일 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 무수 분말 투여에 적합한 제형은 통상의 방법에 따라 제조할 수 있고, 이하에 기술된 장애를 치료 또는 예방하는 데 지금까지 사용된 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.
- [0269] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분 외에 당업자에게 적당한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포움 또는 스프레이 제형으로 제공될 수 있다.
- [0270] 이 제형은 단위 용량 또는 다회 용량 용기, 예컨대 밀봉 앰플 및 바이엘에 포장될 수 있고, 사용 직전에 주사를 위해 멸균 액체 담체, 예컨대 물의 첨가만을 필요로 하는 동결건조 상태로 보관될 수 있다. 임시 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기술된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로 제조된다. 바람직한 단위 투약 제형은 위에서 언급한 활성 성분의 1일 용량 또는 단위 1일 분할용량이나 이의 적당한 분획을 함유하는 제형이다.
- [0271] 또한, 본 발명은 위에서 정의한 적어도 하나의 활성 성분을 수의용 담체와 함께 함유하는 수의용 조성물을 제공한다. 수의용 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질이고, 수의학적으로 불활성이거나 허용가능하고 활성 성분과 용화성인 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있다. 이러한 수의용 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 바람직한 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0272] **병용 요법**
- [0273] 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 염증 또는 과증식성 장애(예를 들어, 암)와 같은 본원에 기재된 질환 또는 장애의 치료를 위한 추가의 치료제와 함께 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 약학적 복합 제형으로 조합되거나, 또는 항-염증성 또는 항-과증식 성질을 지니거나 염증, 면역-반응 장애 또는 과증식성 장애(예를 들어, 암)의 치료에 유용한 추가의 제2 치료 화합물과 병용 요법으로서 용량 투여된다. 추가적인 치료제는 Bcl-2 억제제, JAK 억제제, PI3K 억제제, mTOR 억제제, 항염증제, 면역조절제, 화학치료제, 세포자멸-증강제, 신경영양 인자, 심혈관 질환 치료제, 간 질환 치료제, 항-바이러스제, 혈액 장애 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역 결핍 장애 치료제일 수 있다. 제2 치료제는 NSAID 항염증제일 수 있다. 제2 치료제는 화학치료제일 수 있다. 약학적 복합 제형 또는 용량투여 섭생의 제2 화합물은 서로 약영향을 미치지 않도록 화학식 I의 화합물에 보충 활성을 나타내는 것이다. 이러한 화합물은 의도한 목적에 효과적인 양으로 함께 적당하게 존재한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 NSAID와 같은 치료제와 함께 포함한다.

- [0274] 병용 요법은 동시 또는 연속 섭생으로 투여될 수 있다. 연속 투여될 때, 복합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 병용 투여는 별도의 제형 또는 단일 약학 조성물의 공동투여, 및 임의의 순서로의 연속 투여를 포함하고, 이때 두 활성제(또는 모든 활성제)가 각각의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 시간 기간을 두는 것이 바람직하다.
- [0275] 상기 임의의 공동투여 제제의 적당한 투약량은 현재 사용되는 양이고, 새로 동정된 제제 및 다른 치료제 또는 치료의 복합 작용(상승작용)으로 인해 저하될 수 있다.
- [0276] 병용 요법은 "상승작용" 및 "상승 효과"(즉, 화합물을 별도로 사용하여 수득되는 효과의 합보다 활성 성분을 함께 사용할 때 더 큰 효과)를 달성할 수 있다. 상승 효과는 활성 성분이 (1) 공동조제되고 병용의 단위 투약 제형으로 동시에 투여 또는 전달될 때; (2) 별도의 제형으로 교대로 또는 병행해서 전달될 때; 또는 (3) 일부 다른 섭생으로 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달될 때, 상승 효과는 화합물이, 예컨대 다른 주사기로 다른 주입에 의해, 별개의 환제 또는 캡슐로 또는 분리 주입으로 연속해서 투여 또는 전달될 때 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안, 각 활성 성분의 유효 투약량은 연속, 즉 교대로 투여되는 반면, 병용 요법에서는 2종 이상의 활성 성분의 유효 투여량이 함께 투여된다.
- [0277] 치료의 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물은 본 명세서에 기술된 바와 같은 다른 치료제, 호르몬제 또는 항체 제제와 조합되기도 하고, 수술 요법 및 방사선요법과 조합되기도 한다. 따라서, 본 발명에 따른 병용 요법은 적어도 하나의 화학식 I의 화합물, 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물의 투여, 및 적어도 하나의 다른 암 치료 방법의 이용을 포함한다. 화학식 I의 화합물(들) 및 다른 약학적 활성 치료제(들)의 양 및 상대적 투여 타이밍은 바람직한 병용 치료 효과를 달성하도록 선택한다.
- [0278] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 아로마타제 억제제, 포스포이노시타이드 3-키나아제(P13K)/mTOR 경로 억제제, CDK 4/6 억제제, HER-2 억제제, EGFR 억제제, PD-1 억제제, 폴리 ADP-리보스 중합효소(PARP) 억제제, 히스톤 탈아세틸라아제(HDAC) 억제제, HSP90 억제제, VEGFR 억제제, AKT 억제제, 화학 요법 또는 이들의 임의의 조합과 함께 사용된다.
- [0279] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물은 파클리탁셀, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 사이클로포스파마이드, 에피루비신, 플베스트란트, 레트로졸, 젬시타빈, 트라스투주맙(헤르셉틴(HERCEPTIN®), 제넨테크), 트라스투주맙 엠탄신(케싸일라(KADCYLA®), 제넨테크), 페그필그라스티, 필그라스티, 타목시펜, 도세탁셀, 토레미펜, 비노렐빈, 카페시타빈 및 익사베필론으로부터 선택되는 치료제와 함께 투여된다.
- [0280] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 호르몬 차단 요법, 화학 요법, 방사선 요법, 모노클로날 항체 또는 이들의 조합물과 함께 사용된다.
- [0281] 호르몬 차단 요법은 에스트로겐 생성을 차단하거나 에스트로겐 수용체를 차단하는 약제의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 호르몬 차단 요법은 에스트로겐 수용체 조절제 및/또는 아로마타제 억제제의 사용을 포함한다. 에스트로겐 수용체 조절제는 트라이페닐에틸렌 유도체(예를 들어 타목시펜, 토레미펜, 드롤록시펜, 3-하이드록시타목시펜, 이독시펜, TAT-59(4-하이드록시타목시펜의 인산화된 유도체) 및 GW5638(타목시펜의 카복실산 유도체)); 비-스테로이드 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어 랄록시펜, LY353381(SERM3) 및 LY357489); 스테로이드 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어 ICI-182,780)를 포함한다. 아로마타제 억제제는 스테로이드 아로마타제 억제제 및 비-스테로이드 아로마타제 억제제를 포함한다. 스테로이드 아로마타제 억제제는, 비제한적으로, 엑세메스탄을 포함한다. 비-스테로이드 아로마타제 억제제는, 비제한적으로, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함한다.
- [0282] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 CDK 4/6 억제제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, CDK 4/6 억제제는 팔보시클립(PD-0332991), 리보시클립(LEE011) 또는 LY283519이다. 일부 실시양태에서, CDK 4/6 억제제는 LEE011이다. 일부 실시양태에서, 리보시클립(LEE011)은 약 10 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, LEE011은 약 400 mg/일, 약 500 mg/일 또는 약 600 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, LEE011의 1일 투여량은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보시클립(LEE011)의 1일 투여량을 1일 1회 3주 동안 경구 투여한 후 1주간의 약물 휴약시에 리보시클립(LEE011)은 투여하지 않는다.

[0283] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제는 에버롤리무스, 템시롤리무스, BEZ235(닥톨리십), BYL719(알펠리십), GDC0032(타셀리십), BKM120(부파를리십), BGT226, GDC0068(이파타세르팁), GDC-0980(아피톨리십), GDC0941(픽틸리십), INK128(MLN0128), INK1117, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Ca1101(이텔랄리십), PWT33597, CU-906, AZD-2014 또는 CUDC-907이다. 일부 실시양태에서, 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제는 에버롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 에버롤리무스는 하루에 약 1 mg 내지 약 20 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 에버롤리무스는 약 2.5 mg/일, 약 5 mg/일 또는 약 10 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 에버롤리무스의 1일 투여량은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제는 BKM120(부파를리십)이다. 일부 실시양태에서, BKM120(부파를리십)은 약 5 mg/일 내지 약 500 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BKM120은 약 50 mg/일 내지 약 100 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BKM120은 약 100 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BKM120의 1일 투여량은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제는 BYL719이다. 일부 실시양태에서, BYL719는 약 25 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BYL719는 약 250 mg/일 또는 약 350 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BYL719의 1일 투여량은 1일 1회 투여된다.

[0284] **화학식 I의 화합물의 대사물**

[0285] 또한, 본 발명의 범위에는 본 명세서에 기술된 화학식 I의 생체내 대사산물이 포함된다. 이 산물은 예컨대, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 탈아마이드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 절단 등으로부터 산출될 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 대사물, 예컨대 본 발명의 화합물을 이의 대사산물을 산출하기에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생성되는 화합물을 포함한다.

[0286] 대사물은 일반적으로 본 발명의 화합물의 방사능표지된(예컨대, ^{14}C 또는 ^3H) 동위원소를 제조하는 단계, 이것을 동물, 예컨대 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이 또는 사람에게 검출가능한 용량(예컨대, 약 0.5mg/kg 이상)으로 투여하는 단계, 충분한 시간 동안(예컨대, 약 30초 내지 30시간) 대사가 일어나도록 하는 단계, 및 이의 변환 산물을 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 시료로부터 분리하는 단계에 의해 동정된다. 이 산물은 표지되어 있기 때문에 쉽게 분리된다(다른 것은 대사물에 생존하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 이용하여 분리한다). 대사물의 구조는 통상의 방식, 예컨대 MS, LC/MS 또는 NMR 분석으로 측정한다. 일반적으로, 대사물의 분석은 당 업계에 공지된 통상의 약물 대사 연구와 같은 방식으로 수행한다. 대사물은 생체내에서 다르게 발견되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 치료적 용량에 대한 진단 분석에 유용하다.

[0287] **제품**

[0288] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 전술한 질환 및 장애의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품 또는 "키트"가 제공된다. 하나의 실시양태에서, 이 키트는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 포함하는 용기를 포함한다. 키트는 또한 라벨 또는 패키지 인서트를 용기 위에 또는 용기에 결합시켜 포함한다. "패키지 인서트"라는 용어는 치료 제품의 상업적 패키지에 통상적으로 포함되는 설명서로서, 이 치료 제품의 사용에 관한 지시, 용법, 투약량, 투여, 금기 및/또는 경고를 포함하는 설명서를 의미하는 것이다. 적당한 용기로는 예컨대 병, 바이알, 주사기, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 소재로 제조될 수 있다. 용기는 증상의 치료에 효과적인 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 제형을 담고 있을 수 있고 멸균 접근 입구를 보유할 수 있다(예컨대, 용기는 피하 주사 바늘로 찌를 수 있는 스톱퍼를 보유한 바이알 또는 정맥 내 용액 백일 수 있다). 조성물 중의 적어도 하나의 활성제는 화학식 I의 화합물이다. 라벨 또는 패키지 인서트는 선택한 증상, 예컨대 암을 치료하는 데 조성물이 사용된다는 것을 나타낸다. 또한, 라벨 또는 패키지 인서트는 치료할 환자가 과증식 장애, 신경 변성, 심장 비대, 통증, 편두통 또는 신경외상 질환 또는 사태와 같은 장애를 가진 자임을 나타낼 수 있다. 하나의 실시양태에서, 라벨 또는 패키지 인서트는 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물이 비정상적 세포 증식으로부터 초래되는 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다는 것을 나타낸다. 또한, 라벨 또는 패키지 인서트는 조성물이 다른 장애를 치료하는 데 사용될 수 있음을 나타낼 수도 있다. 다르게는, 또는 추가로, 제조 물품은 약학적으로 허용가능한 완충액, 예컨대 세포발육정지성 주사용수(BWFI), 인산염-완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 함유하는 제 2 용기를 포함할 수 있다. 또한, 상업적 및 사용자 견지에서 바람직한 다른 제

료, 예컨대 다른 완충액, 희석제, 필터, 주사바늘 및 주사기를 포함할 수 있다.

[0289] 키트는 추가로 화학식 I의 화합물의 투여에 대한 안내서, 및 존재한다면 제 2 약학 조성물을 포함할 수 있다. 예컨대, 키트가 화학식 I의 화합물을 함유하는 제 1 조성물, 및 제 2 약학 조성물을 포함한다면, 키트는 추가로 치료가 필요한 환자에게 제 1 및 제 2 약학 조성물을 동시, 연속 또는 분할 투여하는 것에 대한 지침서를 포함할 수 있다.

[0290] 또 다른 실시양태에서, 키트는 화학식 I의 화합물의 고체 경구 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐을 전달하기에 적합하다. 이러한 키트는 다수의 단위 투약량을 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 키트는 투약량이 의도한 사용 순서대로 배열되어 있는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 카드의 한 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 포장 산업에 공지되어 있고 약학적 단위 투약 형태를 포장하는 데 널리 사용된다. 원한다면, 기억 보조자가 예컨대 수, 문자 또는 다른 표식 형태로 또는 투약량이 투여될 수 있는 치료 스케줄의 날짜를 표시한 달력 인서트로 구비될 수 있다.

[0291] 하나의 실시양태에 따르면, 키트는 (a) 화학식 I의 화합물이 담겨있는 제 1 용기; 및 임의적으로 (b) 항-과증식 활성이 있는 제 2 화합물을 포함하는 제 2 약학 조성물이 담겨있는 제 2 용기를 포함할 수 있다. 다르게는, 또는 추가로 키트는 약학적으로 허용가능한 완충액, 예컨대 세균발육정지성 주사용수(BWFI), 인산염 완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 함유하는 제 3 용기를 포함할 수 있다. 상업적 및 사용자 견지에서 바람직한, 다른 완충액, 희석제, 필터, 주사바늘 및 주사기를 비롯한 다른 재료를 추가로 포함할 수 있다.

[0292] 키트가 화학식 I의 조성물 및 제 2 치료제를 함유하는 다른 특정한 실시양태에서, 키트는 각 조성물을 담기 위한 용기, 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 패키지를 포함할 수 있지만, 각 조성물은 분할되지 않은 단일 용기에 담겨있을 수도 있다. 일반적으로, 키트는 각 성분의 투여에 대한 지시 사항을 포함한다. 키트 형태는 각 성분이 다른 투약 형태(예컨대, 경구 및 비경구)로 투여되는 것이 바람직하거나, 다른 투약 간격으로 투여될 때, 또는 제형의 각 성분의 역가가 주치의 처방이 필요할 때 특히 유리하다.

[0293] 화학식 I의 화합물의 제조

[0294] 화학식 I의 화합물은 화학 업계에 공지된 것과 유사한 공정을 포함하는 합성 경로에 의해, 특히 본 명세서에 있는 설명 및 다른 헤테로사이클에 대해 본원에 참고로서 인용된 문헌(문헌[Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky and Rees, Elsevier, 1997, e.g. Volume 3]; [Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985)]; [Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958)]; [Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990)])에 비추어서 합성할 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 알드리치 케미컬스(Aldrich Chemicals, 위스콘신 밀워키 소재)와 같은 시판원에서 입수할 수 있거나 당업자에게 공지된 방법을 이용해 용이하게 제조할 수 있다(예컨대, 문헌[Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006) ed.], 또는 문헌[Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin(부록 포함)(또한, 바일슈타인(Beilstein) 온라인 데이터베이스를 통해서도 입수할 수 있음)]에 일반적으로 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0295] 화학식 I의 화합물, 필요한 시약 및 중간체 합성에 유용한 합성 화학 변형 및 보호기 방법(보호 및 탈보호)은 당 분야에 공지되어 있고, 예를 들면 문헌[R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers(1989)]; [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons(1999)] 및 [L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons(1995)] 및 이의 후속 판에 기재된 것을 포함한다.

[0296] 화학식 I의 화합물을 단독으로 제조하거나 또는 적어도 2개, 예컨대 5 내지 1000개의 화합물 또는 10 내지 100개의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리로 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 라이브러리는 조합적 "분리 및 혼합(split and mix)" 접근법으로 제조하거나, 또는 용액상 또는 고상 화학을 이용하는 여러 병행 합성법 또는 당업자에게 공지된 절차에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 추가 양태에 따르면 적어도 2개의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화합물 라이브러리가 제공된다.

[0297] 실시예는 화학식 I의 화합물의 예시적 제조 방법을 제공한다. 당업자는 다른 합성 경로를 이용해서 본 발명의 화합물을 합성할 수 있다는 것을 잘 알고 있다. 특정 출발 물질과 시약이 도면 및 실시예에 묘사하고 논의되고 있지만, 다른 출발 물질과 시약으로 대체하여 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수도 있다. 또한, 이하에 기술된 방법으로 제조한 다수의 예시적 화합물은 당업자에게 공지된 통상의 화학을 이용하여 본 개시내용

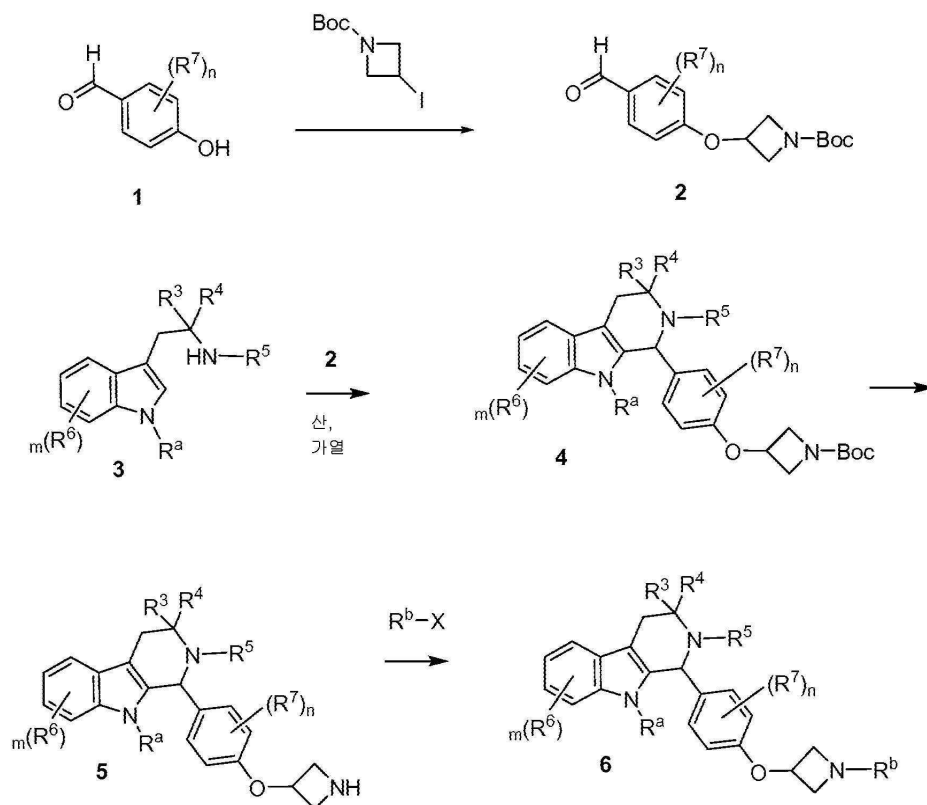
에 비추어 추가 변형시킬 수도 있다.

- [0298] 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 있어서, 중간체의 원위(remote) 작용기(예컨대, 1급 또는 2급 아민)를 보호할 필요가 있을 수 있다. 이러한 보호의 필요는 원위 작용기의 성질 및 제조방법의 조건에 따라 달라질 것이다. 적당한 아미노-보호기로는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, t-부톡시카보닐(BOC), 벤질옥시카보닐(CBz) 및 9-플루오레닐 메틸렌옥시카보닐(Fmoc)을 포함한다. 이러한 보호의 필요는 당업자에 의해 쉽게 결정된다. 보호기 및 이의 사용에 대한 일반적인 설명은 문헌[T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.
- [0299] 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에서, 반응 산물을 서로 및/또는 출발 물질과 분리하는 것이 유익할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계들의 원하는 산물은 당업계에 일상적인 기술을 통해 바람직한 균질도로 분리 및/또는 정제된다. 전형적으로, 이러한 분리는 다중상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 수반한다. 크로마토그래피는 예컨대 역상 및 정상상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중간압 및 저압의 액체 크로마토그래피 방법 및 장치; 소규모 분석; 모의 이동상(SMB) 및 제조용 박층 또는 후막층 크로마토그래피뿐만 아니라 소규모 박층 및 플래쉬 크로마토그래피 기술을 비롯한 임의의 여러 방법을 포함할 수 있다.
- [0300] 다른 부류의 분리 방법은 원하는 산물, 미반응 출발 물질, 반응 부산물 등에 결합하거나 이들을 분리할 수 있도록 선택한 시약으로 혼합물을 처리하는 것을 포함한다. 이러한 시약으로는 활성탄, 분자체, 이온교환 매질 등과 같은 흡착제 또는 흡수제를 포함한다. 다르게는, 시약은 염기성 물질인 경우에는 산, 산성 물질의 경우에는 염기, 향체와 같은 결합 시약, 결합 단백질, 크라운 에터와 같은 선택적 킬레이트제, 액체/액체 이온 추출 시약(LIX) 등일 수 있다. 적당한 분리 방법의 선택은 관계된 물질의 성질, 예컨대, 증류 및 승화 중의 비등점 및 분자량, 크로마토그래피 중의 극성 작용기의 존재 또는 부재, 다중상 추출에서 산성 및 염기성 매질 중의 물질의 안정성 등에 따라 달라진다.
- [0301] 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정과 같은 당업자에게 공지된 방법으로 이화학적 차이를 기초로 하여 각 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 거울상 이성질체는 거울상 이성질체 혼합물을 적당한 광학 활성 화합물(예컨대, 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher)의 산 클로라이드와 같은 키랄 보조제)와 반응시켜 부분입체이성질체 혼합물로 변환시키고, 부분입체이성질체를 분리한 뒤, 각 부분입체이성질체를 대응하는 순수 거울상 이성질체로 변환(예컨대, 가수분해)시켜 분리할 수 있다. 또한, 본 발명의 일부 화합물은 아트로프이성질체(예컨대, 치환된 바이아틸)일 수 있고 본 발명의 일부로 간주된다. 또한, 거울상 이성질체는 키랄 HPLC 컬럼을 이용하여 분리할 수도 있다.
- [0302] 단독 입체이성질체(예컨대, 실질적으로 입체이성질체가 없는 거울상 이성질체)는 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제를 이용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법으로 분할하여 수득할 수 있다(문헌[Elieil, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]; [Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302]). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 임의의 적당한 방법으로 분리 및 정제할 수 있는 데, 그 예로는 (1) 키랄 화합물을 이용한 이온성 부분입체이성질체 염의 형성 및 분별결정 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약을 이용한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리 및 순수 입체이성질체로의 변환, (3) 키랄 조건 하에 직접 실질적으로 순수하거나 농축된 입체이성질체의 분리가 있다. 문헌["Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)] 참조.
- [0303] 방법 (1) 하에, 부분입체이성질체 염은 거울상 이성질적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α -메틸- β -페닐에틸아민(암페타민) 등을 카복시산 및 설폰산과 같은 산성 작용기를 보유한 비대칭 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다. 부분입체이성질체 염은 분별결정 또는 이온 크로마토그래피에 의해 분리 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체 분리의 경우, 키랄 카복시산 또는 설폰산, 예컨대 캄포설폰산, 타르타르산, 만델산 또는 젯산의 첨가는 부분입체이성질체 염을 형성시킬 수 있다.
- [0304] 다르게는, 방법 (2)에서는 분할할 기질을 키랄 화합물의 하나의 거울상 이성질체와 반응시켜 부분입체이성질체 쌍을 형성한다(문헌[E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322]). 부분입체이성질체 화합물은, 비대칭 화합물을 거울상 이성질적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 뒤, 이 부분입체이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수한 또는 농축된 거울상 이성질체를 수득함으로써 형성할 수 있다. 광학 순도를 측정하는 방법은 염기의 존재하에 키랄 에스터, 예컨대 멘틸 에스터, 예컨대 (-) 멘틸 클로로포르메이트를 제조하거나, 또는 라세미 혼합물의 모셔 에스터, 즉

α -메톡시- α -(트라이플루오로메틸)페닐 아세테이트를 제조하고(문헌[Jacob III, J. Org. Chem. (1982) 47:4165]), 두 아트로프 이성질체성 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체의 존재에 대해 ^1H NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 아트로프 이성질체 화합물의 안정한 부분입체이성질체는 아트로프 이성질체성 나프틸-이소퀴놀린을 분리하는 방법에 따라 정상 및 역상 크로마토그래피로 분리 및 정제할 수 있다(WO 96/15111). 방법 (3)에 의하면, 두 거울상 이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피로 분리할 수 있다(문헌["Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378]). 농축 또는 정제된 거울상 이성질체는 다른 키랄 분자를 비대칭 탄소 원자와 구별하는 데 사용되는 방법, 예컨대 광학 회전 및 원편광 이색성 등으로 구별할 수 있다.

[0305] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1 내지 7의 일반 절차에 의해 제조될 수 있다.

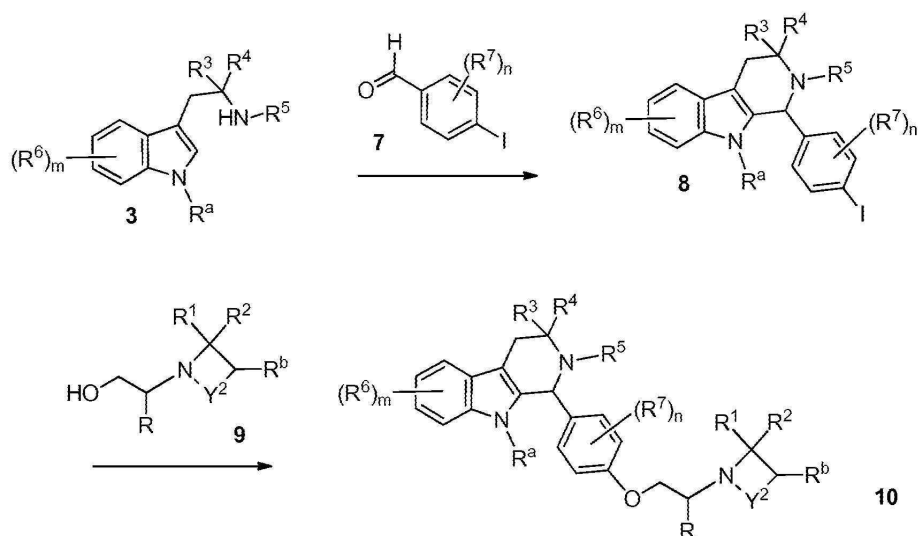
[0306] 반응식 1



[0307]

[0308] 반응식 1은, 파라-하이드록시 벤즈알데하이드 중간체 1을 3급-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트와 반응시켜, 예시적인 3급-부틸 3-(4-포르말페녹시)아제티딘-1-카복실레이트 중간체 2를 획득하는 것을 도시한다. 예시적인 중간체 1은 2,6-다이플루오로-4-하이드록시벤즈알데하이드이다. 2를 바이사이클릭 아민 3과 고리화하여, 트리사이클릭, 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 아제티딘 중간체 4를 획득한다. 4를 산성 탈보호하고, 5를 알킬화하여, 트리사이클릭, 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 아제티딘 중간체 6을 획득한다.

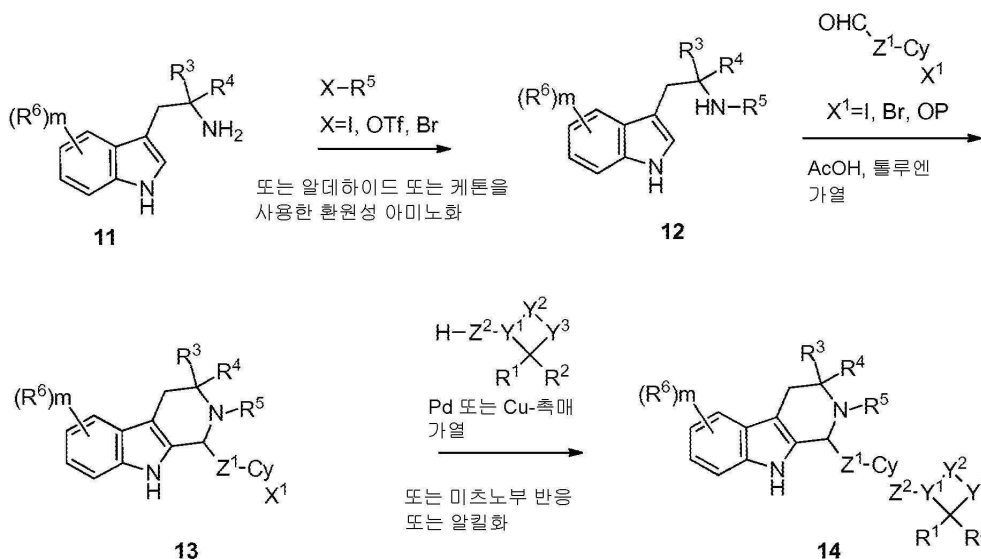
[0309] 반응식 2



[0310]

[0311] 반응식 2는, 파라-아이오도 벤즈알데하이드 중간체 7, 예컨대 2,6-다이플루오로-4-아이오도벤즈알데하이드를 바 이사이클릭 아민 3과 고리화하여, 트리사이클릭, 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 아이오도페닐 중간체 8을 수득하는 것을 도시한다. 8을 알코올 9와 반응시켜, 트리사이클릭, 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 중간체 10을 수득한다.

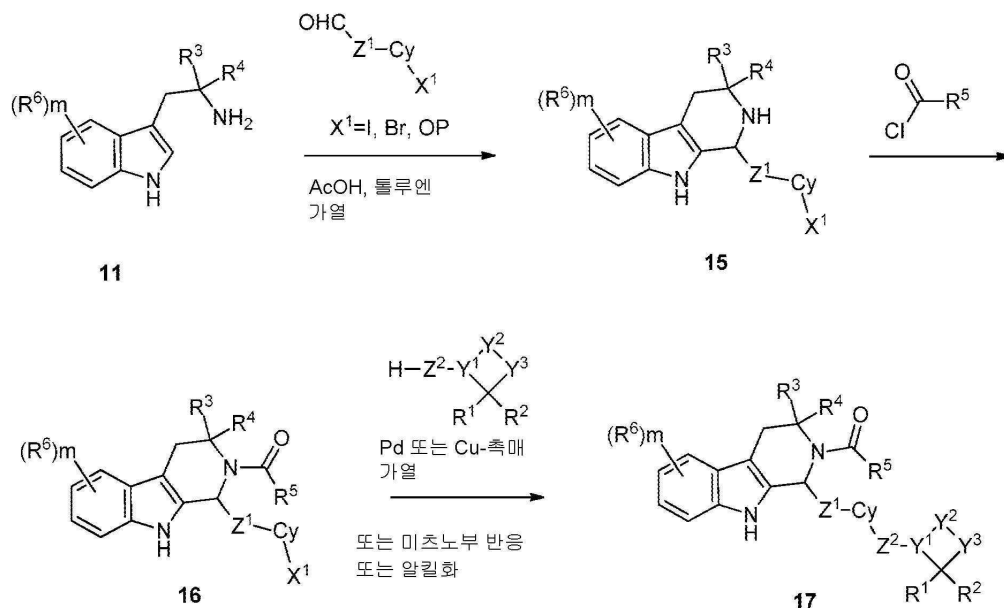
[0312] 반응식 3



[0313]

[0314] 반응식 3은, 아민 11을 알킬화 시약과 반응시켜(이때, 이탈 기는 요오다이드, 또는 브로마이드, 또는 트리플레이트일 수 있음) 중간체 12를 수득하는 것을 도시한다. 대안적으로, 아민 11을 또한 알데하이드 또는 케톤과 반응시켜, 환원성 아미노화 반응을 통해 중간체 12를 수득할 수 있다. 이어서, 중간체 12를 알데하이드와 축합시켜, 중간체 13을 수득한다. 이어서, Cy의 X¹ 기 상의 요오다이드 또는 브로마이드를, Pd- 또는 Cu-촉진된 울만, 또는 부흐발트(Buchwald), 또는 헵(Heck) 반응을 통해, 알코올, 또는 아민, 또는 설파이드, 또는 올레핀과 커플링시켜, 표적 14를 수득할 수 있다. 대안적으로, Cy 기 상의 보호된 페놀(OP)을 탈보호할 수 있으며, 수득한 페놀을 미츠노부 반응을 통해 알코올과 추가로 커플링시킬 수 있다. 대안적으로, 상기 페놀을 또한 요오다이드, 또는 브로마이드, 또는 클로라이드, 또는 트리플레이트, 또는 메실레이트로 알킬화하여, 트리사이클릭, 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 중간체 14를 수득할 수 있다.

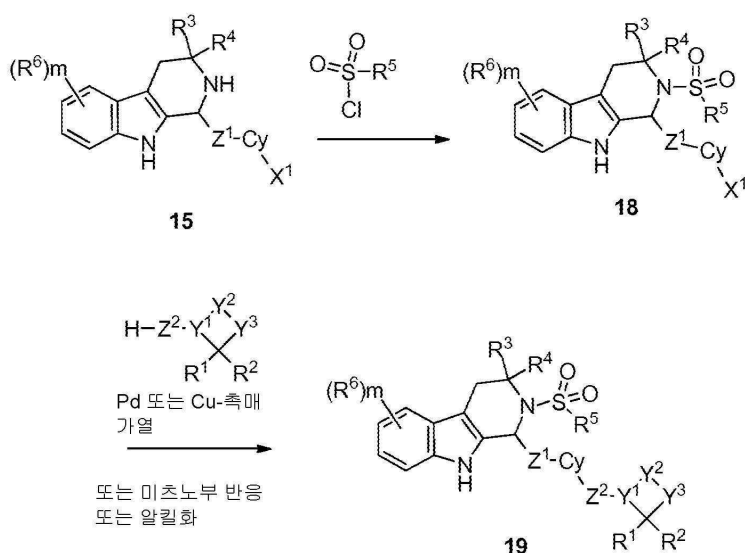
[0315] 반응식 4



[0316]

[0317] 반응식 4는, 아민 11을 알데하이드와 픽테트-스펜글러(Pictet-Spengler) 고리화하여, 중간체 15를 수득하는 것을 도시하며, 이때 X^1 은 **요오다이드** 또는 브로마이드이다. 아민 15를 산 클로라이드와 반응시켜, 아미드 16을 수득한다. 이어서, Cy 상의 X^1 기인 요오다이드 또는 브로마이드를 Pd- 또는 Cu- 촉진된 올만, 또는 부흐발트, 또는 헵 반응을 통해 알코올, 또는 아민, 또는 설파이드, 또는 올레핀과 커플링시켜, 중간체 17을 수득할 수 있다. 대안적으로, 16의 Cy 기 상의 보호된 페놀(OP)을 탈보호할 수 있으며, 수득한 페놀을 미츠노부 반응을 통해 알코올과 추가로 커플링시켜, 17을 수득할 수 있다. 대안적으로, 상기 페놀(OH)을 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드, 트리플레이트, 또는 메실레이트로 알킬화하여, 트리사이클릭, 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 아미드 중간체 17을 수득할 수 있다.

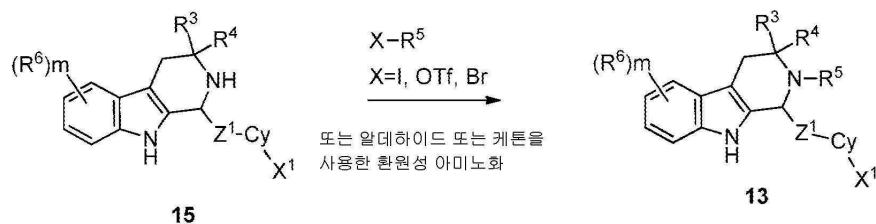
[0318] 반응식 5



[0319]

[0320] 반응식 5는, 아민 15를 설폰일 클로라이드와 반응시켜, 설폰아미드 18을 수득하고, 이를 Pd- 또는 Cu- 촉진된 올만, 부흐발트, 또는 헵 반응에 의해 또는 미츠노부 또는 알킬화 반응에 의해 트리사이클릭, 테트라하이드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 설폰아미드 중간체 19로 전환시킬 수 있음을 도시한다.

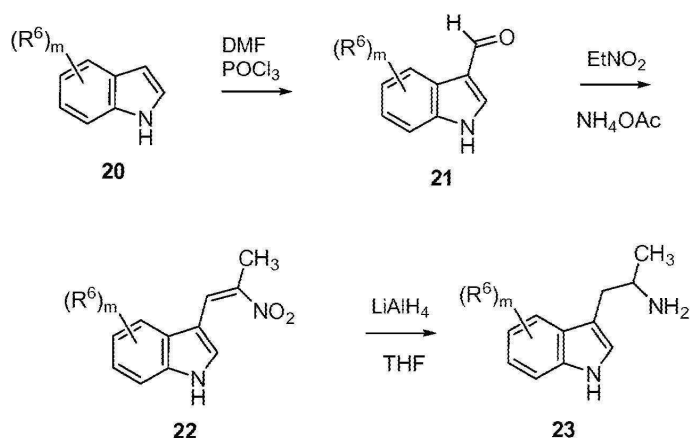
[0321] 반응식 6



[0322]

[0323] 반응식 6은, 아민 **15**를 알킬화제($\text{R}^5\text{-X}$)와 반응시켜 중간체 **13**을 수득할 수 있음을 도시한다. 대안적으로, 아민 **15**를 알데하이드 또는 케톤 및 환원제(예컨대, 나트륨 시아노보로하이드라이드)와 반응시켜, 중간체 **13**을 수득할 수 있다.

[0324] 반응식 7



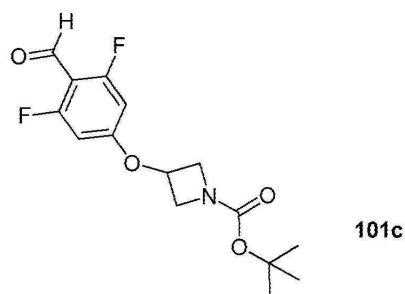
[0325]

[0326] 반응식 7은, 트립타민 **23**에 대한 일반적인 합성 경로를 도시한다. 치환된 인돌 **20**을 필스마이어(Vilsmeier) 반응 조건 하에 알데하이드 **21**로 전환시킨다. 알데하이드 **21**을 나이트로에탄과 알돌 반응시켜 화합물 **22**를 수득한다. 이어서, **22**를 리튬 수소화알루미늄으로 환원시켜, 트립타민 **23**을 수득한다.

[0327] 실시예

[0328] 실시예 101: (1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌(**101**)

[0329] 단계 1: 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀-페녹시)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(**101c**)

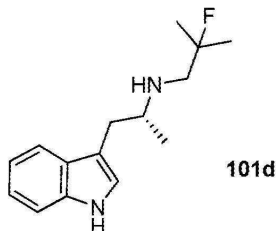


[0330]

[0331] *N,N*-다이메틸포름아미드(25 mL) 중의 2,6-다이플루오로-4-하이드록시-벤즈알데하이드(**101a**)(CAS 번호: 532967-21-8, 600 mg, 3.79 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 탄산세슘(3.09 g, 9.48 mmol) 및 1-Boc-3-아이오도아제티딘(**101b**)(CAS 번호: 254454-54-1, 2.68 g, 9.48 mmol)을 가했다. 수득한 혼합물을 150℃에서 마이크로파 가열 하에 1시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하고, 고체를 여과로 제거하고, 필터 케이크를 톨루엔으로 세척하고, 여과물을 진공에서 농축했다. 잔사를 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 유기상을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 HMN 구조토(아이

솔루트(Isolute, 등록상표), 바이오테지(Biotage)) 상에 흡착시키고, 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 사이클로헥산/에틸 아세테이트, 구배 0% 내지 30%)로 정제하여, **101c**를 황색 오일로서 얻었다(1.10 g, 93%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.20 (s, 1H), 6.35 (m, 2H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.34 (ddd, J = 1.1, 6.4, 9.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

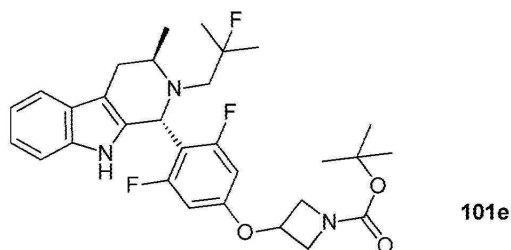
[0332] 단계 2: (2-플루오로-2-메틸-프로필)-[(R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-아민(**101d**)



[0333]

[0334] 화합물 **101d**를 국제 특허 출원 공개 제 WO 2014/191726 호, 78 페이지에 따라 제조하였다.

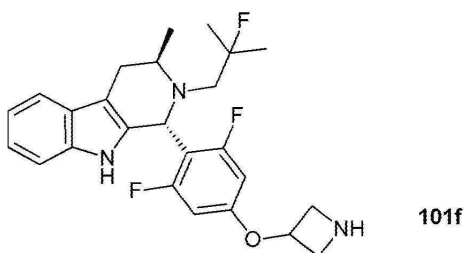
[0335] 단계 3: 3-{3,5-다이플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린-1-일]-페녹시}-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(**101e**)



[0336]

[0337] 톨루엔(8 mL) 중의, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2014/191726 호, 78 페이지에 따라 제조된 (2-플루오로-2-메틸-프로필)-[(R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-아민(**101d**)(540 mg, 2.17 mmol)의 용액에, 아르곤 하에서 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀-페녹시)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(**101c**)(818 mg, 2.61 mmol) 및 아세트산(249 μL , 4.34 mmol)을 가했다. 이 혼합물을, 광으로부터 보호된 밀봉된 튜브에서 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온(RT)으로 냉각하고, 진공에서 농축했다. 잔사를 에틸 아세테이트(EtOAc)와 포화된 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 HMN 규조토 상에 흡착시키고, 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 사이클로헥산/에틸 아세테이트, 구배 0% 내지 20%)로 정제하여, **101e**를 황백색 고체로서 얻었다(1.10 g, 90%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.28 - 6.21 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 15.1, 20.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 14.9, 24.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.28 - 1.08 (m, 9H); LCMS: 544.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0338] 단계 4: (1R,3R)-1-[4-(아제티딘-3-일옥시)-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린(**101f**)



[0339]

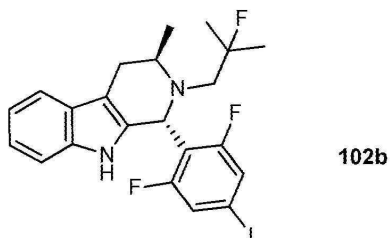
[0340] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 3-{3,5-다이플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린-1-일]-페녹시}-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(**101e**)(840 mg,

1.54 mmol)의 혼합물에, 아르곤 하에서 TFA(1.75 mL, 23.1 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 광으로부터 보호 하에 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, SCX-2 카트리지(이동상: 다이클로로 메탄/메탄올(1:1) 이어서 메탄올 중 2N 암모니아)로 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 증발시켜, **101f**를 황백색 고체로서 얻었다(54 mg, 8%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.30 – 6.22 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 1H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 15.1, 19.6 Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 15.1, 25.2 Hz, 1H), 1.82 (br. s, 1H), 1.27 – 1.07 (m, 9H); LCMS: 442.5 $[\text{M-H}]^-$.

[0341] 단계 5: *N,N*-다이메틸포름아미드(2 mL) 중의 (*1R,3R*)-1-[4-(아세티딘-3-일옥시)-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린(**101f**)(54 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에, 아르곤 하에서 1-브로모-3-플루오로프로판(16 μL , 0.16 mmol; CAS 번호 352-91-0) 및 에틸다이소 프로필아민(12 μL , 0.24 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 광으로부터 보호 하에 RT에서 48시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물의 혼합물에 부었다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 다이클로로메탄/메탄올, 구배 0% 내지 5%) 및 그 다음 C18 카트리지(아세토니트릴, 물, 포름산)를 사용하여 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 증발시켜, **101**을 황색 고체로서 얻었다(27 mg, 8%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.12 (br s., 1H), 8.27 (s, 1.3H, 포름산), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.31 – 6.25 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.96 – 4.89 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 4.8, 11.1 Hz, 1H), 3.49 – 3.47 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 3H), 2.84 (dd, J = 15.0, 20.3 Hz, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 15.0, 24.5 Hz, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 2H), 1.27 – 1.08 (m, 9H); LCMS: 504.3 $[\text{M+H}]^+$.

[0342] 실시예 102 (*1R,3R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌(**102**)

[0343] 단계 1: (*1R,3R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린(**102b**)



[0344]

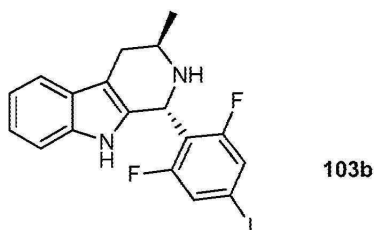
[0345] 톨루엔(170 μL) 중의, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2014/191726 호, 78 페이지에 따라 제조된 (2-플루오로-2-메틸-프로필)-[(*R*)-2-(1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-아민(**101d**)(50 mg, 0.20 mmol)의 용액에, 아르곤 하에서 2,6-다이플루오로-4-아이오도-벤즈알데하이드(**102a**)(CAS 번호: 1160573-10-3, 65 mg, 0.24 mmol) 그 다음 아세트산(23 μL , 0.40 mmol)을 가했다. 수득한 혼합물을 밀봉된 튜브에서 80°C에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 RT로 냉각하였다. 이 혼합물을 SCX-2 카트리지(이동상: 다이클로로메탄/메탄올(9:1) 이어서 메탄올 중 2 N 암모니아) 상에서 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 증발시키고, 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 사이클로헥산/에틸 아세테이트, 구배 0% 내지 30%)로 정제하여, **102b**를 황색 고체로서 얻었다 (89 mg, 89%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.06 (ddd, J = 1.5, 4.9, 15.2 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 15.2, 21.5 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 1.5, 4.4, 15.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 15.2, 24.0 Hz, 1H), 1.29 – 1.15 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS: 497.0 $[\text{M-H}]^-$.

[0346] 단계 2: 부티로니트릴(600 μL) 중의 (*1R,3R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린(**102b**)(82 mg, 0.16 mmol), 국제 특허 출원 공개 제 WO

2013/090836 호, 124 페이지에 따라 제조된 2-(3-플루오로메틸-아세트딘-1-일)-에탄올(**102c**)(44 mg, 0.33 mmol; CAS 번호: 1443984-69-7, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2013/090836 호), 요오드화구리(6.2 mg, 0.03 mmol), 및 탄산칼륨(68 mg, 0.49 mmol)의 혼합물을 진공/아르곤 사이클로 3회 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 135℃에서 24시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 고체를 반응 혼합물로부터 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고, 이 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합친 여과물을 물(3회) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(이동상: 0-7%메탄올/다이클로로메탄)로 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고, 증발시켜, **102**를 황색 고체로서 얻었다(17.2mg, 21%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.51 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.06 - 2.66 (m, 6H), 2.59 - 2.53 (m, 2H, 부분적으로 under DMSO-*d*₆), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 1.25 - 1.09 (m, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); LCMS: 502.3 [M-H]⁻.

[0347] 실시예 103 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-2(9*H*)-일)-2-메틸프로판-1-온(**103**)

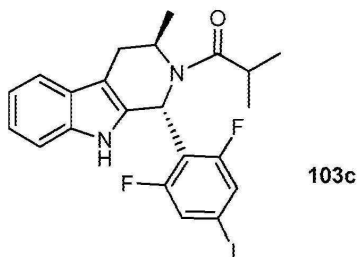
[0348] 단계 1: (1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌(**103b**)



[0349]

[0350] 마이크로파 바이알에, (2*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민(**103a**)(710 mg, 3.67 mmol), 그 다음 2,6-다이플루오로-4-아이오도-벤즈알데하이드(1.1 g, 4.03 mmol) 및 아세트니트릴(2.6 mL)을 가했다. 이 반응물을 질소 대기 하에 두고, TFA(0.5 mL, 7.0 mmol)를 가했다. 이어서, 이 반응물을 마이크로파 내에서 130℃로 1시간 동안 가열하고, 그 다음, 포화된 수성 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하였다. 이 혼합물을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 칼럼 실리카겔상 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, **103b**를 얻었다(450 mg, 29%). ¹H NMR (400 MHz, 중수소-결합된 클로로포름-*d*): δ 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.45 (dq, *J* = 12.7, 6.2 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 15.5, 4.6, 1.3 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 15.5, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0351] 단계 2: 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-2(9*H*)-일)-2-메틸프로판-1-온(**103c**)



[0352]

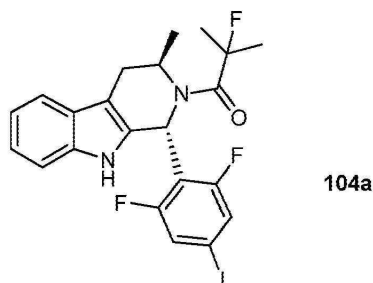
[0353] 둥근바닥 플라스크(RBF)에, (1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌(**103b**)(50 mg, 0.12 mmol), 그 다음 중탄산나트륨(50 mg, 0.59 mmol), 및 클로로포름(0.8 mL)을 가했다. 여기에 2-메틸프로판노일 클로라이드(31 mg, 0.2947 mmol)를 가하고, 이 반응물을 45℃로 1시간 동안 가열하였다. 여기에 다이이소프로필에틸아민(휘니그 염기, 0.1 mL, 0.59 mmol)을 가하고, LC-MS가 출발

물질이 소모되었음을 나타낼 때까지, 이 반응물을 교반하였다. 여기에 중탄산나트륨의 수성 포화된 용액(10 mL)을 가했다. 이어서, 이 반응 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, **103c**를 얻었다(51 mg, 88%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.74 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.24 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (dddd, *J* = 26.4, 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 3.03 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.06 - 0.92 (m, 6H).

[0354] 단계 3: 5 mL의 마이크로파 바이알에, 첨가된 1-[(*1R,3R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-*b*]인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1-온(**103c**)(51 mg, 0.10 mmol), 그 다음, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2013/090836 호, 124 페이지에 따라 제조된 2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에탄올(**102c**)(27 mg, 0.21 mmol), 요오드화구리(8 mg, 0.04 mmol), 탄산칼륨(43 mg, 0.31 mmol)을 가했다. 이 바이알을 밀봉하고, 부티로니트릴(0.7 mL)을 가했다. 이어서, 이 반응물을 135℃로 밤새 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을, EtOAc로 용리하는 셀라이트를 통해 여과하였다. 이어서, 합친 여과물을 농축하고, 역상 HPLC로 정제하여, **103**을 얻었다(16 mg, 31%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.48 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 6.90 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.59 - 3.38 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 6H); LCMS: 500.3 [M+H]⁺

[0355] 실시예 104 1-((*1R,3R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-*b*]인돌-2(9H)-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-온(**104**)

[0356] 단계 1: 1-((*1R,3R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-*b*]인돌-2(9H)-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-온(**104a**)



[0357]

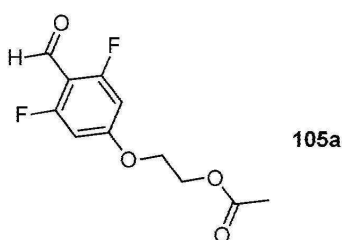
[0358] 둥근바닥 플라스크에, (*1R,3R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-*b*]인돌(**103b**)(100 mg, 0.24 mmol), 그 다음 2-플루오로-2-메틸-프로판노일 클로라이드(0.59 mL, CHCl₃ 중 1 M 용액; 상응하는 산과 옥살릴 클로라이드의 반응으로부터 제조됨), 중탄산나트륨(99 mg, 1.2 mmol) 및 클로로포름(1.6 mL)을 가했다. 이어서, 이 반응물을 45℃로 1시간 동안 가열하고, 그 다음 휘니그 염기(0.2 mL, 1.2 mmol)를 가했다. 반응을 모니터링하여 LC-MS가 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타낼 때까지, 이 반응물을 교반하였다. 이 반응물을 중탄산나트륨의 포화된 수용액으로 켄칭하였다. 이어서, 이 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, **104a**를 얻었다(95 mg, 79%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.54 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.5, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.14 (dd, *J* = 15.4, 4.6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.51 (dd, *J* = 35.4, 21.8 Hz, 6H), 1.17 (dt, *J* = 3.1 Hz, 3H); LCMS: 513.0 [M+H]⁺.

[0359] 단계 2: 5 mL의 마이크로파 바이알에, 1-[(*1R,3R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-*b*]인돌-2-일]-2-플루오로-2-메틸-프로판-1-온(**104a**)(29 mg, 0.056 mmol), 그 다음 2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에탄올(15 mg, 0.11 mmol), 요오드화구리(4 mg., 0.023 mmol), 탄산칼륨(24

mg, 0.17 mmol), 및 부티로니트릴(0.37 mL)을 가했다. 이 용액을 5분 동안 탈기시키고, 그 다음 135℃로 밤새 가열하였다. 반응을 모니터링하여, LC-MS가 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타낼 때, 조 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트(Celite, 등록상표)를 통해 여과하였다. 셀라이트 플러그를 EtOAc로 추가로 세척하고, 합친 여과물을 농축하고, 역상 HPLC로 정제하여, **104**를 얻었다(9 mg, 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 350K): δ 10.69 (s, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 1H), 7.00 (dtd, J = 24.8, 7.1, 1.2 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.21 - 5.05 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 15.3, 4.7 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 3H), 1.55 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 2H); LCMS: 518.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0360] 실시예 105 (1R,3R)-1-(4-(2-(3-(다이플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)-2,6-다이플루오로페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌(**105**)

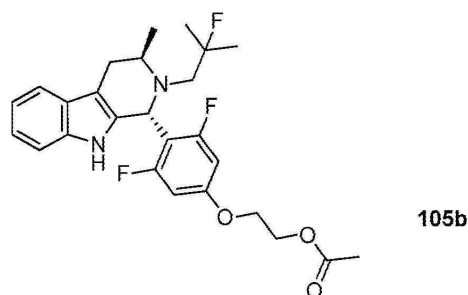
[0361] 단계 1: 2-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페녹시)에틸 아세테이트(**105a**)



[0362]

[0363] 아세트오니트릴(5 mL) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(1 mL) 중의 2,6-다이플루오로-4-하이드록시-벤즈알데하이드(CAS 번호: 532967-21-8, 300 mg, 1.89 mmol) 및 2-브로모-에틸아세테이트(CAS 번호: 927-68-4, 0.22 mL, 2 mmol)의 용액을 80℃에서 24시간 동안 가열하였다. 2-브로모-에틸아세테이트(0.11 mL, 1 mmol)의 추가의 분획을 가하고, 80℃에서 추가로 30시간 동안 계속 가열하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하였다. 잔사를 EtOAc와 중탄산나트륨의 포화된 용액 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc의 추가의 분획으로 추출하였다. 합친 유기 층을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 사이클로헥산/에틸 아세테이트, 구배 0% 내지 33%)로 정제하여, **105a**를 백색 분말로서 얻었다(213 mg, 45%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.20 (s, 1H), 6.51 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H).

[0364] 단계 2: 2-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페녹시)에틸 아세테이트(**105b**)

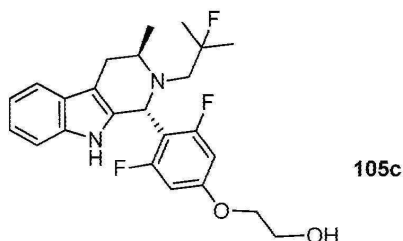


[0365]

[0366] 톨루엔(1 mL) 중의 (2-플루오로-2-메틸-프로필)-[(*R*)-2-(1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-아민(**101d**)(213 mg, 0.86 mmol) 및 2-(3,5-다이플루오로-4-포르밀페녹시)에틸 아세테이트(**105a**)(210 mg, 0.86 mmol)의 용액에, 아르곤 하에서 빙초산(0.1 mL, 1.72 mmol)을 가했다. 이 용기를 밀봉하고, 이 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하였다. 잔사를 다이클로로메탄과 중탄산나트륨의 포화된 용액 사이에 분배하였다. 수성 층을 다이클로로메탄의 추가의 분획으로 추출하였다. 합친 유기 층을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 사이클로헥산/에틸 아세테이트, 구배 0% 내지 20%)로 정제하여, **105b**를 백색 포움으로서 얻었다(323 mg, 80%). ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2 H), 6.42 (dd, J = 13, 3 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.40 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (dd, J = 19, 15 Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (dd, J = 25.0, 15.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.24 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 1.1 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

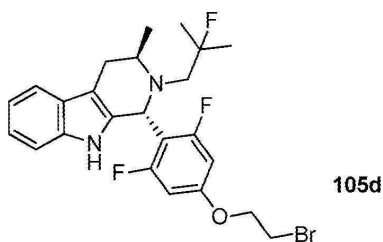
[0367] 단계 3: 2-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페녹시)에탄올(**105c**)



[0368]

[0369] THF/MeOH(2/1, 6 mL) 중의 2-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페녹시)에틸 아세테이트(**105b**)(320 mg, 0.675 mmol)의 용액에 수산화나트륨(1 N, 4 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 70°C에서 45분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여, **105c**를 백색 포움으로서 얻었다(264 mg, 91%). LCMS: 431.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0370] 단계 4: (1R,3R)-1-(4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌(**105d**)



[0371]

[0372] DCM(2.5 mL) 중의 2-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페녹시)에탄올(**105c**)(130 mg, 0.3 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(94 mg, 0.36 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드(120 mg, 0.36 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 진공에서 제거하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 사이클로헥산/에틸 아세테이트, 구배 0% 내지 20%)로 정제하여, **105d**를 백색 포움으로서 얻었다(142 mg, 95%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2 H), 6.42 (dd, J = 13.0, 3.0 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (dd, J = 19.4, 15.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (dd, J = 25.0, 15.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 12 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0373] 단계 5: 아세트니트릴(1 mL) 중의 (1R,3R)-1-(4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌(**105d**)(62 mg, 0.125 mmol)의 용액에, *N,N*-다이이소프로필에틸아민(0.064 mL, 0.375 mmol) 및 3-(다이플루오로메틸)아제티딘 하이드로클로라이드(CAS 1354792-76-9, 27 mg, 0.187 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안, 이어서 45°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하였다. 잔사를 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc의 추가의 분획으로 추출하였다. 합친 유기 층을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 다이클로로메탄/메탄올, 구배 0% 내지 2.5

%)로 정제하여, **105**를 황백색 고체로서 얻었다(40 mg, 62%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2 H), 6.38 (dd, J = 13.3, 3 Hz, 2H), 6.17 - 5.76 (dt, J = 56.0, 5.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.90 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (dd, J = 25.6, 14.9 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 12 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS: 520.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

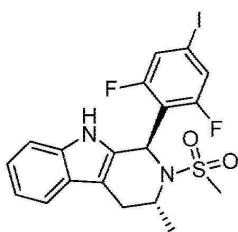
[0374] 화합물 106 내지 125를 본원에 기재된 절차로 제조하고, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 특성규명하였다:

106	520.1
107	486.4
108	532.4
109	518.2
110	
111	469.2
112	487.3
113	498.3
114	514.3
115	500.3
116	486.3
117	486.1
118	500.2
119	500.2
120	484.2
121	472.2
122	516.2
123	502.3
124	528.3
125	514.3

[0375]

[0376] 실시예 126 (1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2-(메틸설포닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌(**126**)

[0377] 단계 1: (1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-2-(메틸설포닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌



[0378]

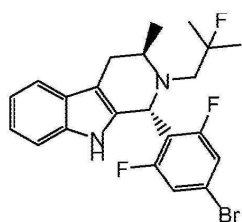
[0379] 50-mL의 둥근바닥-플라스크에, (1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌(50 mg, 0.12 mmol) 및 클로로포름(0.15 M, 0.8 mL)을 가했다. 이어서, *N,N*-다이이소프로필에틸아민(0.06 mL, 0.35 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.014 mL, 0.18 mmol)를 순차적으로 가했다. 이어서, 이 반응물을 45°C로 가열하고, LCMS가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지 모니터링하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각하고, 포화된 수성 NH_4Cl 을 가하여 켄칭하고, DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을, 0-50% *i*PrOAc/헵탄으로 용리하는 플래시 칼럼 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(40 mg, 68% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.43 (q, J = 5.6, 5.0 Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.83 (s, 4H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: 503.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0380] 단계 2: 5 mL 바이알에, (1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-2-메틸설포닐-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-*b*]인돌(40 mg, 0.08 mmol), 2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에탄올(21 mg, 0.16 mmol), 제일구리 요오다이드(6 mg, 0.032 mmol), 탄산칼륨(33 mg, 0.24 mmol) 및 부티로니트릴(0.5 mL)을 가했다. 이

용액을 5분 동안 탈기시키고, 그 다음 135℃로 밤새 가열하였다. 반응을 모니터링하여, LCMS이 반응의 완료를 나타내면, 이 반응 혼합물을, EtOAc로 용리하는 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고, 역상 HPLC로 정제하여, **126**을 얻었다(6 mg, 15% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.74 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.55 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 3.93 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.74 - 2.65 (m, 4H), 1.33 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 3H). LCMS: 508.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0381] 실시예 145 N-(3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민(**145**)

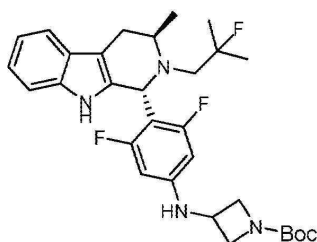
[0382] 단계 1: (1R,3R)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌



[0383]

[0384] 톨루엔(6 mL) 중의 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민(500 mg, 2.01 mmol)의 용액에, 4-브로모-2,6-다이플루오로벤즈알데하이드(490 mg, 2.21 mmol) 및 아세트산(0.58 mL, 10.2 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 이 용액을 농축하고, 잔사를 EtOAc(40 mL)로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO_3 (10 mL) 및 물(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축했다. 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피(용매 구배: 석유 에테르 중 0-6% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(800 mg, 88%)을 연황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.95 - 2.76 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 1.30 - 1.17 (m, 6H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

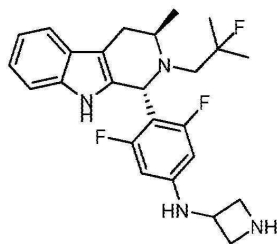
[0385] 단계 2: *t*-부틸 3-((3,5-다이플루오로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아미노)아제티딘-1-카복실레이트



[0386]

[0387] 톨루엔(10 mL) 중의 (1R,3R)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌(단계 1로부터, 800.0 mg, 1.77 mmol), BINAP(110.4 mg, 0.18 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (162.3 mg, 0.18 mmol), *t*-BuONa(511.0 mg, 5.32 mmol) 및 *t*-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(457.9 mg, 2.66 mmol)의 혼합물을 110℃에서 N_2 대기 하에 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, 실리카겔 칼럼(DCM 중 0 - 5% 메탄올)으로 정제하여, 표제 화합물(900 mg, 94%)을 갈색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 5.97 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 3H), 4.20 - 4.01 (m, 1H), 3.78 - 3.60 (m, 3H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.96 - 2.77 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.25 - 1.17 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0388] 단계 3: *N*-(3,5-다이플루오로-4-((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)페닐)아세트딘-3-아민



[0389]

[0390] DCM(5 mL) 중의 *t*-부틸 3-((3,5-다이플루오로-4-((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)페닐)아미노)아세트딘-1-카복실레이트(단계 2로부터, 0.9 g, 1.66 mmol)의 혼합물에 TFA(1.8 mL, 24.88 mmol)를 -20℃에서 가했다. 수득한 혼합물을 0℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 수성 NaHCO₃ 용액(80 mL)을 천천히 가하고, 이어서, 이 반응 혼합물을 DCM(100 mL×2)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(700 mg, 95%)을 갈색 고체로서 얻었다. 조 생성물을 추가 정제없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0391]

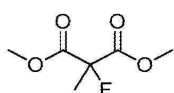
단계 4: *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL) 중의 *N*-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아세트딘-3-아민(단계 3으로부터, 700.0 mg, 1.58mmol) 및 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(613.3 mg, 4.75 mmol)의 혼합물에, 1-브로모-3-플루오로프로판(223.0 mg, 1.58 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 칼럼(DCM 중 0-10% MeOH)으로 정제하고, 역상 크로마토그래피(아세토니트릴 66-96%/물 중 0.05% NH₄OH)로 추가로 정제하여, **145**(280 mg, 35%)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 6.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 4.03 - 4.01 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0392]

실시예 154 (S)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-2(9*H*)-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올(**154**)

[0393]

단계 1: 다이메틸 2-플루오로-2-메틸말로네이트



[0394]

[0395] 500-mL의 오븐-건조된 둥근바닥 플라스크에, 수소화나트륨(1.15 당량, 21 mmol)을 가했다. 이 반응물을 질소 대기 하에 두고, 0℃로 냉각하였다. 이어서, THF(63 mL)를 가했다. 이 혼합물에 다이메틸 2-메틸프로판디오에이트(5.0 g, 34.2 mmol)를 적가하고, 이 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서 *n*-플루오로벤젠설펜이미드(1.05 당량, 19.2 mmol)를 한꺼번에 가했다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 이 반응 혼합물을 고형화하고, 추가로 50 mL의 THF를 가했다. 1.5시간 이후, 이 반응물을 수성 2 N HCl로 켄칭하고, EtOAc(500 mL)로 희석하고, 3x200 mL의 2 N HCl로 세척하였다. 유기물을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 이어서, 조물질인 백색 고체를 200 mL 헵탄에 용해시키고, 초음파처리하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 이어서, 여과된 고체를 3x200 mL 헵탄으로 세척하였다. 이어서, 합친 여과물을 농축하여, 조물질인 원하는 생성물(3 g, 53% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.32 (s, 6H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

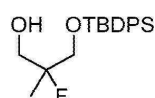
[0396] 단계 2: 2-플루오로-2-메틸프로판-1,3-다이올



[0397]

[0398] 500-mL의 오븐-건조된 둥근바닥 플라스크에, 다이메틸 2-플루오로-2-메틸-프로판디오에이트(3 g, 18.3 mmol) 및 THF(90 mL)를 가했다. 이 반응 혼합물을 N₂ 대기 하에 두고, 그 다음 0℃로 냉각하였다. 이어서, 리튬 수소화 알루미늄 용액(THF 중 1 M, 2.75 당량, 50.3 mmol)을 적가하고, 이 반응물을 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 이어서, 이 반응물을 다시 0℃로 냉각하고, 물(2 mL) 및 그 다음 15% NaOH 수용액(2 mL) 및 물(4 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 슬러리를 15분 동안 교반하고, 여과하고, 농축하여, 조 생성물(1.4 g, 71% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.85 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.22 - 1.15 (d, 3H).

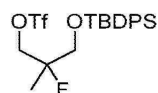
[0399] 단계 3: 3-(3급-부틸다이페닐실릴옥시)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올



[0400]

[0401] 500-mL의 오븐-건조된 둥근바닥 플라스크에, 2-플루오로-2-메틸-프로판-1,3-다이올(1.47 g, 1.25 당량, 13.6 mmol) 및 그 다음 이미다졸(1.11 g, 1.5 당량, 16.4 mmol), 3급-부틸클로로다이페닐실란(3.0 g, 10.9 mmol) 및 클로로포름(136 mL)을 가했다. 이 반응물을 밤새 교반하고, 포화된 NH₄Cl 용액(100 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 DCM(100 mL)으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 혼합물을 플래시 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(0-100% iPrOAc/헥산)로 정제하여, 원하는 생성물(1.26 g, 33% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 - 7.60 (m, 4H), 7.51 - 7.40 (m, 6H), 4.97 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 19.4, 1.9 Hz, 2H), 3.52 (ddd, *J* = 18.5, 5.8, 1.8 Hz, 2H), 1.28 (d, *J* = 21.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H).

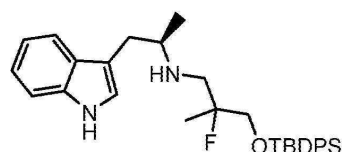
[0402] 단계 4: 3-(3급-부틸다이페닐실릴옥시)-2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄설포네이트



[0403]

[0404] 500-mL의 오븐-건조된 둥근바닥 플라스크에, 3-[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2-플루오로-2-메틸-프로판-1-올(1.3 g, 3.8 mmol), 및 다이클로로메탄(63 mL)을 질소 대기 하에 가했다. 이어서, 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고, 트리플루오로메탄설포닉 무수물(1.27 g, 1.2 당량, 4.5 mmol)을 적가했다. 이어서, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 2 N HCl 및 그 다음 포화된 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기물을 분리하고, 이어서 MgSO₄로 건조시키고, DCM으로 용리하는 실리카겔 플러그를 통해 여과하였다. 이어서, 여과물을 농축 건조하여, 조물질인 원하는 생성물(1.8 g, 100% 수율)을 수득하고, 추가 정제 없에 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.66 - 7.58 (m, 4H), 7.56 - 7.41 (m, 6H), 5.07 - 4.81 (m, 2H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 21.6 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H).

[0405] 단계 5: *N*-((*R*)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-(3급-부틸다이페닐실릴옥시)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민

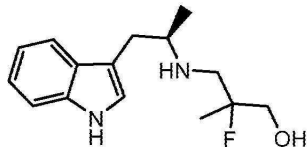


[0406]

[0407] 250-mL의 오븐-건조된 둥근바닥 플라스크에, (2*R*)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(600 mg, 3.1 mmol), *N,N*-다이이소프로필에틸아민(0.81 mL, 1.5 당량, 4.65 mmol) 및 1,4-다이옥산(6 mL)을 가하고, 이 반응 혼합물을 질소 대기 하에 두었다. 이어서, [3-[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2-플루오로-2-메틸-프로필] 트리플루오로메탄설포

포네이트(1.95 g, 1.25 당량, 3.9 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 90℃로 가열하였다. LC-MS가 출발 물질의 소모를 나타내었을 때, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃로 키텡하고, 이 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 이를 플래시 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물(1.2 g, 77% 수율)을 얻었다. LCMS: 503.3 [M+H]⁺.

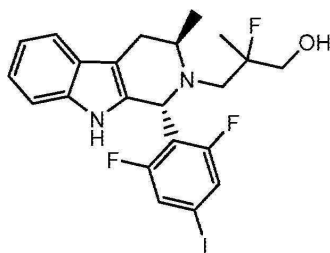
[0408] 단계 6: 3-((R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일아미노)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올



[0409]

[0410] 3-[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2-플루오로-N-[(1R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-2-메틸-프로판-1-아민(1.2 g, 2.4 mmol)을 250-mL의 오븐-건조된 둥근바닥 플라스크에 가하고, 그 다음 THF(9.6 mL) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물(3 mL, THF 중 1 M 용액)을 가했다. LC-MS가 출발 물질의 완벽한 소모를 나타낼 때까지, 이 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물을 가하여 키텡하고, DCM 중 25% IPA(5 x 100 mL)로 추출하였다. 이어서, 합친 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 플래시 칼럼 실리카겔상 크로마토그래피(MeOH/DCM 중 0-30%의 2 N NH₃)로 정제하여, 표제 화합물(332 mg, 53% 수율)을 얻었다. LCMS: 265.1 [M+H]⁺.

[0411] 단계 7: 3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올



[0412]

[0413] 100-mL의 둥근바닥 플라스크에, 2-플루오로-3-[[1R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]아미노]-2-메틸-프로판-1-올(332 mg, 1.26 mmol), 2,6-다이플루오로-4-아이오도-벤즈알데하이드(370 mg, 1.1 당량, 1.38 mmol), 및 톨루엔(5.5 mL)을 가했다. 이 반응물을 질소 대기 하에 두고, 아세트산(2 M)을 가했다. 이어서, 이 반응물을 90℃로 48시간 동안 가열하였다. 이어서, 이 반응물을 NaHCO₃의 포화된 수성 용액으로 키텡하고, 격렬하게 iPrOAc(5 x 100mL)로 추출하였다. 이어서, 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 플래시 칼럼 실리카겔상 크로마토그래피(0-100% iPrOAc/헥탄)로 정제하여, 표제 화합물(475 mg, 74% 수율)을 얻었다. LCMS: 515.1 [M+H]⁺.

[0414] 단계 8: 20-mL의 마이크로파 바이알에, 3-[(1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2-플루오로-2-메틸-프로판-1-올(400 mg, 0.78 mmol), 2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에탄올(518 mg, 5 당량, 3.9 mmol), 제일구리 요오다이드(74 mg, 0.5 당량, 0.39 mmol) 및 탄산칼륨(644 mg, 6 당량, 4.7 mmol)을 가했다. 이 바이알을 캡핑하고, 이 혼합물을 질소 대기 하에 두었다. 이어서, 부티로니트릴(5.2 mL)을 가하고 이 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 135℃로 16시간 동안 가열하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 키랄 역상 HPLC로 정제하여, 2개의 부분입체 이성질체를 수득하였다. **154**는 제2 용리 부분입체 이성질체(90 mg, 22% 수율)였다. **154**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.48 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dtd, J = 20.1, 7.2, 1.3 Hz, 2H), 6.72 - 6.55 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.55 (q, J = 6.0, 5.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.83 (m, 4H), 2.72 (dt, J = 13.0, 5.6 Hz, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 1.15 - 0.96 (m, 6H). 2개의 양성자는 물 피크 하에 모호하게 나타났다. 키랄 SFC: 칼럼 OX UPC2, 2.5분 동안 등용매 25%

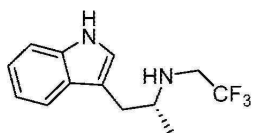
MeOH(0.1% NH₄OH 함유). 체류 시간 1.35 min. LCMS: 520.3 [M+H]⁺.

[0415] 실시예 155 (2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2-플루오로-2-메틸-프로판-1-올 155

[0416] 실시예 154의 절차에 따르면, 155는 제1 용리 부분입체이성질체(110 mg, 27% 수율)였다. 155: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.52 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.96 (dtd, J = 20.9, 7.1, 1.2 Hz, 2H), 6.69 - 6.58 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J = 18.2, 11.9, 5.7 Hz, 2H), 3.14 (ddd, J = 20.4, 11.9, 5.9 Hz, 2H), 3.03 - 2.78 (m, 4H), 2.78 - 2.64 (m, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.11 (d, J = 22.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H). 2개의 양성자는 물 피크 하에 모호하게 나타났다. 키랄 SFC: 칼럼 OX UPC2, 2.5분 동안 등용매 25% MeOH(0.1% NH₄OH 함유). 체류 시간 0.55 min. LCMS: 520.2 [M+H]⁺.

[0417] 실시예 174 (1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌(174)

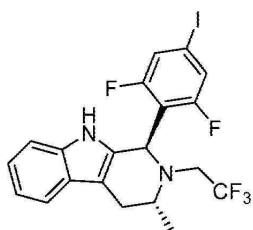
[0418] 단계 1: (R)-1-(1H-인돌-3-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로판-2-아민



[0419]

[0420] 1,4-다이옥산(3.8261 mL) 중의 (2R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(100 mg, 0.574 mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(151 mg, 0.6313 mmol), 및 N, N-다이이소프로필에틸아민(371 mg, 2.87 mmol)의 혼합물을 50°C에서 6시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 실리카 플래시 크로마토그래피(0-50% iPrOAc/헵탄)로 정제하여, 표제 화합물(89 mg, 60.5% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 8.10 - 7.92 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.33 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 3H), 2.83 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z 257 [M+H]⁺.

[0421] 단계 2: (1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌



[0422]

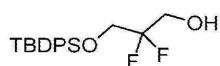
[0423] 톨루엔(1 mL) 중의 (2R)-1-(1H-인돌-3-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로판-2-아민(54 mg, 0.211 mmol), 2,6-다이플루오로-4-아이오도-벤즈알데하이드(62 mg, 0.232 mmol) 및 아세트산(110 mg, 1.84 mmol)의 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 가열하였다. 이어서, 이 혼합물을 농축했다. 잔사를 EtOAc와 포화된 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻고, 이를 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

[0424] 단계 3: 부티로니트릴(1.4 mL) 중의 (1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌(107 mg, 0.211 mmol), 2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에탄올(84 mg, 0.632 mmol), CuI(16 mg, 0.0843 mmol) 및 K₂CO₃(87 mg,

0.632 mmol)의 혼합물을 마이크로 바이알 내에서 N_2 로 5분 동안 퍼지하고, 그 다음 밀봉하고, 135℃에서 23시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여, 174(51 mg, 47% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.61 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.50 (dd, J = 47.6, 6.2 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.57 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.97 (dt, J = 16.8, 7.9 Hz, 3H), 2.84 (ddd, J = 15.3, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z 512 $[M+H]^+$.

[0425] 실시예 286 3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2,2-다이플루오로-프로판-1-올(286)

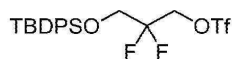
[0426] 단계 1: 3-((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)-2,2-다이플루오로프로판-1-올



[0427]

[0428] THF(4 mL) 중의 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이올(200 mg, 1.78 mmol)의 교반된 용액에, NaH(광유 중 60%, 71 mg, 1.78 mmol)를 빙육 상에서 가하고, 이 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. TBDPSCl(490 mg, 1.78 mmol)을 이 반응 혼합물에 적가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 최대 20℃로 가온하고, 3시간 동안 계속 교반하였다. 물(10 mL)을 천천히 이 반응 혼합물에 가하고, 수득한 혼합물을 EtOAc(10 mL×2)로 세척하였다. 합친 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc 중 20% 석유 에테르)로 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 1.28 mmol, 72% 수율)을 연황색 오일로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.44 - 7.36 (m, 6H), 3.96 - 3.84 (m, 4H), 1.86 (s, 1H), 1.06 (s, 9H).

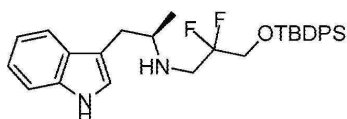
[0429] 단계 2: 3-((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)-2,2-다이플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트



[0430]

[0431] DCM(8 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2,2-다이플루오로-프로판-1-올(단계 1로부터, 400 mg, 1.14 mmol) 및 2,6-루티딘(0.39 mL, 3.42 mmol)의 교반된 용액에 Tf_2O (0.38 mL, 2.28 mmol)를 빙육 상에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 빙수(20 mL)에 천천히 붓고, 이 혼합물을 DCM(20 mL × 2)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 1 N HCl(20 mL), 포화된 $NaHCO_3$ (20 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc 중 10% 석유 에테르)로 정제하여, 원하는 생성물(500 mg, 1.04 mmol, 91%)을 연황색 오일로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 - 7.64 (m, 4H), 7.47 - 7.41 (m, 6H), 4.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.08 (s, 9H).

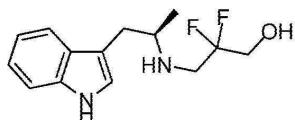
[0432] 단계 3: (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)-2,2-다이플루오로프로판-1-아민



[0433]

[0434] 다이옥산(60 mL) 중의 [3-[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시]-2,2-다이플루오로-프로필 트리플루오로메탄설포네이트(단계 2로부터, 8.31 g, 17.22 mmol), DIPEA(6.1 mL, 34.44 mmol) 및 (2R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(3 g, 17.22 mmol)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 이 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc(100 mL×2)로 세척하였다. 합친 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(7.6 g, 87%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS: 507.2 $[M+H]^+$.

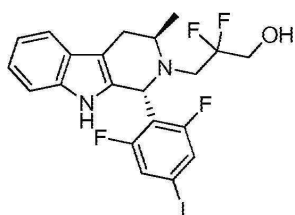
[0435] 단계 4: (*R*)-3-((1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)아미노)-2,2-다이플루오로프로판-1-올



[0436]

[0437] THF(100 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)-2,2-다이플루오로프로판-1-아민(단계 3으로부터, 7.6 g, 15 mmol)의 교반된 용액에 TBAF(THF 중 1.0 M, 30 mL, 30 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(200 mL×3)로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 70% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(3.5 g, 87%)을 연황색 오일로서 얻었다. LCMS: 268.9 [M+H]⁺.

[0438] 단계 5: 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-2(9*H*)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올



[0439]

[0440] 톨루엔(30 mL) 중의 (*R*)-3-((1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)아미노)-2,2-다이플루오로프로판-1-올(단계 4로부터, 2 g, 7.45 mmol), HOAc(1.29 mL, 22.36 mmol) 및 2,6-다이플루오로-4-아이오도-벤즈알데하이드(2 g, 7.45 mmol)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 이 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(50 mL×2)로 세척하였다. 합친 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc 중 20% 석유 에테르)로 정제하여, 표제 화합물(2.8 g, 73%)을 연황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 3H), 3.24 - 3.06 (m, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

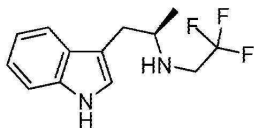
[0441] 단계 6: *n*-PrCN(20 mL) 중의 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-2(9*H*)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올(단계 5로부터, 1.5 g, 2.89 mmol), 2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에탄올(1.93 g, 14.47 mmol), CuI(1.65 g, 8.68 mmol) 및 K₂CO₃(1.2 g, 8.68 mmol)의 혼합물을 N₂ 대기 하에 135℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 이 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, DCM(50 mL×2)으로 세척하였다. 합친 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔사를 역상 크로마토그래피(아세토니트릴 50-80%/물 중 0.05% NH₄OH)로 정제하여, **286**(170 mg, 11%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.49 (dd, *J* = 47.6, 6.0 Hz, 2H), 4.00 - 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.63 - 3.45 (m, 4H), 3.22 - 3.13 (m, 3H), 3.02 - 2.60 (m, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). LCMS: 524.1 [M+H]⁺.

[0442] 실시예 303 (1*R*,3*R*)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-1-[2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]옥시-페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-*b*]인돌(**303**)

[0443] 실시예 305의 절차에 따라, **303**을 제조하였다. LCMS: 494.2 [M+H]⁺.

[0444] 실시예 304 N-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)-1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-아민(**304**)

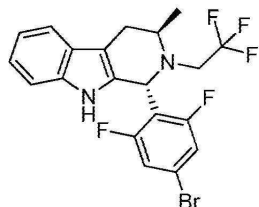
[0445] 단계 1: (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로판-2-아민



[0446]

[0447] 1,4-다이옥산(100 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민(10.0 g, 57.39 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(13.3 g, 57.39 mmol) 및 DIPEA(22.2 g, 172.18 mmol)를 가했다. 수득한 혼합물을 80°C에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(14 g, 95.2%)을 연황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.02 (br. s., 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 3H), 2.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

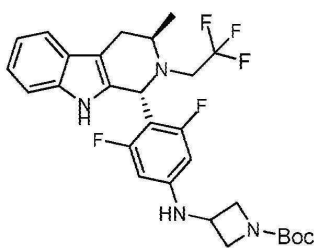
[0448] 단계 2: (1*R*,3*R*)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로페닐)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌



[0449]

[0450] 톨루엔(150 mL) 중의 (*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로판-2-아민(단계 1로부터, 14.0 g, 54.63 mmol), 4-브로모-2,6-다이플루오로벤즈알데하이드(11.5 g, 51.9 mmol) 및 아세트산(6.25 mL, 109.26 mmol)의 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 25°C로 냉각하고, 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-5% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 및 그의 *시스*-이성질체(24 g, 95.7% 수율)(*트랜스*:*시스* = 4:1)를 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 4H), 5.69 (s, 0.2H), 5.31 (s, 0.8H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.45 - 3.17 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 0.6 H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 2.4 H).

[0451] 단계 3: 3급-부틸 3-((3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아미노)아제티딘-1-카복실레이트



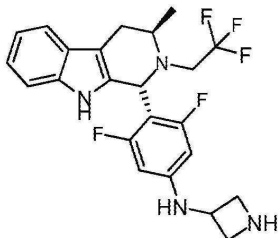
[0452]

[0453] 1,4-다이옥산(250 mL) 중의 (1*R*,3*R*)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로페닐)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌(*트랜스*:*시스* = 4:1)(단계 2로부터, 23.0 g, 50.08 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.59 g, 5.01 mmol), 3급-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(12.9 g, 75.12 mmol), Xantphos(5.8 g, 10.02 mmol) 및 Cs_2CO_3 (48.9 g, 150.25 mmol)의 혼합물을 115°C에서 N_2 대기 하에 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축하고, 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(25 g, 90.7% 수율)(*트랜스*:*시스* = 4:1)을 연갈색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.56 - 7.37 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.04 - 5.94 (m,

2H), 5.57 (s, 0.2H), 5.21 (s, 0.8H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.35 - 3.17 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 3.02 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.55 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.6H), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 2.4H).

[0454]

단계 4: *N*-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아세트딘-3-아민



[0455]

[0456]

1,4-다이옥산(120 mL) 중의 3급-부틸 3-((3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아미노)아세트딘-1-카복실레이트(단계 3으로부터, 10.0 g, 18.16 mmol)(트랜스 : 시스 = 4:1)의 용액에 황산(4.87 mL, 90.82 mmol)을 0℃에서 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO_3 (250 mL)에 붓고, 이 혼합물을 EtOAc (200 mL×2)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여, 표제 화합물(8 g, 97.8% 수율)(트랜스 : 시스 = 4:1)을 황색 고체로서 얻었다. 조질 화합물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0457]

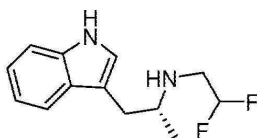
단계 5: DMF(80 mL) 중의 *N*-(3,5-다이플루오로-4-((1*R*,3*R*)-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페닐)아세트딘-3-아민(단계 4로부터, 트랜스 : 시스 = 4:1, 8.0 g, 17.76 mmol) 및 DIPEA(8.83 mL, 53.28 mmol)의 혼합물에 1-플루오로-3-아이오도프로판(3.34 g, 17.76 mmol)을 적가했다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc (400 mL)로 희석하고, 염수(200 mL×5)로 세척하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 10 - 40 % EtOAc)로 정제하여, 원하는 생성물(7 g, 77.2% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. 이 생성물을 또 다른 배치(12.3 g 총)와 조합하고, 분취-HPLC(페노메넥스 시너지 맥스(Phenomenex Synergi Max)-RP 250×80mm×10 μm , 아세토니트릴 50-80/물 중 10mM NH_4HCO_3)로 정제하여, 10 g 생성물(트랜스 : 시스 = 4:1, HPLC 상에서 분리 불가)을 백색 고체로서 얻었다. 이어서, 이 생성물(트랜스 : 시스 = 4:1)을 SFC(AD(250mm×30mm, 10 μm), 기본-EtOH 40%)로 추가로 정제하여, 순수한 **304**(5.9 g, 59% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 2H), 6.09 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.58 - 4.35 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 3H), 1.87 - 1.66 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0458]

실시예 305 (1*R*,3*R*)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아세트딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-*b*]인돌(**305**)

[0459]

단계 1: (R)-*N*-(2,2-다이플루오로에틸)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민



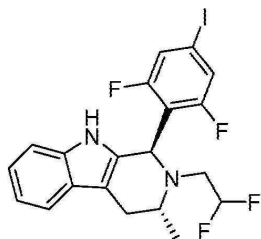
[0460]

[0461]

(2*R*)-1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민(4.2 g, 24.1 mmol), 2,2-다이플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(5.16 g, 24.1 mmol) 및 다이이소프로필아민(8.41 mL, 48.2 mmol)의 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각하고, iPrOAc (150 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을, 0-5% MeOH/DCM로 용리하는 플래시 칼럼 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(5.6 g, 97% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.03 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.36 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.1$

Hz, 1H), 5.78 (tdd, $J = 56.6, 4.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.11 - 2.76 (m, 5H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); LCMS: 239.15 $[M+H]^+$.

[0462] 단계 2: (1R,3R)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌



[0463]

[0464] 톨루엔(70 mL) 중의 (R)-N-(2,2-다이플루오로에틸)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(5.0 g, 21 mmol) 및 2,6-다이플루오로-4-아이오도벤즈알데하이드(5.2 g, 19 mmol)의 용액에 아세트산(2.4 mL)을 가하고, 이 혼합물을 90℃에서 20시간 동안 질소 대기 하에 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각하고, 농축했다. 잔사를 iPrOAc에 용해시키고, 포화된 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 이를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 0-15 % iPrOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물(7.8 g, 76 %)을 트랜스:시스 이성질체의 3:1 혼합물로서 얻었다. LCMS: 489.0 $[M+H]^+$. 이 혼합물을 그대로 다음 단계에 보냈다.

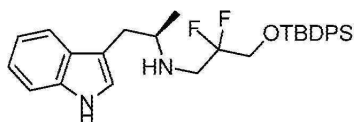
[0465] 단계 3: (1R,3R)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌(8.0 g, 16.4 mmol), 2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에탄올(2.62 g, 19.7 mmol), 제일구리 요오다이드(0.94 g, 4.9 mmol), 탄산칼륨(4.5 g, 32.8 mmol) 및 부티로니트릴(33 mL)의 혼합물을 5분 동안 탈기시키고, 그 다음 140℃로 밤새 가열하였다. 이 반응 혼합물을, iPrOAc로 용리하는 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고, 역상 HPLC로 정제하고, 시스:트랜스 이성질체를 키랄 SFC로 분리하여, **305**(3.77 g, 44% 수율)를 얻었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.59 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 6.05 - 5.61 (m, 1H), 5.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 47.6, 6.2$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 3H), 2.90 - 2.52 (m, 7H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).. LCMS: 494.2 $[M+H]^+$.

[0466] 실시예 306 (1S,3R)-2-(2,2-다이플루오로에틸)-1-[2,6-다이플루오로-4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌(**306**)

[0467] 실시예 305의 절차에 따라, **306**을 제조하였다. LCMS: 494.2 $[M+H]^+$.

[0468] 실시예 340 3-[(1R,3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-[[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]아미노]페닐]-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-2-일]-2,2-다이플루오로-프로판-1-올(**340**)

[0469] 단계 1: (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)-2,2-다이플루오로프로판-1-아민

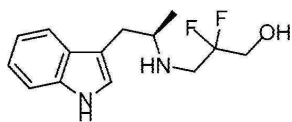


[0470]

[0471] 1,4-다이옥산(600 mL) 중의 (2R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(29 g, 166.44 mmol), [3-[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시]-2,2-다이플루오로-프로판-1-올 트리플루오로메탄설포네이트(80.31 g, 166.44 mmol) 및 DIPEA(55.01 mL, 332.87 mmol)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(600 mL)에 희석하고, EtOAc(600 mL×2)로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(69 g, 82%)을 연황색 오일로서 얻었다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 4H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 7H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 3H),

2.86 - 2.80 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). MS: $[M+H]^+$ 507.1.

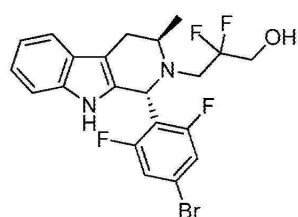
[0472] 단계 2: (R)-3-((1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)아미노)-2,2-다이플루오로프로판-1-올



[0473]

[0474] THF(690 mL) 중의 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-3-((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)-2,2-다이플루오로프로판-1-아민(단계 1로부터, 69 g, 136.18 mmol)의 교반된 용액에 THF 중의 1 M TBAF(272.35 mL, 272.35 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(800 mL)로 희석하고, EtOAc(800 mL×3)로 추출하였다. 합친 유기 층을 농축하고, 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(29 g, 79%)을 연황색 오일로서 얻었다.

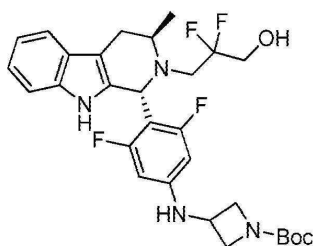
[0475] 단계 3: 3-((1R,3R)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올



[0476]

[0477] 톨루엔(400 mL) 중의 (R)-3-((1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)아미노)-2,2-다이플루오로프로판-1-올(단계 2로부터, 20 g, 74.54 mmol), 아세트산(12.91 mL, 223.63 mmol) 및 4-브로모-2,6-다이플루오로벤즈알데하이드(16.47 g, 74.54 mmol)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고, EtOAc(500 mL×2)로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(24.8 g, 71%, 트랜스/시스 = 20/1)을 연황색 고체로서 얻었다. MS: $[M+H]^+$ 470.9.

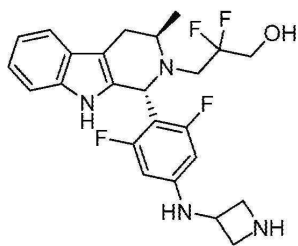
[0478] 단계 4: 3급-부틸 3-((4-((1R,3R)-2-(2,2-다이플루오로-3-하이드록시프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아미노)아제티딘-1-카복실레이트



[0479]

[0480] 1,4-다이옥산(300 mL) 중의 3-((1R,3R)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올(단계 3으로부터, 24.8 g, 52.62 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4.82 g, 5.26 mmol), Xantphos(6.09 g, 10.52 mmol), Cs_2CO_3 (51.44 g, 157.86 mmol) 및 3급-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(13.59 g, 78.93 mmol)의 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 25℃로 냉각하고, 물(500 mL)로 희석하고, EtOAc(500 mL×2)로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc 중 20% 석유 에테르)로 정제하여, 표제 화합물(20.5 g, 69%, 트랜스/시스 = 20/1)을 황색 고체로서 얻었다. MS: $[M+H]^+$ 563.0.

[0481] 단계 5: 3-((1R,3R)-1-(4-(아제티딘-3-일아미노)-2,6-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-2(9H)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올



[0482]

[0483]

1,4-다이옥산(194 mL) 중의 3급-부틸 3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-다이플루오로-3-하이드록시프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)아미노)아제티딘-1-카복실레이트 (단계 4로부터, 20.5 g, 36.44 mmol)의 용액에 황산(19.42 mL, 364.38 mmol)을 빙욕 상에서 적가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ 용액(800 mL)에 붓고, EtOAc(600 mL×2)로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(18g, 조물질, 트랜스/시스 = 20/1)을 황색 고체로서 얻었다. 조질 잔사를 직접 다음 단계로 보냈다. MS: [M+H]⁺ 463.0.

[0484]

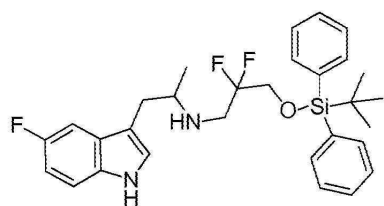
단계 6: DMF(180 mL) 중의 3-((1*R*,3*R*)-1-(4-(아제티딘-3-일아미노)-2,6-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-2(9*H*)-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올(단계 5로부터, 18 g, 38.92 mmol), DIPEA(19.3 mL, 116.76 mmol) 및 1-플루오로-3-아이오도프로판(7.32 g, 38.92 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, 염수(500 mL×3)로 세척하였다. 합친 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 10% MeOH)로 정제하여, 원하는 생성물(7.1 g, 85% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. 수득한 잔사를 역상 크로마토그래피(아세토니트릴 40-75/물 중 0.05% NH₄OH) 및 키랄 SFC(AD 250mm×50mm, 10μm; 초임계 CO₂/EtOH(0.1%NH₃H₂O) = 40/40, 200 mL/min)로 추가로 정제하여, **340**(2.85 g, 14%)을 연황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 2H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 3H), 3.63 - 3.42 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 3H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS: [M+H]⁺ 523.2.

[0485]

실시예 365 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올(**365**)

[0486]

단계 1: ([3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2,2-다이플루오로-프로필]-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-아민



[0487]

[0488]

다이옥산(140 mL) 중의 [3-[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2,2-다이플루오로-프로필] 트리플루오로메탄-설포네이트(실시예 286, 단계 2로부터, 43.22 g, 89.6 mmol), DIPEA(19.5 mL, 112.0 mmol) 및 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-1-메틸-에틸아민(CAS 번호: 712-08-3, 14.7 g, 74.7 mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 물(x 2) 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조질 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: DCM)로 정제하여, 표제 화합물(32.8 g, 96%)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.48 - 7.34 (m, 6H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.03 - 7.02 (m, 1H), 6.93 (dt, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.22 - 3.03 (m, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H). LCMS: 525.3

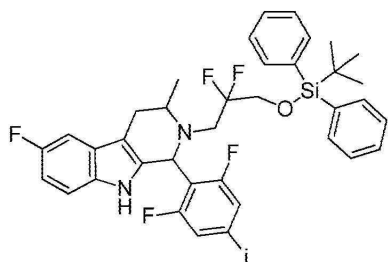
$[M+H]^+$.

[0489]

단계

2:

2-[3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2,2-다이플루오로-프로필]-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린



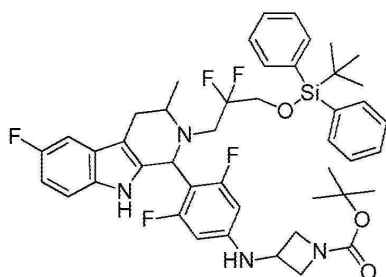
[0490]

[0491]

톨루엔(65 mL) 중의 [3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2,2-다이플루오로-프로필]-[2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-아민(32.8 g, 62.5 mmol)의 용액에 4-아이오도-2,6-다이플루오로벤즈알데하이드(20.1 g, 75.0 mmol) 및 아세트산(7.2 mL, 125.0 mmol)을 가했다. 첨가를 끝내고, 이 반응 혼합물을 90℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO_3 (x 3) 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축했다. 잔사를 실리카상 크로마토그래피(이동상: 사이클로헥산 중 톨루엔, 구배 10-50%)로 정제하여, 표제 화합물(34.9 g, 72%)을 황백색 포움으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 - 7.60 (m, 4H), 7.46 - 7.33 (m, 7H), 7.21 - 7.08 (m, 4H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 1.4, 4.9, 15.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). LCMS: 775.2 $[M+H]^+$.

[0492]

단계 3: 3-(4-{2-[3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2,2-다이플루오로-프로필]-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린-1-일}-3,5-다이플루오로-페닐아미노)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0493]

[0494]

1,4-다이옥산(192 mL) 중의 2-[3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2,2-다이플루오로-프로필]-1-(2,6-다이플루오로-4-아이오도-페닐)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린(30.8 g, 39.8 mmol), XantPhos(4.60 g, 7.9 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.64 g, 4.0 mmol), Cs_2CO_3 (25.9 g, 79.4 mmol) 및 *t*-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(10.3 g, 59.6 mmol)의 혼합물을 밀봉된 용기에서 아르곤 하에서 115℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 잔류 고체를 셀라이트(등록상표)의 패드를 통해 여과하여 제거하고, 여액을 농축했다. 수득한 잔사를 실리카겔상 플래시 크로마토그래피(이동상: DCM 중 EtOAc, 구배 0 - 5%)로 정제하여, 표제 화합물(27.9 g, 76%)을 베이지색 포움으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 - 7.58 (m, 4H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 5.88 - 5.80 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.69 - 3.50 (m, 3H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 3.3, 15.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H). LCMS: 819.4 $[M+H]^+$.

[0495]

단계 4: 아제티딘-3-일-(4-{2-[3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2,2-다이플루오로-프로필]-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린-1-일}-3,5-다이플루오로-페닐)-아민

[illegible]COCC(F)(F)CN1C2C(=C3C(=C1)C(=C(C=C3)F)C(=C(C=C2)N4CCN(CCCF)CC4)C5=CC=C(C=C5)F)C6=CC=C(C=C6)F

- 145 -

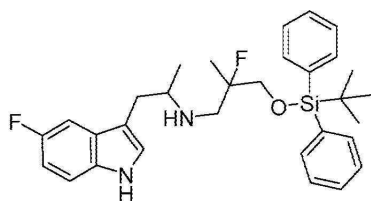
[0503] THF(150 mL) 중의 (4-{2-[3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2,2-다이플루오로-프로필]-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린-1-일}-3,5-다이플루오로-페닐)-[1-(3-플루오로-프로필)-아제티딘-3-일]-아민(12.1 g, 15.5 mmol)의 혼합물에 아르곤 하에서 THF 중 1M TBAF의 용액(23.3 mL)을 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물(x 4)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 메탄올/TBME 중 2M 암모니아, 구배 0.5% 내지 5%)로 정제하여, (R,R) 및 (S,S) 3-(1-{2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로-프로필)-아제티딘-3-일아미노]-페닐}-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-베타-카볼린-2-일)-2,2-다이플루오로-프로판-1-올의 혼합물을 얻었다. 부분입체이성질체들의 쌍을 키랄 HPLC(키랄팩(ChiralPak) 1B, 헵탄 중 15% EtOH + 0.1% 다이에틸아민)로 분리하였다. **365**는 키랄 HPLC로 분리된 제2 피크였다: (1.90 g, 23%). 피크 2 rt = 15 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.86 (dt, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 6.08 - 6.00 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.80 - 3.56 (m, 6H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS: 541.4 [M+H]⁺.

[0504] 실시예 366 3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올(**366**)

[0505] 실시예 365의 절차에 따르면, 키랄 HPLC에 의해 분리된 제1 피크가 **366**이었다: (1.95g, 24%). 피크 1 rt = 12 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.86 (dt, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 6.08 - 6.00 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.80 - 3.56 (m, 6H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS: 541.4 [M+H]⁺.

[0506] 실시예 368 3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올(**368**)

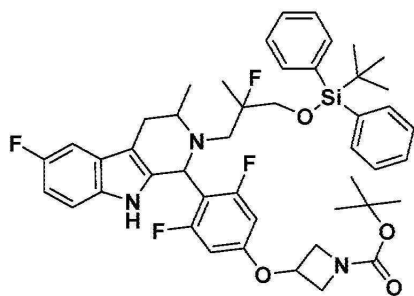
[0507] 단계 1: [3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2-플루오로-2-메틸-프로필]-[2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-아민



[0508]

[0509] 다이옥산(43 mL) 중의 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸아민(CAS 번호: 712-08-3, 3.61 g, 18.7 mmol) 및 DIPEA(4.9 mL, 28.1 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 트리플루오로-메탄설폰산 3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2-플루오로-2-메틸-프로필 에스테르(중간체 XX)(3.09 g, 9.48 mmol)를 가했다. 수득한 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 추가로 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 다이클로로메탄/메탄올, 구배 0% 내지 5%)로 정제하여, 표제 화합물의 부분입체이성질체들의 혼합물을 황색 오일로서 얻었다(8.0 g, 82%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (br. s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 4H), 7.52 - 7.38 (m, 6H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.92 (dt, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.57 (m, 5H), 3.02 - 2.65 (m, 6H), 1.33 (d, J = 22.0 Hz, 3H), 1.1 - 1.0 (m, 9H); LCMS: 521.3 [M+H]⁺.

[0510] 단계 2: 3-(4-{2-[3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2-플루오로-2-메틸-프로필]-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린-1-일}-3,5-다이플루오로-페녹시)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



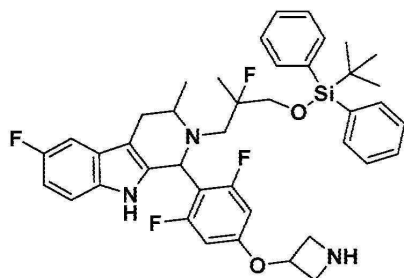
[0511]

[0512]

표제 화합물을, 중간체 101e의 제조에 대해 개시된 절차에 따라, [3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2-플루오로-2-메틸-프로필]-[2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-아민(중간체 1a)(8 g, 15.3 mmol) 및 3-(3,5-다이플루오로-4-포르밀-페녹시)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(101c)(5.6 g, 18.1 mmol)로부터 제조하였다. 조 생성물을 정제하고, 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 사이클로헥산/에틸 아세테이트, 구배 0% 내지 20%)로 정제하여, 표제 화합물의 부분입체이성질체들의 혼합물을 백색 포움으로서 얻었다(8.0 g, 64%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.65 - 7.54 (m, 4H), 7.47 - 7.30 (m, 7H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.84 (dt, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.23 - 6.07 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 11.5, 16.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.29 (m, 1H), 3.10 - 2.83 (m, 2H), 2.69 - 2.39 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.46 - 1.40 (m, 9H), 1.29 - 0.98 (m, 12H); LCMS: 816.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0513]

단계 3: 1-[4-(아제티딘-3-일옥시)-2,6-다이플루오로-페닐]-2-[3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2-플루오로-2-메틸-프로필]-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린



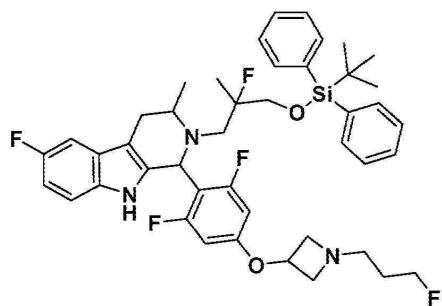
[0514]

[0515]

다이옥산(80 mL) 중의 3-(4-(2-[3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2-플루오로-2-메틸-프로필]-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린-1-일)-3,5-다이플루오로-페녹시)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 2a)(8.0 g, 9.80 mmol)의 혼합물에 아르곤 하에서 0°C에서 다이옥산(27 mL) 중의 진한 황산(2.62 mL, 49.0 mmol)의 용액을 적가하고, 광으로부터 보호된 이 혼합물을 rt로 가온하고, 3.5 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화된 NaHCO_3 로 희석하고, 10분 동안 교반하고, 층들을 분리했다. 유기 층을 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 추가로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여, 표제 화합물의 부분입체이성질체들의 혼합물을 연한 황색 포움(7.05 g, 대략 정량적)으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.66 - 7.54 (m, 4H), 7.47 - 7.30 (m, 7H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.84 (dt, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.25 - 6.09 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 3.94 - 3.65 (m, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.24 (m, 1H), 3.11 - 2.83 (m, 2H), 2.69 - 2.39 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.27 - 1.12 (m, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 12H); LCMS: 716.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0516]

단계 4: 2-[3-(3급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2-플루오로-2-메틸-프로필]-1-{2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로-프로필)-아제티딘-3-일옥시]-페닐}-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린



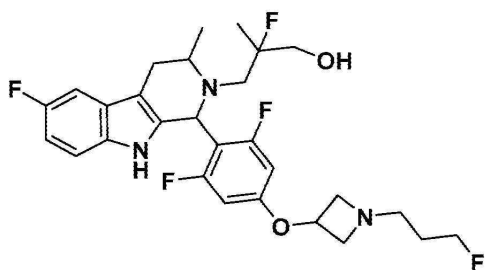
[0517]

[0518]

표제 화합물을, 실시예 101의 제조에 대해 개시된 절차에 따라, 1-[4-(아제티딘-3-일옥시)-2,6-다이플루오로-페닐]-2-[3-(3-급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2-플루오로-2-메틸-프로필]-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린(중간체 3a)(7.05 g, 9.84 mmol) 및 1-아이오도-3-플루오로프로판(2.77 g, 14.7 mmol; CAS 번호: 462-40-8)으로부터 제조하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 다이클로로메탄/메탄올, 구배 0% 내지 3%)로 정제하여, 표제 화합물을 백색 포움으로서 얻었다(5.7 g, 75%). LCMS: 776.4 [M+H]⁺.

[0519]

단계 5: 라세미 3-(1-(2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로-프로필)-아제티딘-3-일옥시]-페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-베타-카볼린-2-일)-2-플루오로-2-메틸-프로판-1-올



[0520]

[0521]

THF(80 mL) 중의 2-[3-(3-급-부틸-다이페닐-실라닐옥시)-2-플루오로-2-메틸-프로필]-1-(2,6-다이플루오로-4-[1-(3-플루오로-프로필)-아제티딘-3-일옥시]-페닐)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카볼린 중간체(4a)(5.17 g, 6.66 mmol)의 혼합물에 아르곤 하에서 THF 중 1M TBAF의 용액(10 mL)을 가하고, 이 반응 혼합물을 RT에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물과 염수의 혼합물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc로 추가로 추출하고, 합친 유기 층을 추가로 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 다이클로로메탄/메탄올, 구배 0% 내지 6%)로 정제하여, 부분입체이성질체들(부분입체이성질체 1 및 부분입체이성질체 2)의 2개의 쌍을 수득하였다. 부분입체이성질체 1의 쌍을 키랄 HPLC(키랄팩 IC, 헵탄 중 25% IPA(0.1% 다이에틸아민))로 추가로 정제하였다. 단리된 제1 피크(rt = 8.2 분)(368)를 백색 고체로서 단리하였다(467 mg, 13%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (br s., 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.38 - 6.33 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.55 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 4.00 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.60 (q, 1H, J = 10.3 Hz), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 4H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 6H); LCMS: 538.3 [M+H]⁺.

[0522]

실시예 369 3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올(369)

[0523]

실시예 368의 절차에 따라, 키랄 HPLC로 단리된 제2 피크(rt = 15.5 분)(369)를 백색 고체로서 단리하였다(480 mg, 13.5%).

[0524]

실시예 370 3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올(370)

[0525]

실시예 368의 절차에 따라, 부분입체이성질체 2의 쌍을 키랄 HPLC(키랄팩 IC, 헵탄 중 25% IPA(0.1% 다이에틸아민))로 정제하였다. 단리된 제1 피크를 키랄 HPLC(키랄팩 IA, 헵탄 중 25% IPA(0.1% 다이에틸아민))로 추가로 정제하였다: 단리된 제1 피크(rt = 8.5 분)(370)를 백색 고체로서 단리하였다(165 mg, 5%). ¹H NMR (400 MHz,

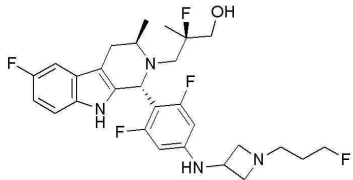
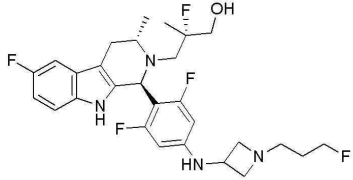
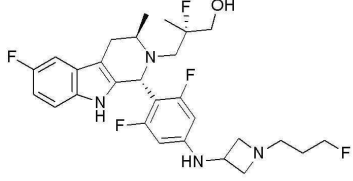
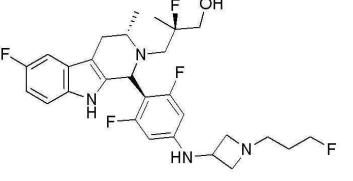
CDCl_3): 7.53 (br. s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.33 - 6.28 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.55 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 3.85 - 3.54 (m, 6H), 3.16 - 2.92 (m, 4H), 2.79 (t, 1H, $J = 15.7$ Hz), 2.68 - 2.56 (m, 3H), 1.77 (tdd, $J = 6.7, 19.3, 19.3$ Hz, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 6H); LCMS: 538.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0526] 실시예 371 3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올(371)

[0527] 실시예 368의 절차에 따라, 부분입체이성질체 2의 쌍을 키랄 HPLC(키랄팩 IC, 헵탄 중 25% IPA(0.1% 다이에틸아민))로 정제하였다. 단리된 제2 피크($\text{rt} = 14$ 분)(371)를 백색 고체로서 단리하였다(180 mg, 5%).

[0528] 표 2a에서 다른 예시적인 화학식 I의 화합물은 하기 구조, 상응하는 명칭(캠바이오드로우(ChemBioDraw), 버전 12.0.2, 캠브리지소프트 코퍼레이션(CambridgeSoft Corp.), 미국 매사추세츠주 캠브리지), 및 생물학적 활성을 가진다. 하나 초과 명칭이 화학식 I의 화합물 또는 중간체와 관련된 경우, 화학 구조가 그 화합물을 정의할 것이다.

[0529] 표 2a

번호	구조	명칭	ER-알파 MCF7 HCS EC ₅₀ (μM)	LCMS [M+H] ⁺
431		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.0000943	537.3
432		(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.00327	537.3
433		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.0000209	537.3
434		(R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올	0.000706	537.3

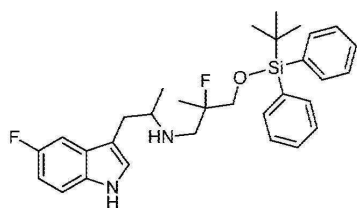
[0530]

[0531]

실시예 431 (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올 (431)

[0532]

단계 1: 3-((3-급-부틸다이페닐실릴)옥시)-2-플루오로-N-(1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-메틸프로판-1-아민



[0533]

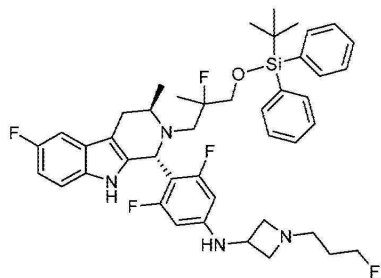
[0534]

병용으로 냉각된 1,4-다이옥산(105 mL) 중의 1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(5.30 g, 26.2 mmol, 95%, 문헌[Yeung, et al, J. Med. Chem. 2010, 53, 5155-5164]에 따라 제조됨)의 용액에, 실시예 154, 단계 5

에 따라, N,N-다이이소프로필에틸아민(6.85 mL), 그 다음 다이옥산(10 mL) 중의 [3-[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2-플루오로-2-메틸-프로필] 트리플루오로메탄설포네이트(13.80 g, 28.8 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 90℃에서(욕) 18시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 농축했다. 회석된 Na₂CO₃를 가했다. 내용물을 DCM(2x)으로 추출하였다. 합친 추출물을 건조하고(Na₂SO₄), 농축했다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(0-50% iPrOAc/헵탄(1% TEA))로 정제하여, 생성물(10.38 g, 76%)을 얻었다.

[0535]

단계 2-5: N-(4-(2-(3-((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)-2-플루오로-2-메틸프로필)-6-플루오로-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)-3,5-다이플루오로페닐)-1-(3-플루오로프로필)아세트딘-3-아민



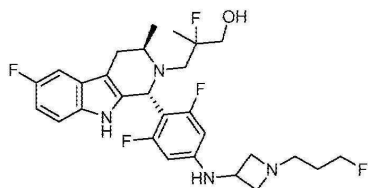
[0536]

상기 화합물을 실시예 145와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0537]

[0538]

단계 6: 라세미 3-(1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아세트딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올



[0539]

[0540]

THF(14.4 mL) 중의 N-[4-[(1R,3R)-2-[3-[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2-플루오로-2-메틸-프로필]-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]-3,5-다이플루오로-페닐]-1-(3-플루오로프로필)아세트딘-3-아민(2.231 g, 2.879 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF(1.0 M, 4.6 mL)를 가했다. 이 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 농축했다. 이를 iPrOAc로 회석하고, 내용물을 묽은 Na₂CO₃(2x) 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 농축했다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(0-60% B/A, A: DCM, B: MeOH/DCM 중 2M NH₃ 20%)로 정제하였다. 수집된 생성물을 키랄 분리로 처리하였다. 표 2에서 화합물 431 내지 434에 배정된 입체화학은 미공지된 임의의 것이었다.

[0541]

단계 1: 거울상이성질체 1 및 4의 분리. 거울상이성질체 2 및 3은 혼합물로서 남아 있었다. 키랄팩 AD(250 x 30.0, 5μm), 32.5% 등용매성, 이소프로판올 중 0.1% NH₄OH, 150 g/min., UV-254 nm, BPR 100 bar, 온도 40℃, 사이클 시간 5 min, 총 시간 200 min. 단계 2: 거울상이성질체 2 및 3의 분할. 키랄팩 OX(150 x 30.0, 5μm), 30% 등용매성, 메탄올 중 0.1% NH₄OH, 150 g/min, UV-250 nm, BPR 100 bar, 온도 40℃, 사이클 시간 3 min, 총 시간 48 min. 화합물 431 내지 434를 아래와 같이 특성 규명하였다. 거울상이성질체 1: 324.8 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.59 (s, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.68 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.17 - 6.06 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 4.2 Hz, 0H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 0H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.95 - 2.68 (m, 4H), 1.74 - 1.56 (m, 2H), 1.14 - 0.99 (m, 6H). LCMS: 537.3 [M+H]⁺. 거울상이성질체 2: 251.7 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.59 (s, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 6.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.95 - 2.69 (m, 4H), 1.73 - 1.56

(m, 2H), 1.17 - 0.96 (m, 6H). LCMS: 537.3 [M+H]⁺. 거울상이성질체 3: 105.5 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.14 - 6.05 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 2H), 1.13 - 0.96 (m, 6H). LCMS: 537.3 [M+H]⁺. 거울상이성질체 4: 151.1 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.12 - 0.96 (m, 6H). LCMS: 537.3 [M+H]⁺.

[0542] 실시예 432 (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올(432)

[0543] 실시예 431의 절차에 따라, 거울상이성질체 432를 분리하였다.

[0544] 실시예 433 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올(433)

[0545] 실시예 431의 절차에 따라, 거울상이성질체 433을 분리하였다.

[0546] 실시예 434 (R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-6-플루오로-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-올(434)

[0547] 실시예 431의 절차에 따라, 거울상이성질체 434를 분리하였다.

[0548] 실시예 901 유방암 세포 ERα 고 함량 형광 이미지화 분해 분석

[0549] 제 1 일에, MCF7 유방암 세포를 384 웰의 폴리-라이신 코팅된 조직 배양판(그레이너(Greiner) 번호 T-3101-4) 내에서, 50 μL/웰 RPMI(페놀 레드 부재) 및 10% FBS(차콜 스트리핑됨)(L-글루타민 함유) 중에 10,000 세포/웰의 밀도로 씨딩하였다. 제 2 일에, 시험 화합물을 랩사이트(Labcyte) 저 불용 부피(dead volume) 플레이트(10 μL/웰) 내에서 2개의 화합물 공급원 농도(100 μM 및 1 μM)로 제조하고(궁극적으로, 2개의 중첩 적정 곡선을 수득함), 지정된 웰들에 10 μL의 DMSO를 재충전하고, 지정된 웰들에 5 μM의 풀베스트란트(Fulvestrant, 대조군 화합물)를 가했다. 사전-정의된 바와 같은 연속 희석된 화합물(1.8x, 10 포인트, 반복) 및 적절한 재충전 및 대조군 화합물을 분배하는데 랩사이트 에코(Labcyte Echo) 어코스틱(acoustic) 분배기를 사용하여, 상기 화합물 및 대조군들을 분배하여(이동된 최종 총 부피는 417.5 nL였으며, 화합물 분배 부피는 2.5 nL 내지 417.5 nL 범위였음; 0.84% DMSO(v/v) 최종), 궁극적으로 0.05 nM 내지 835 nM의 농도 범위를 수득하였다. 세포 플레이트를 37°C에서 4시간 동안 항온처리하였다. 고착(fixation) 및 투과화(permeabilization)를, 바이오텍(Biotek) EL406 플레이트 세척기 및 분배기를 사용하여 하기와 같이 수행하였다. 바이오텍 EL406 상에서 연동(peristaltic) 펌프 5 μL 카세트를 사용하여 각 웰 내의 50 μL 세포 배양 배지에 15 μL의 16% 파라포름알데하이드(일렉트론 마이크로스코피 사이언시스(Electron Microscopy Sciences) #15710-S)를 직접 가하여(포름알데하이드의 최종 농도는 3.7%w/v였음), 세포를 고정하였다. 샘플을 30분 동안 항온처리하였다. 웰의 내용물을 흡인하고, 50 μL/웰의 포스페이트 완충된 염수(PBS)(0.5% w/v 소 혈청 알부민, 0.5% v/v 트리톤 X-100(항체 희석 완충액) 함유)를 각 웰에 가했다. 샘플을 30분 동안 항온처리하였다. 웰의 내용물을 흡인하고, 100 μL/웰의 PBS로 3회 세척하였다. 에스트로겐 수용체 알파(ESR1)의 면역형광 염색을, 바이오텍 EL406 플레이트 세척기 및 분배기를 사용하여 하기와 같이 수행하였다. 웰들로부터 웰 상청액을 흡인하고, 25 μL/웰의 항-ESR1 mAb(F10)(산타 크루즈(Santa Cruz) sc-8002)(항체 희석 완충제에 1:1000으로 희석됨)를 분배하였다. 샘플을 2시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 샘플을 100 μL/웰의 PBS로 4회 세척하였다. 25 μL/웰의 2차 항체 용액(1:1000 희석된 알렉사플루오르(Alexafluor) 488 콘주게이트 항-마우스 IgG(라이프테크놀로지스(LifeTechnologies) #A21202), 및 항체 희석 완충액에 희석된 히스트(Hoechst) 33342 1 μg/mL)을 각 웰에 분배하였다. 샘플을 2시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 샘플을 바이오텍 EL406을 사용하여 100 μL/웰의 PBS로 3회 세척하였다. 셀로믹스 어레이스캔(Cellomics Arrayscan) V(써모(Thermo))를 사용하여 ESR1의 정량적 형광 이미지화를 수행하였다. 셀로믹스 VTI 어레이스캔을 사용하고, 생체적용(Bioapplication) "구획 분석"을 사용하고, 채널 둘 다에 대해 "피크 표적 백분위" 세트를 25% 표적 포화로 설정한 자동-노출(DMSO 대조군 웰 기준)을 사용하여, 샘플의 형광 이미지(채널 1: XF53 히스트(DNA 염색); 채널 2: XF53 FITC(ESR1 염색))를 획득

하였다. 채널 1(DNA 염색)을 사용하여, 핵 영역(Circ)을 정의하였다. "Mean_CircAvgIntCh2"(이는, 핵 영역 내의 알렉사플루오르 488 형광 세기(ESR1)임) 측정을 세포 기준마다 측정하고, 모든 측정 세포에 대해 평균내었다. 진데이터 스크리너(Genedata Screener) 소프트웨어를 사용하여 데이터 분석을 수행하고, DMSO 및 5 nM 폴베스트란트 처리된 샘플을 사용하여, ESR1에서의 0% 및 100% 변화를 정의하였다. "로부스트 피팅(Robust Fit)" 방법을 사용하여, 곡선(EC₅₀)의 변곡점 및 최대 효과(Sinf)의 안정기를 정의하였다. 예시적인 화학식 I의 화합물에 대한 분해 데이터는 표 1에서 ER-알파 MCF7 HCS S_{inf}(%) 값으로서 보고된다.

[0550] 실시예 902 시험관내 세포 증식 분석

[0551] 에스트로겐 수용체 조절제 화합물 및 화학치료제 화합물의 효능을, 하기 프로토콜을 사용하여 세포 증식 분석에 의해 측정하였다(문헌[Mendoza et al(2002) Cancer Res. 62:5485-5488]).

[0552] 셀타이터-글로(CellTiter-Glo: 등록상표) 발광 세포 생존력 분석은, 존재하는 ATP의 양에 기초하여 배양물 내의 생존 세포의 수를 측정하는 동차 방법이고, 이는 대사적으로 활성인 세포를 나타낸다. 셀타이터-글로(등록상표) 분석은 다중웰 플레이트 포맷으로 사용하기 위해 고안되고, 자동화된 고속 대량 스크리닝(HTS), 세포 증식 및 세포 독성 분석에 이상적이다. 동차 분석 과정은, 단일 시약(셀타이터-글로(등록상표) 시약)을 형성-공급된 배지에서 배양된 세포에 직접 첨가함을 수반한다. 세포 세척, 배지 제거 또는 수회 피펫팅 단계는 필요하지 않는다. 시약 및 프로토콜을 비롯한 셀타이터-글로(등록상표) 발광 세포 생존력 분석은 상업적으로 이용가능하다[프로메가 코포레이션(Promega Corp.), 미국 위스콘신주 매디슨 소재, 기술 회보 TB288].

[0553] 상기 분석은, 세포에 들어가서 세포 증식을 억제하는 화합물의 능력을 추정한다. 분석 원리는, 셀타이터-글로(등록상표) 시약의 첨가가 세포 용해 및 루시페라이트 반응을 통해 발광 신호의 생성을 초래하는 동차 분석시 존재하는 ATP를 정량함으로써 존재하는 생존 세포의 수를 측정하는 것에 기초한다. 발광 신호는 존재하는 ATP의 양에 비례한다.

[0554] 과정:

[0555] 제 1 일 - 세포를 플레이트[팔콘(Falcon)에서 구입가능한 뚜껑이 달린 384-웰 흑색 투명 바닥 마이크로클리어 TC 플레이트, #353962]에 시딩하고, 세포를 채취하고, 3일 분석을 위해 세포를 384-웰 세포 플레이트 내에 웰당 1000 세포/54 μ L로 시딩하였다. 세포 배양 배지: RPMI 또는 DMEM 고 글루코스, 10% 소 태아 혈청, 2 mM L-글루타민, P/S. 37°C, 5% CO₂에서 O/N(밤새) 항온처리하였다.

[0556] 제 2 일 - DMSO 플레이트에서 세포에 약물을 첨가하여 화합물을 희석하였다(9 점에 대하여 연속 1:2). 96-웰 플레이트의 2차 컬럼에 10 mM 화합물(20 μ L)을 첨가하였다. 눈크(Nunc)로부터 구입가능한 96-웰 원추형 바닥 폴리프로필렌 플레이트(카탈로그 #249946)인 정밀 배지 플레이트를 사용하여 총 9점에 대하여 플레이트(10 μ L + 20 μ L 100% DMSO) 전체에 걸쳐 연속 1:2를 수행하였다(1:50 희석). 모든 웰에 배지(147 μ L)를 첨가하였다. 래피드플레이트(Rapidplate: 등록상표)[칼리퍼(Caliper), 퍼킨-엘머 캄파니(Perkin-Elmer Co.)]를 사용하여, DMSO + 화합물(3 μ L)을 DMSO 플레이트의 각각의 웰로부터 배지 플레이트의 각각의 상응하는 웰로 전달하였다. 2개 약물 조합 연구를 위해, 래피드 플레이트를 사용하여, DMSO + 화합물의 1개 약물(1.5 μ L)을 DMSO 플레이트의 각각의 웰로부터 배지 플레이트의 각각의 상응하는 웰로 전달하였다. 이어서, 또 다른 약물(1.5 μ L)을 배지 플레이트로 전달하였다.

[0557] 세포 플레이트에서 세포에 약물을 첨가하였다(1:10 희석): 배지 + 화합물(6 μ L)을 세포에 직접 첨가하였다(이미 세포에 배지(54 μ L)가 첨가됨). 자주 열지 않고 항온처리기에서 37°C, 5% CO₂로 3일 동안 항온처리하였다.

[0558] 제 5 일 - 플레이트를 현상하고, 셀타이터-글로 완충제를 실온에서 녹였다: 37°C에서 세포 플레이트를 제거하고 약 30분 동안 실온으로 평형시켰다. 셀타이터-글로(등록상표) 완충제를 셀타이터-글로(등록상표) 기질에 첨가하였다(병 대 병). 셀타이터-글로(등록상표) 시약(프로메가, 카탈로그 # G7572)(30 μ L)를 각각의 웰의 세포에 첨가하였다. 플레이트를 셰이커에 약 30분 동안 넣었다. 애널리스트 HT 플레이트 리더에서 발광을 판독하였다(웰당 0.5초).

[0559] 세포 생존 분석 및 조합 분석: 세포를 384-웰 플레이트에 16시간 동안 1000 내지 2000 세포/웰로 시딩하였다. 2일에, 96-웰 플레이트 중 DMSO에 9개의 연속 1:2 화합물 희석물을 제조하였다. 상기 화합물을 래피드플레이트(등록상표) 로봇[지마크 코포레이션(Zymark Corp.), 미국 매사추세츠주 홉킨턴 소재]을 사용하여 성장 배지에

추가 희석하였다. 이어서, 희석된 화합물을 384-웰 세포 플레이트의 웰에 4회 거듭 첨가하고, 37℃ 및 5% CO₂ 에서 항온처리하였다. 4일 후, 생존 세포의 상대 수를 셀타이터-글로(등록상표)(프로메가)를 사용하여 제조자의 지시에 따라 발광을 측정하고, 왈락 멀티라벨 리더(Wallac Multilabel Reader; 등록상표)(퍼킨엘머, 미국 포스터 시티 소재)에서 판독하였다. 프리즘(Prism; 등록상표) 4.0 소프트웨어(그래프패드, 미국 샌 디에고 소재)를 사용하여 EC₅₀ 값을 계산하였다. 조합 분석에서 약물을 4X EC₅₀ 농도에서 출발하여 투여하였다. 약물의 EC₅₀이 2.5 μM을 초과하는 경우, 사용된 가장 높은 농도는 10 μM이었다. 에스트로겐 수용체 조절제 화합물 및 화학치료제는 모든 분석시 4시간당 동시에 또는 별개로(잇달아) 첨가되었다.

[0560] 추가 예시적인 시험관내 세포 증식 분석은 하기 단계를 포함한다:

[0561] 1. 배지 내에 약 10⁴ 세포(세포주 및 종양 유형에 대한 표 3 참조)를 함유하는 세포 배양물의 분취액(100 μL)을 384-웰 불투명 웰 플레이트의 각각의 웰에 부착시켰다.

[0562] 2. 세포가 없는 배지를 함유하는 대조군 웰을 제조하였다 .

[0563] 3. 화합물을 실험 웰에 첨가하고 3 내지 5일 동안 항온처리하였다.

[0564] 4. 플레이트를 실온으로 약 30분 동안 평형시켰다.

[0565] 5. 각각의 웰에 존재하는 세포 배양 배지의 용량과 동일하게 셀타이터-글로(등록상표) 시약의 용량을 첨가하였다.

[0566] 6. 내용물을 2분 동안 레도 셰이커에서 혼합하여 세포 용해를 유도하였다.

[0567] 7. 플레이트를 실온에서 10 분 동안 항온처리하여 발광 신호를 안정화하였다.

[0568] 8. 발광을 기록하고 RLU(상대 발광 단위)로서 그래프로 기록하였다

[0569] 9. 조합 지수를 획득하기 위해, 초우 및 탈라레이 조합 방법 및 칼쿠신(CalcuSyn; 등록상표) 소프트웨어[바이오소프트(Biosoft), 영국 캠브리지 소재)를 이용한 용량-효과 분석을 사용하여 분석하였다.

[0570] 다르게는, 세포를 96-웰 플레이트에 최적 밀도로 시딩하고 시험 화합물의 존재하에 4일 동안 항온처리하였다. 이후, 알라마르 블루(Alamar Blue; 상표)를 분석 매질에 첨가하고, 세포를 6시간 동안 항온처리한 후 544 nm 여기, 590 nm 방출에서 판독하였다. s자형 선량 반응 곡선 맞춤을 사용하여 EC₅₀ 값을 계산하였다.

[0571] 다르게는, 셀타이터-글로(등록상표) 시약(프로메가 인코포레이티드, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용하여 약물 처리로부터 48시간 후 증식/생존력을 분석하였다. 모든 생존력 분석시 대조군으로서 DMSO 처리를 사용하였다. XL 맞춤 소프트웨어(IDBS, 미국 캘리포니아주 알라메다 소재)를 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0572] ATCC[미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection), 미국 버지니아주 머내서스 소재] 또는 DSMZ (독일 생물 자원 센터(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH), 독일 브라운슈바이크 소재)로부터 세포주를 획득하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO₂ 하에 10% 소 태아 혈청, 100 유닛/mL 페니실린, 2 mM L-글루타민, 및 100 mg/mL 스트렙토마이신[라이프 테크놀로지(Life Technology), 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재]이 보충된 RPMI 1640 배지에서 배양하였다.

[0573] 실시예 903 MCF7 시험관내 세포 증식 분석

[0574] MCF7 세포를 PBS로 세척하고, 폴리-라이신 코팅된 384 웰 조직 배양판(그레이너(Greiner)) 내에서 RPMI 1640(깁코(Gibco) 11835-030 [-페놀 +글루타민]) 및 10% 목탄 박리된 FBS(Gibco 12676-029) 중에 25,000 세포/mL, 40 μL/웰로 평판배양하고, 밤새 배양하였다. 시험 화합물을, 바이오맥-에프엑스(Biomek-FX)를 사용하여 최종 원하는 농도의 500배로 DMSO에 연속 희석하여 제조하고, RPMI 1640에 50배로 희석하였다. 대조군 화합물 폴베스트란트 및 음성 대조군 다이메틸설폭사이드를 또한 유사한 방식으로 제조하였다. 5 μL의 각 개별적인 화합물 농도 및 각 대조군 화합물을 상기 세포 플레이트로 옮겼다. 폴베스트란트를 100nM의 최종 농도로 대조군 웰에 첨가했다. DMSO(0.2% v/v)를 음성 대조군 웰들에 첨가했다. (RPMI 1640이 없는 페놀 레드 중의) 5 마이크로리터(5 μL)의 1nM 에스트라다이올(깁코 11835-030)을 상기 세포 플레이트의 각 웰에 첨가하였다(에스트라다이올이 없는 대조군 웰 제외). 세포를 72시간 동안 배양하고, 이어서 셀 타이터글로(Cell TiterGlo) 시약(프로메가(Promega) #G7572) 40 μL/웰을 사용하여 용해시키고, 엔비전(Envision)(퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 플레이트

판독기 상에서 발광을 측정하였다. 진데이터 스크리너(Genedata Screener) 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하고, DMSO 및 폴베스트란트 처리된 샘플을 사용하여 0% 및 100% 억제율을 정의하고, 로부스트 방법을 사용하는 곡선 피팅을 이용하여 EC₅₀ 값을 계산하였다.

[0575] 실시예 904 ERa 공-활성제 펩타이드 길항제 분석

[0576] 시험 화합물을 DMSO 중 1 mM로 제조하고, 384 웰의 투명한 V-바닥 폴리프로필렌 플레이트 (그레이너 카탈로그 번호 781280) 내에서 마이오맥 에프엑스(Biomek FX)를 사용하여 12 포인트(1 내지 3배 적정)로 연속 희석하였다. 화합물 중간체 희석액(3x)을, 1 mL의 각 농도의 화합물 연속 희석액을 32.3 mL의 TR-FRET 공조절제 완충액 E (라이프 테크놀로지 PV4540)과 혼합하여 제조하였다. 2 mL의 화합물 중간체 희석액(3x)을 바이오맥 에프엑스를 사용하여 1536-웰 (오로라 바이오테크놀로지스(Aurora Biotechnologies) MaKO 1536 흑색 플레이트, #00028905)로 옮겼다. 바이오랩트르(Bioraptr, 등록상표) 분배기(백맨 콜터(Beckman Coulter))를 사용하여 다음을 분해하였다: 2 mL/웰의 "ERa 용액(3x)": TR-FRET 공조절제 완충액 E(7.5 mM 다이티오프로판(DTT) 함유) 중의 22 nM ERa (야생형 서열 또는 돌연변이 Y537S 또는 D538G 함유하고 S282-V595 잔기에 걸쳐 있는 인간 에스트로겐 수용체 알파, GST-태그된 ESR1 리간드 결합 도메인); 및 2 mL의 분석 혼합물(3x)(TR-FRET 공조절제 완충액 E (7.5 mM DTT 함유) 중의 750 nM 플루오레신-PGC1a 펩타이드 서열; 라이프 테크놀로지 PV4421), 12 nM 에스트라다이올, 및 15 nM 항-GST Tb-표지된 항체). "수용체 부재" 대조군 웰에는 GST-ERa 단백질이 없는 완충액을 제공하였다. 상기 플레이트를 V-스핀 원심분리기에서 1800 rpm으로 20 초 동안 원심분리하고, 플레이트를 덮은 채로 실온에서 2시간 동안 항온처리하였다. TR-FRET 설정(최상부 거울: 퍼킨 엘머 랜스(Lance)/DELTA 이종 방출 (PE #2100-4160); 여기 필터: 퍼킨 엘머 UV (TFR) 340 nm (PE #2100-5010); 방출 필터: 크로마(Chroma) 495 nm/10 nm 및 520 nm/25 nm (란타스크린(LanthaScreen)용 크로마(Chroma)#PV003 필터, 엔비전의 경우 25 mm 직경); 여기 광: 100%; 지연: 100 us; 윈도우 시간: 200; 순차적인 윈도우의 개수: 1; 플래시들 간의 시간: 2000 us; 플래시 개수: 100; 플래시 개수(제 2 검출기): 100)을 사용하는 퍼킨 엘머 엔비전(Perkin Elmer EnVision) 형광 판독기를 사용하여 측정을 수행하였다. 시험 화합물이 없는(DMSO 단독) 대조군 및 "ERa 부재 대조군" 대비 억제 값(%)을 계산하였다. 진데이터 스크리너 소프트웨어를 사용하여 곡선을 피팅하고 IC₅₀ 계산을 수행하였다.

[0577] 실시예 905 생체내 마우스 종양 이종이식 효능

[0578] 마우스: 중증 종합 면역 결핍 암컷 마우스[폭스 Chase(Fox Chase) SCID(등록상표), C.B-17/IcrHsd, 할런 소재] 또는 누드 마우스[타코닉 파름(Taconic Farms), 할런 소재]는 8 내지 9 주령이고, 연구 제 0 일에 BW 범위는 15.1 내지 21.4 g이었다. 동물에게 임의로 물(역 삼트, 1 ppm Cl) 및 18.0% 조질 단백질, 5.0% 조질 지방 및 5.0% 조질 섬유로 이루어진 NIH 31 변형되고 조사된 랩 다이어트(등록상표)를 공급하였다. 마우스를 21 내지 22°C(70 내지 72°F) 및 40 내지 60% 습도에서 12-시간 명 주기로 정적 미세분리기에서 조사된 알파-드라이(ALPHA-Dri: 등록상표) 베드-오즈코프스(bed-o'cobs: 등록상표) 실험 동물 깔개로 사육하였다. PRC는 구체적으로 규제, 사육, 수술 과정, 사료 및 수분 조절, 및 수의 관리에 관하여 실험 동물의 관리 및 사용에 대한 지침의 권고를 준수한다. PRC에서 동물 관리 및 사용은 국제 실험 동물 관리 평가 인증 협회(AAALAC)에 의해 승인되고, 이는 실험 동물의 관리 및 사용에 대하여 채택된 기준을 확실히 준수한다.

[0579] 종양 이식: 이종이식을 암 세포로 개시하였다. 세포를 10% 소 태아 혈청, 2 mM 글루타민, 100 유닛/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신 설페이트 및 25 µg/mL 젠타마이신이 보충된 RPMI 1640 배지에서 배양하였다. 세포를, 기하급수적인 성장 동안 채취하고, 세포주의 배가 시간에 따라 5×10^6 또는 10×10^6 세포/mL의 농도로 포스페이트 완충된 염수(PBS)에 재현탁하였다. 종양 세포를 우측 옆구리에 피하 이식하고, 평균 크기가 100 내지 150 mm³의 표적 범위에 도달하는 동안 종양 성장을 모니터링하였다. 종양 이식으로부터 21일(연구의 제 0 일을 나타냄) 후, 마우스를 75 내지 172 mm³의 개별적인 종양 부피를 갖는 10마리 마우스로 각각 이루어진 4개의 군 및 120 내지 121 mm³의 평균 종양 부피 군으로 배치하였다(부록 A 참고). 부피를 하기 식을 사용하여 계산하였다:

[0580] 종양 부피(mm³) = (w² x l)/2

[0581] 여기서, w는 종양의 너비이고, l은 종양의 길이이다(단위: mm).

- [0582] 종양 중량은, 1 mg 이 1 mm^3 의 종양 부피와 같다는 가정으로 추정된다.
- [0583] 치료제: 에스트로겐 수용체 조절제 화합물 및 화학치료제를 전형적으로, 실온에서 저장되고 빛으로부터 보호된 건조 분말로 제조하였다. 약물 투여량을 탈이온수(비히클) 중에 0.5% 메틸셀룰로스: 0.2% 트윈(Tween) 80에서 약하게 제조하고 4°C 에서 저장하였다. 비히클(+)은 0.1 mg/kg 의 에틴일 에스트라디올(에틴일 에스트라디올, EE2)을 갖는 용매/완충제이다. 비히클(-)는 에틴일 에스트라디올이 없는 용매/완충제이다. 화합물의 투여량을 스톡 분취액을 멸균 염수(0.9% NaCl)로 희석하여 매일 투여량을 제조하였다. 체중 20 g 당 0.2 mL 의 용량(10 mL/kg)으로 언급된 mg/kg 투여를 전달하기 위해 모든 투여량을 제형화하였다.
- [0584] 처리: 모든 투여량을, 개별적인 동물의 체중으로 조정하고, 제시된 경로에 의해 제공하였다.
- [0585] 종점: 종양 부피를 다음과 같이, 울트라 칼(Ultra Cal) IV 칼리퍼[모텔 54 10 111; 프레드 브이(Fred V.), 포울러 캄파니(Fowler Company)]를 사용하여 2개 치수(길이 및 너비)로 측정하고, 엑셀(Excel) 버전 11.2[마이크로소프트 코퍼레이션(Microsoft Corporation)]를 사용하여 분석하였다:
- [0586] 종양 부피(mm^3) = (길이 \times 너비²) \times 0.5
- [0587] 선형 혼합 효과(LME) 모델 접근법을 사용하여 시간에 따른 동일 동물의 종양 부피의 반복된 측정을 분석하였다 (문헌[Pinheiro J, et al. nlme: linear and nonlinear mixed effects models. R package version 3.1 92. 2009]; [Tan N, et al. Clin. Cancer Res. 2011;17(6):1394-1404]). 이러한 접근법은 연구가 끝나기 전에 동물의 임의의 비-처리-관련 사망으로 인해 반복된 측정 및 적당한 탈락 둘 다를 입증한다. 입방 회귀 스플라인을 사용하여 각각의 용량 수준에서 로그2 종양 부피의 시간 경과에 대한 비선형 프로필을 맞췄다. 이어서, 이러한 비선형 프로필을 혼합 모델 내의 용량에 관련된다. 비히클 대조군의 퍼센트로서 종양 성장 억제(% TGI)를 하기 식을 사용하여, 비히클에 관하여 하루당 개별적인 용량 군에 대한 면적하 맞춤 곡선(AUC)의 퍼센트로서 계산하였다:
- [0588] % TGI = $100 \times (1 - \text{AUC}_{\text{dose}} / \text{AUC}_{\text{veh}})$.
- [0589] 상기 식을 사용하여, 100%의 TGI 값은 종양 정체를 나타내고, 1% 초과 내지 100% 미만의 TGI 값은 종양 성장 지연을 나타내고, 100% 초과와 TGI 값은 종양 퇴행을 나타낸다. 동물에 대하여 부분 응답(PR)은 50% 초과와 종양 퇴행 내지 100% 미만의 출발 종양 부피로서 정의된다. 완전 응답(CR)은 연구 기간 중 임의의 날에 100% 종양 퇴행(즉, 측정가능한 종양 없음)으로서 정의된다.
- [0590] 독성: 동물을 연구 중 처음 5일 및 이후 매주 2회 동안 매일 칭량하였다. 동물 체중을 어드벤처 프로(Adventurer Pro: 등록상표) AV812 저울[오하우스 코퍼레이션(Ohaus Corporation)]을 사용하여 측정하였다. 체중 변화율(%)을 다음과 같이 계산하였다: 체중 변화율(%) = $[(\text{체중}_{\text{신규한 일}} - \text{체중}_{\text{제 0 일}}) / \text{체중}_{\text{제 0 일}}] \times 100$. 마우스를 종종 임의의 불리한 공개 징후, 치료-관련된 부작용에 대하여 관찰하고, 관찰될 때 독성의 임상 징후를 기록하였다. 허용되는 독성은 10마리의 처리된 동물 중에서 연구 동안 20% 미만의 평균 체중(BW) 손실 군 및 하나 이하의 치료-관련(TR) 사망 군으로서 정의하였다. 더 큰 독성을 야기하는 임의의 투여 양생법은 최대 허용 용량(MTD)을 초과하여 고려된다. 사망은, 임상 징후 및/또는 부검에 의해 입증된 치료 부작용이 원인인 경우 TR로서 분류되거나, 마지막 투여 기간 또는 이의 10일 이내에 투여하는 동안 알 수 없는 원인으로 인하는 경우 또한 TR로서 분류될 수 있다. 사망이 치료 부작용과 관련된 증가가 없는 경우 사망은 NTR로서 분류된다.
- [0591] 생체내 이종이식 유방암 모델; (MCF-7; 타목시펜-민감성): 0.72 mg 의 17- β 에스트라다이올을 함유하는 지속-방출 펠렛을 nu/nu 마우스에 피하 이식하였다. MCF-7 세포를, 10% FBS를 함유하는 RPMI 내에서 5% CO_2 , 37°C 하에 성장시켰다. 트립신화된 세포를 펠렛화하고, 50% RPMI(무혈청) 및 50% 매트릭겔(Matrigel)에 1×10^7 세포/mL로 재현탁시켰다. MCF-7 세포를, 펠렛 이식 2 내지 3일 후에 오른쪽 옆구리에 피하 주사하였다($100 \mu\text{L}$ /동물). 종양 부피(길이 \times 폭²/2)를 격주로 모니터링하였다. 종양이 약 200 mm^3 의 평균 부피에 도달하였을 때, 동물은 무작위 추출하여, 치료를 개시하였다. 동물을 4 주 동안 매일 비히클 또는 화합물로 처리하였다. 종양 부피 및 체중을 상기 연구를 통해 격주로 모니터링하였다.
- [0592] 생체내 이종이식 유방암 모델; (타목시펜-내성 모델): MCF-7 종양(평균 종양 부피 200 mm^3)을 보유한 암컷 nu/nu 마우스(보충의 17- β 에스트라다이올 펠렛 사용; 0.72mg ; 60 일 느린 방출)를 경구 위관영양법에 의해 타

목시펜(시트레이트)으로 처리하였다. 종양 부피(길이 x 폭²/2) 및 체중을 매주 2회 모니터링하였다. 종양 부피가 정지 상태를 유지하는 유의미한 항종양 반응에 따라, 대략 100 일의 치료시 분명한 종양 성장이 먼저 관찰되었다. 120 일의 치료시, 타목시펜 용량이 증가하였다. 빠르게 성장하는 종양은 타목시펜-내성인 것으로 간주되었으며, 신규 숙주 동물로의 생체내 통로로 선택되었다. 타목시펜-내성인 종양으로부터의 종양 단편(약 100 mm³/동물)을 암컷 nu/nu 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 이식하였다(17-β 에스트라다이올 펠렛(0.72mg; 60 일의 느린 방출) 사용). 계대배양된 종양을 일정한 타목시펜 선택 하에 유지하고, 종양 부피(길이 x 폭²/2)를 매주 모니터링하였다. 종양 부피가 약 150 내지 250 mm³에 도달하였을 때, 동물을 치료 그룹(평균 종양 부피 200 mm³)으로 무작위 추출하고, 타목시펜 치료를 종료하였다. 동물을 4 주 동안 매일 비히클 또는 화합물로 처리하였다. 종양 부피 및 체중을 상기 연구 기간 동안 매주 2회 모니터링하였다.

[0593] 실시예 906 미성숙한 자궁 습윤 중량 분석

[0594] 미성숙한 암컷 CD-IGS 랫트(도착시 21 일령)를 3 일 동안 처리하였다. 동물에 3 일 동안 매일 투여하였다. 길항제 방식의 경우, 비히클 또는 시험 화합물을 위관영양법에 의해 경구 투여하고, 이어서 15 분 후 0.1 mg/kg의 에티닐 에스트라다이올의 경구 용량을 투여하였다. 작용제 방식의 경우, 비히클 또는 시험 화합물을 위관영양법에 의해 경구 투여하였다. 제 4 일에, 투여 24 시간 이후, 약물동태학적 분석을 위해 혈장을 수집하였다. 혈장을 수집한 후 즉시, 동물을 안락사시키고, 자궁을 제거하고, 칭량하였다.

[0595] 그룹 당 2마리의 동물로부터의 자궁 및 난소를 10% 중성 완충된 포르말린 내에 고정하고, 파라핀에 함입시키고, 절단하고, H&E(에스디페쓰(SDPATH))로 염색하였다. 염색된 조직을 분석하고, 면허가 있는 병리학자가 판독하였다. 전사 분석을 위해 그룹 당 4마리의 동물로부터의 자궁 및 난소를 액체 N₂에 급속 냉동하고, 에스트로겐 수용체에 의해 유전자 조절된 선택 세트를 검사하였다.

[0596] 마우스를, 화학식 I의 화합물인 (1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌(101) 및 (1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌(102), 타목시펜, 플베스트란트, AZD9496(국제 특허 출원 공개 제 WO 2014/191726 호, 실시예 1, 페이지 74; 미국 특허 제 9,155,727 호), 및 2개의 대조군(비히클 및 비히클 플러스 에티닐 에스트라다이올(EE))로 처리하였다. 모든 화합물을 1일 3회 경구 투여하였다(P0, QDx3). 자궁 습윤 중량(UWW): 체중 비를 계산하였다. 자궁 단면의 평균 자궁내막 높이를 조직학으로 측정하였다. 20X 배율로 슬라이드 뷰어를 사용하여, 기저막으로부터 (관강) 꼭대기 표면까지의 자궁내막 세포 높이를 측정하였다. 경사 절단 영역은 피했다. 작용제 방식 UWW 분석에서, 화학식 I의 화합물(101 및 102)은 길항제이고, AZD9496은 부분 작용제였다.

[0597] 실시예 907 성인 자궁 습윤 중량-10 일 분석

[0598] 암컷 CD-IGS 랫트(69 일령, 찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories))를 구입하고, 그룹으로 나누었다. 그룹 1은 60 일령에 판매처(찰스 리버 래보러토리즈)에서 난소 적출하고 수술 2주 후 연구를 개시하였으며, 그룹 2 내지 8은 온전한 것이었다. 비히클 또는 시험 화합물을 10일 동안 경구 투여하였다. 10회 및 최종 투여 2시간 이후, 심장 천자를 수행하고, 약물동태학 및 에스트라다이올 분석을 위해 혈청을 수집하였다. 혈청 수집 후 즉시, 동물을 안락사시키고, 자궁 및 난소 제거하고, 칭량하였다.

[0599] 진술된 발명은 이해를 명료하게 하기 위한 설명 및 예시로서 일부 상세하게 기재되었지만, 이러한 설명 및 예시가 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시 내용은 그 전체가 참조로 명시적으로 인용된다.