



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월27일  
(11) 등록번호 10-2710603  
(24) 등록일자 2024년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 15/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 471/04 (2022.08)  
A61K 31/437 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2018-7011902  
(22) 출원일자(국제) 2016년09월29일  
심사청구일자 2021년09월14일  
(85) 번역문제출일자 2018년04월26일  
(65) 공개번호 10-2018-0071274  
(43) 공개일자 2018년06월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/054549  
(87) 국제공개번호 WO 2017/059139  
국제공개일자 2017년04월06일  
(30) 우선권주장  
62/235,900 2015년10월01일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020170097651 A\*  
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자  
올레마 파마슈티컬스 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 94107 샌프란시스코 세컨드 스트리트 512 포스트 플로어  
(72) 발명자  
마일스, 데이비드, 씨.  
미국 94705 캘리포니아주 버클리 로블 로드 79  
쿠쉬너, 피터, 제이.  
미국 94122 캘리포니아주 샌프란시스코 6티에이치 애비뉴 1362  
하몬, 키루스, 엘.  
미국 94924 캘리포니아주 볼리나스 피오 박스 219  
(74) 대리인  
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 34 항

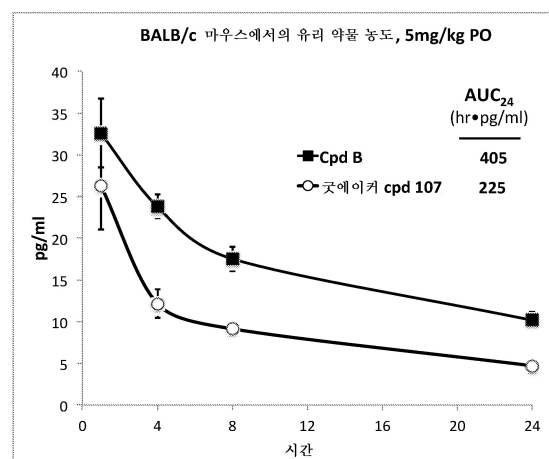
심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 항에스트로겐 약물

(57) 요약

본 개시내용은 에스트로겐에 의해 매개되는 장애, 또는 본원에 더 완전히 기재된 바와 같은 다른 장애의 조절을 위한, 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 화합물 또는 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체 이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체, N-옥사이드 및/또는 치환된 유도체, 또는 임의로 제약 조성물을 제공한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

*A61K 31/4545* (2013.01)

*A61K 31/506* (2013.01)

*A61P 15/12* (2018.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌

US20050272759 A1

US20140357661 A1

US20160175289 A1

WO2016097072 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

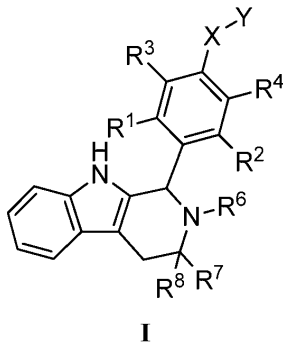
---

## 명세서

### 청구범위

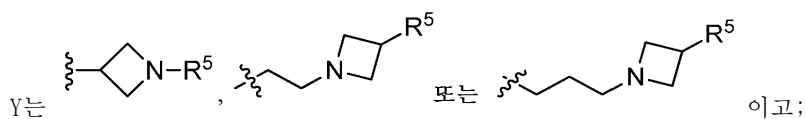
#### 청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서

X는  $-CH_2-$  또는  $-O-$ 이고;



$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 수소이고;

$R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 및 할로로부터 선택되고,  $R^3$  또는  $R^4$  중 하나는 할로이면,  $R^3$  또는  $R^4$  중 다른 하나는 수소이고;

$R^5$ 는 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_0$ - $C_4$ ( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬) 또는  $C_1$ - $C_6$ 헤테로알킬이고;

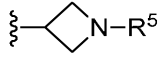
$R^6$ 은 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬 또는  $C_0$ - $C_4$ ( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)이고;

$R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 및  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택된다.

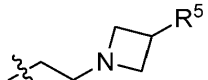
#### 청구항 2

제1항에 있어서, X가  $-O-$ 인 화합물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, Y가 인 화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, Y가 인 화합물.

**청구항 5**

제3항에 있어서,  $R^5$ 가  $C_1$ - $C_6$ 알킬인 화합물.

**청구항 6**

제4항에 있어서,  $R^5$ 가  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬인 화합물.

**청구항 7**

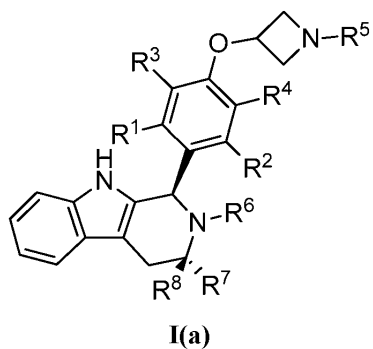
제1항에 있어서,  $R^6$ 이  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬인 화합물.

**청구항 8**

제1항에 있어서,  $R^7$ 이  $C_1$ - $C_6$ 알킬이고,  $R^8$ 이 수소인 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 화학식 I(a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



**청구항 10**

제9항에 있어서,  $R^5$ 가  $C_1$ - $C_6$ 알킬인 화합물.

**청구항 11**

제10항에 있어서,  $R^6$ 이  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬인 화합물.

**청구항 12**

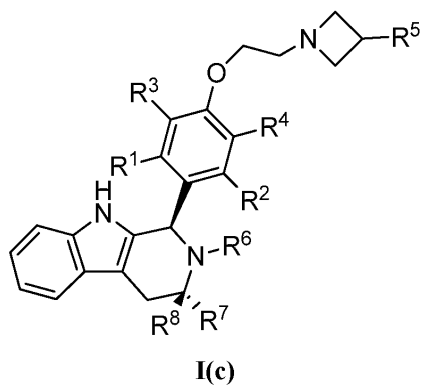
제11항에 있어서,  $R^6$ 이  $-CH_2CF(CH_3)_2$ 인 화합물.

**청구항 13**

제9항에 있어서,  $R^7$ 이  $C_1$ - $C_6$ 알킬이고,  $R^8$ 이 수소인 화합물.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 화학식 I(c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



**청구항 15**

제14항에 있어서, R<sup>5</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬인 화합물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, R<sup>5</sup>가 -CH<sub>2</sub>F인 화합물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, R<sup>6</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬인 화합물.

**청구항 18**

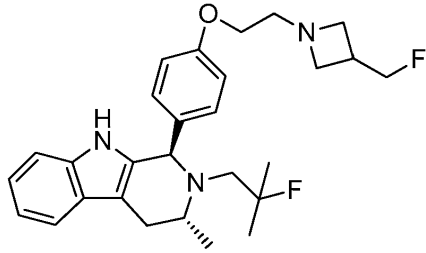
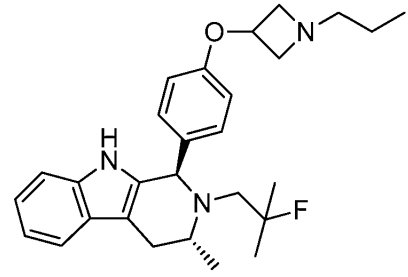
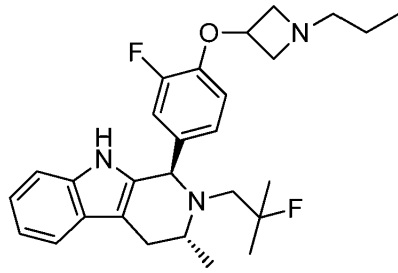
제17항에 있어서, R<sup>6</sup>이 -CH<sub>2</sub>CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, R<sup>7</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고, R<sup>8</sup>이 수소인 화합물.

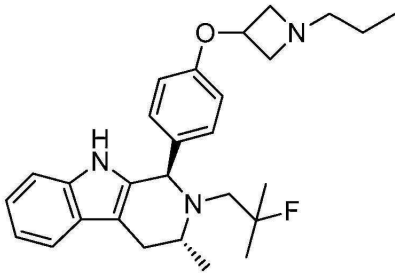
**청구항 20**

제1항에 있어서, 하기 식으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



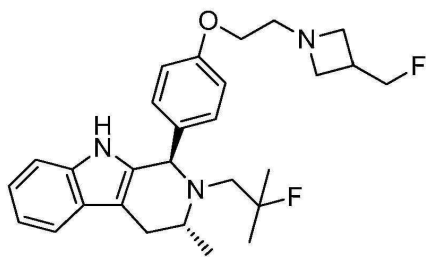
#### 청구항 21

제20항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



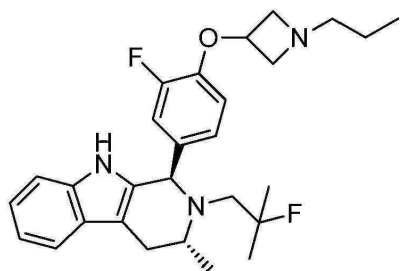
#### 청구항 22

제20항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



### 청구항 23

제20항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



### 청구항 24

환자에서 에스트로겐 수용체에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 제약 조성물이며, 상기 방법은 상기 화합물의 치료 유효량을 임의로 제약상 허용되는 담체와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 장애는 유방암, 난소암, 자궁내막암, 질암, 폐암, 골암, 자궁암 및 자궁내막증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

### 청구항 25

제24항에 있어서, 상기 방법이 상기 화합물을, 암의 치료를 위한 제 2 항암제와 조합하여 또는 그와 교대로 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 제 2 항암제가 트라스투주맙, 페르투주맙, 아도-트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 에를로티닙, 게피티닙, 및 네라티닙으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

### 청구항 27

제25항에 있어서, 제 2 항암제가 mTOR 억제제, CDK4/6 억제제, PI3 키나제 억제제, 아로마타제 억제제, PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4에 대한 항체 또는 그의 억제제, 또는 EGFR, PGFR 또는 IGFR에 대한 항체 또는 그의 억제제로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

### 청구항 28

제27항에 있어서, 제 2 항암제가 mTOR 억제제인 제약 조성물.

### 청구항 29

제28항에 있어서, mTOR 억제제가 에베롤리무스 및 라파마이신으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

### 청구항 30

제27항에 있어서, 제 2 항암제가 CDK4/6 억제제인 제약 조성물.

### 청구항 31

제30항에 있어서, CDK4/6 억제제가 팔보시클립, 아베마시클립 및 리보시클립으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

### 청구항 32

제27항에 있어서, 제 2 항암제가 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4에 대한 항체 또는 그의 억제제인 제약 조성물.

### 청구항 33

제27항에 있어서, 제 2 항암제가 EGFR, PGFR 또는 IGFR에 대한 항체 또는 그의 억제제인 제약 조성물.

**청구항 34**

제24항에 있어서, 장애가 유방암인 제약 조성물.

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**



삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

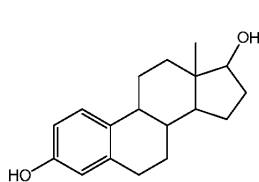
[0001] 본 발명은 제약 분야이며, 특히 신규 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 화합물 및 에스트로겐 수용체 조정제로서의 용도 및 항에스트로겐 약물로부터의 이익을 얻는 의학적 상태를 위한 용도를 포함한 그의 의학적 용도, 및 그의 염 (제약상 허용되는 염 포함), 전구약물 및 유도체, 및 그의 조성물이다.

### 배경 기술

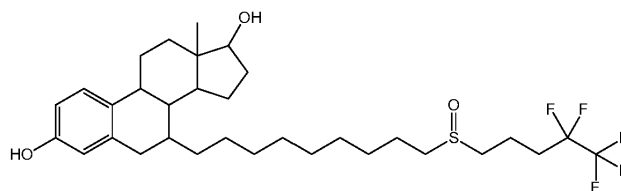
[0002] 에스트로겐 수용체 조정제는 에스트로겐 수용체에 대해 작용하는 한 부류의 화합물이다. 이들 화합물은 순수 효능제 (모방 에스트로겐), 순수 길항제, 또는 혼합 효능제-길항제 (때때로 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM)로 지칭됨)일 수 있다. 예를 들어, 에스트라디올은 순수 효능제이고, 풀베스트란트는 완전 길항제이고, 타목시펜 및 랄록시펜은 SERM이다.

[0003] 대부분의 유방암은 에스트로겐 수용체 (ER)를 발현하며, 그의 성장은 그의 수용체, 주로 ER 알파에서의 에스트로겐의 작용에 의해 유도된다. 이러한 유형의 암은, 수용체에 결합하는 것에 대해 에스트로겐과 경쟁하지만 이를 활성화시키지는 않아서 에스트로겐 유도 성장을 방지하는 에스트로겐 수용체 길항제로 치료된다. 부분 항에스트로겐제 예컨대 랄록시펜 및 타목시펜은 자궁 성장의 에스트로겐-유사 자극을 포함한 일부 에스트로겐-유사 효과, 및 또한 일부 경우에 종양 성장을 자극하는 유방암 진행 동안의 에스트로겐-유사 작용을 보유한다. 대조적으로, 완전 항에스트로겐제인 풀베스트란트는 자궁에 대한 에스트로겐-유사 작용이 없으며, 타목시펜-저항성 종양에 효과적이다. 최근 연구는 또한, 풀베스트란트가 전이성 유방암을 치료함에 있어서 아로마타제 억제제 아나스트로졸보다 실질적으로 우월함을 시사하고 있다 (Robertson et al. J Clin Oncol (2009) 27(27):4530-5).

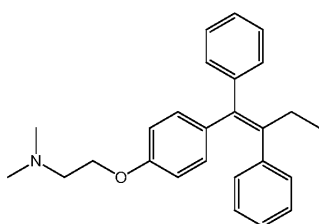
[0004] 에스트라디올은 자연 발생 여성 에스트로겐 호르몬이다. 랄록시펜은 유방암의 예방 및 골다공증의 치료에 대해 1981년에 일라이 릴리(Eli Lilly)에 의해 개시되었다 (미국 특허 번호 4,418,068; 5,478,847; 5,393,763; 및 5,457,117). 풀베스트란트는 1983년에 임페리얼 케미칼 인더스트리즈(Imperial Chemical Industries) (ICI)에 의해 개시되었다 (특허 기간 연장으로 2007년에 만료된 미국 특허 번호 4,659,516; 미국 특허 번호 6,774,122 및 7,456,160). 타목시펜은 또한 ICI에 의해 '516 특허에 개시되었다. 타목시펜은 유방 조직에서의 에스트로겐 작용의 강한 길항작용에 기초하여 유방암의 치료를 위해 개발되었다 (Jordan, J. Cell. Biochem. 51 (1995)).



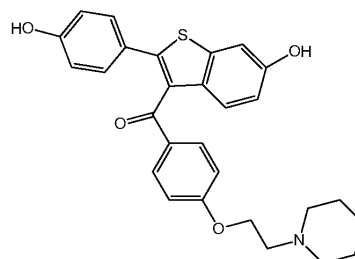
에스트라디올



풀베스트란트



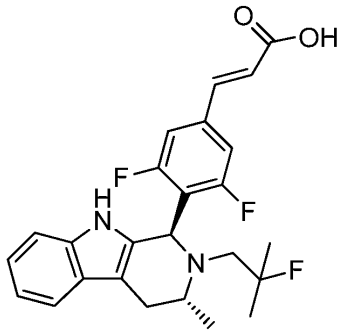
타목시펜



랄록시펜

[0005]

- [0006] 항에스트로겐성의 정도는 종종 에스트로겐의 부재 (효능제 모드) 및 존재 (길항제 모드) 둘 다 하에 암컷 미성숙 (바람직하게는 난소적출) 설치류를 시험 용량의 화합물에 노출시킴으로써 검증된다. 타목시펜 및 다른 부분 항에스트로겐제는 효능제 모드에서 자궁 중량 증가를 자극하고, 길항제 모드에서 에스트로겐-유도 자궁 중량 증가를 단지 부분적으로 차단한다. 폴베스트란트 및 다른 완전 항에스트로겐제는 효능제 모드에서 자궁 중량 증가를 자극하지 않고, 길항제 모드에서 에스트로겐-유도 체중 증가를 완전 차단한다. 배양 하 인간 자궁암 세포 성장 시의 에스트로겐-조절된 알칼리성 포스파타제 발현의 유도가, 부분 및 완전 항에스트로겐성을 구별하기 위해 사용될 수 있으며, 설치류 체중 증가 검증과 매우 상관관계가 있다. 미국 특허 번호 9,018,244를 참조한다.
- [0007] 타목시펜 및 폴베스트란트 둘 다는 에스트로겐에 의해 유발되는 배양된 인간 유방암 세포 증식을 억제한다. 그러나, 폴베스트란트는, 특히 인슐린/인슐린-유사 성장 인자 패밀리의 성장 인자를 사용하여 유발되는 경우의 증식을 더 완전히 억제한다. 따라서, 성장 인자 유도 유방암 세포 증식의 억제 및 자궁 중량에 대한 효과는 완전 및 부분 항에스트로겐제를 구별할 수 있는 2종의 검증을 제공한다.
- [0008] 에스트로겐 수용체를 분해시킴으로써 작용하는 화합물은, 때때로 "SERD" (선택적 에스트로겐 수용체 분해제)로 지칭된다. 타목시펜 결합은 에스트로겐 수용체를 안정화시키며, 폴베스트란트 및 화학적으로 관련된 항에스트로겐제, 예컨대 ICI-164384 및 RU-58668은 에스트로겐 수용체의 분해를 유발한다. 수용체의 분해를 유도하는 능력은 타목시펜 및 폴베스트란트의 거동을 차별화하는 인자이며, 유방암을 치료하기 위한 약물에서 바람직할 수 있다.
- [0009] 폴베스트란트는 17-베타 에스트라디올의 코어를 포함한다. 에스트라디올 코어는 경구 흡수를 차단하며, 긴 가요성 지방족 측쇄는 약물의 불량한 용해도로 이어진다. 이와 함께, 이들 측면은 폴베스트란트의 불량한 경구 생체이용률을 제공하며, 약물은 주사를 통해 투여되어야 한다. 각 엉덩이에 1회인 2회의 5 ml 근육내 데포 주사가 건강 전문가에 의해 매월 투여되어야 한다. 게다가, 이들 2회의 주사가 최적의 작용에 충분한 약물 노출을 제공할 것인지는 불명확하다. 약물은 폐경전 여성에서 작용하는 것으로 보이지 않는다.
- [0010] 일부 화합물, 예컨대 GW-5638 (Wu et al., Mol Cell., 18, 413 (2005))은 수용체를 분해시키지만, 완전 항에스트로겐제가 아니라 부분 에스트로겐제이다. 따라서, 에스트로겐 수용체를 분해시키는 능력은 완전 항에스트로겐성을 보장하지는 않는다.
- [0011] 1990년에, 한 패밀리의 고친화도 벤조피란 항에스트로겐제가 카필(Kapil) 및 동료들에 의해 발견되었다 (Sharma et al. (1990) J Med Chem, 33(12):3222-9; Sharma et al. (1990) J Med Chem, 33(12):3216-22). 이러한 연구 결과, 약물 후보 아콜비펜이 발견되었다.
- [0012] 2011년 6월에, 아라곤 파마슈티칼스(Aragon Pharmaceuticals)는, 미국 가출원 61/353,531에 대한 우선권을 청구하는 발명의 명칭 "Estrogen Receptor Modulators and Uses Thereof"의 PCT/US2011/039669를 출원하였다 (2011년 12월 15일에 WO2011/156518로서 공개됨). 아라곤은 타목시펜-저항성 유방암의 치료를 위한 추가의 벤조피란 유도체 및 적어도 71종의 아콜비펜 유사체를 개시하였다. 아라곤 명의의 특허 출원은 미국 특허 번호 8,455,534 및 8,299,112를 또한 포함한다. 아라곤은 그의 전립선 항안드로겐 약물 라인에 대해 2013년에 존슨 앤드 존슨(Johnson & Johnson)에 의해 인수되었고, 아라곤은 명칭 세라곤 파마슈티칼스, 인크.(Seragon Pharmaceuticals, Inc.) 하에 그의 항에스트로겐 개발 약물을 계속하였다. 세라곤은 현재, 국부 진행성 또는 전이성 에스트로겐 수용체 양성 유방암을 갖는 폐경후 여성에 대한 임상 시험에서 SERD ARN-810을 발전시키고 있다. 이러한 분야에서의 세라곤에 의한 특허 출원은 미국 특허 번호 9,078,871; 8,853,423; 및 8,703,810; 뿐만 아니라 US 2015/0005286 및 고백(Govek) 등에 의해 출원된 WO 2014/205136, 및 카라만(Kahraman) 등에 의해 출원된 WO 2014/205138을 포함한다. 세라곤은 2014년에 제넨테크(Genentech)에 의해 인수되었다.
- [0013] 2012년 12월 17일에 출원된 올레마 파마슈티칼스(Olema Pharmaceuticals) 명의의 쿠쉬너(Kushner) 등의 WO 2013/090921 및 US2013/0178445는, OP-1038 (3-(4-히드록시페닐)-4-메틸-2-(4-{2-[(3R)-3-메틸피롤리딘-1-일]에톡시}페닐)-2H-크로멘-7-올) 및 OP-1074 ((2S)-3-(4-히드록시페닐)-4-메틸-2-(4-{2-[(3R)-3-메틸피롤리딘-1-일]에톡시}페닐)-2H-크로멘-7-올), 뿐만 아니라 제약 조성물 및 사용 방법을 기재하고 있다. 항에스트로겐 화합물 분야에서의 올레마에 의한 추가의 특허 출원은 WO 2014/203129 및 WO 2014/203132를 포함한다.
- [0014] 아스트라 제네카(Astra Zeneca)는 현재, 에스트로겐 수용체 양성 (ER+) 유방암을 갖는 환자에서 신규 경구 선택적 에스트로겐 수용체 하향-조절제 (SERD)인 AZD9496을 개발하고 있다. WO 2014/191726을 참조한다. AZD9496의 구조는 하기에 예시되어 있다.



AZD9496

[0015]

[0016]

추가인들, 벤조피란, 및 2H-크로멘 화합물은 WO 2012/084711; WO 2002/013802; WO 2002/004418; WO 2002/003992; WO 2002/003991; WO 2002/003990; WO 2002/003989; WO 2002/003988; WO 2002/003986; WO 2002/003977; WO 2002/003976; WO 2002/003975; WO 2006/078834; US 6821989; US 2002/0128276; US 6777424; US 2002/0016340; US 6326392; US 6756401; US 2002/0013327; US 6512002; US 6632834; US 2001/0056099; US 6583170; US 6479535; WO 1999/024027; US 6005102; EP 0802184; US 5998402; US 5780497 및 US 5880137에 개시되어 있다.

[0017]

본 발명의 목적은 에스트로겐 수용체에 의해 매개 또는 이환되는 의학적 장애의 치료에 유리한 특성을 갖는 신규 항에스트로겐 화합물, 및 그의 제약 조성물 및 용도를 제공하는 것이다.

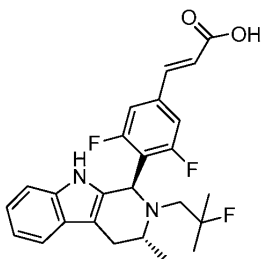
### 발명의 내용

[0018]

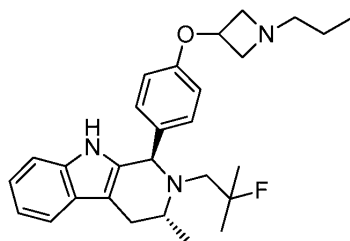
본 발명은 숙주, 전형적으로 인간에서 에스트로겐 수용체에 의해 매개 또는 이환되는 의학적 장애의 치료에 유리한 특성을 갖는 화학식 I의 구체적 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 화합물을 제공한다. 이들 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 화합물은 나노몰 농도에서 에스트로겐 수용체에 대해 유의한 억제 효과를 가지며, 최소 잔류 에스트로겐 효과를 갖는다.

[0019]

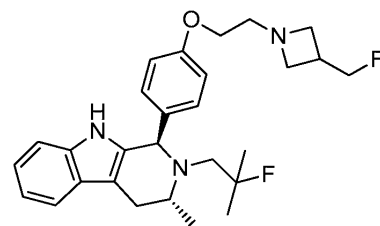
본 발명은 특히, 그 구조가 놀랍게도 관련 기술분야에 유용한 에스트로겐 수용체 길항제인 것으로 기재된 이전 화합물과 상이하고, 관련 기술분야의 교시가 바람직하지 않은 것으로 확정적으로 제시했었던 특정한 구조적 특색을 사실상 함유하는 것인, 2종의 구체적 화합물인 화합물 B ((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1-(4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌) 및 화합물 C ((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌)를 제공한다. 구체적으로, 하기에 예시된 바와 같이, 상기 기재된 AZD9496과는 달리, 화합물 B 및 C에는 디플루오로페닐 브리지가 없다.



AZD9496



화합물 B

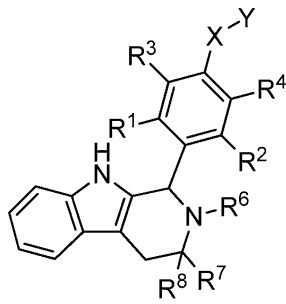


화합물 C

[0020]

[0021]

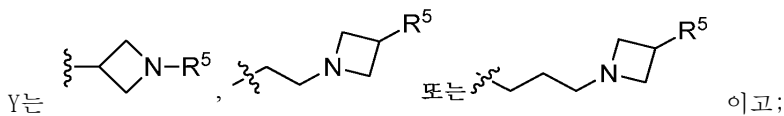
본 개시내용은 이들 화합물 B 및 C, 및 그에 관련된 다양한 방법 및 조성물을 기재한다. 게다가, 본 개시내용은 심지어 구조적으로 유사한 작용제에 비해서도 놀랍고 예상외인 이들 화합물의 특정 속성을 보고한다. 화합물 B 및 C 둘 다 본 발명에 의해 제공된 화학식 I 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 내에 포함된다.



I

여기서

X는  $-CH_2-$  또는  $-O-$ 이고;



$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택되고;

$R^5$ 는 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_0$ - $C_4$ ( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬) 또는  $C_1$ - $C_6$ 헤테로알킬이고;

$R^6$ 은 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬 또는  $C_0$ - $C_4$ ( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)이고;

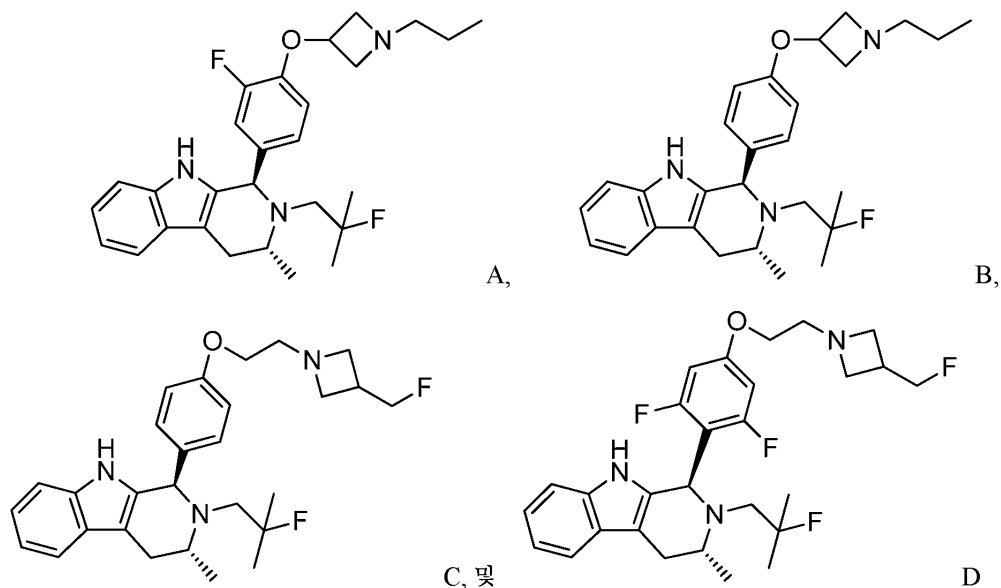
$R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택된다.

본원에 보고된 바와 같은 화합물 B 및 C는 특히 주목할만한 구조적 측면을 가지며, 게다가 심지어 화학식 I의 범주 내의 구조를 갖는 다른 화합물에 대해서도 예상외인 바람직한 기능적 속성을 특징으로 한다.

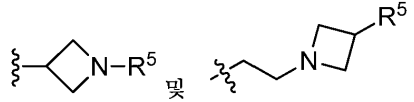
화합물 B 및 C의 구조로부터 용이하게 명백한 바와 같이, 각각의  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 H이다. 화합물 B 및 C의 특정한 유의성을 기재하는 것 이외에도, 본 개시내용은 구체적으로, 및 보다 일반적으로 각각의  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 H인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

본원에 예시된 화학식 I 내의 특정한 화합물은, (1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(3-플루오로-4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌인 화합물 A, (1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1-(4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌인 화합물 B, (1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌인 화합물 C, 및 (1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌인 화합물 D를 포함한다.

[0033] 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 및 화합물 D의 구조는 하기에 예시되어 있다.



[0034]

[0035] 각각의 이들 화합물에서,  모이어티는 페닐 또는 플루오로-치환된 페닐 브리지를 통해 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 코어에 결합된다. 중요하게는, 이들 화합물 중 단지 1종인 화합물 D만이, 아스트라제네카 개시내용이 증대한 것으로 교시한 유형의 디플루오로 치환을 포함한다. 화합물 D는 굿에이커(Goodacre) 등에 의해 PCT 출원 공개 번호 WO 2016/097072에 보고되었으며, 본원에서 달리 "굿에이커 화합물 102"로 지칭된다. 따라서, 각각의 적어도 화합물 A-C는, 관련 기술분야에 의해 에스트로겐 수용체 길항제에 대해 필수적인 것으로 교시된 모이어티가 명백하게 없는 구조를 갖는다.

[0036] 본 개시내용은 각각의 화합물 A-D가 특정의 유리한 항에스트로겐 활성을 갖는 것을 보고한다. 예를 들어, AZD9496은 유방 세포에서의 E2-유도 전사를  $IC_{50} = 1.3 \text{ nM}$ 로 억제하고 유방 세포에서의 E2-자극 증식을  $IC_{50} = 0.2 \text{ nM}$ 로 억제하는 강력한 억제제이며, AZD9496은 화합물 A-D에 비해 대략 10배 더 큰, 알칼리성 포스파타제(AP) 효능제 및 길항제 둘 다로서의 에스트로겐-유사 활성을 갖는다. 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C 및 화합물 D의 유리한 활성은 표 1에 예시되어 있다.

[0037] 표 1

화합물	ERE-Luc $IC_{50}$ (nM)	MCF-7 증식 $IC_{50}$ (nM)	AP 효능제 활성 (% E2)	AP 길항제 활성 (% E2)
A	2.96	7.58	3.96	3.15
B	4.35	4.53	2.18	1.96
C	10.7	14.5	3.1	2.5
D	10.0	8.4	3.37	4.07
AZD9496	0.2	1.3	35	33

[0038]

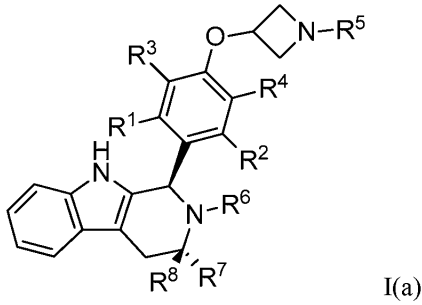
[0039] 화합물 B 및 C는 1차 전이성 인간 유방암을 치료하기 위한 다른 호르몬 요법제보다 우월한 것으로 제시된, 근육 내로 주사되는 항에스트로겐제인 폴베스트란트와 비슷한 활성을 나타낸다. 화합물 B 및 C는 인간 유방암 세포의 에스트로겐 유도 유전자 발현 및 증식을 차단함에 있어서 폴베스트란트와 유사한 효력을 갖는다. 따라서, 화합물 B 및 C의 효력은 AZD9496보다 우월하다. 도 2a를 참조한다.

[0040] 본 개시내용은 화합물 B에 대한 다양한 추가의 흥미롭고 바람직한 활성을 예시한다. 예를 들어, 화합물 B는 유방 세포에서의 E2-유도 전사를  $IC_{50} = 4.35 \text{ nM}$ 로 억제하였다. 화합물 B는 또한 유방 세포에서의 E2-자극 증식의  $IC_{50} = 4.53 \text{ nM}$ 로의 억제를 나타내었다. ECC-1 세포를 화합물 B와 함께 인큐베이션했을 때, 세포는, AP 활성을  $500 \text{ pM } 17\beta\text{-에스트라디올}$ 이 ECC-1 세포에 대해 미치는 영향에 대해 정규화한 경우에 세포가 가졌을 AP 활성의

단지 2.18%만을 가졌다. ECC-1 세포를 화합물 B 및 500 pM 17 $\beta$ -에스트라디올로 공-처리했을 때, ECC-1 세포는 17 $\beta$ -에스트라디올이 유도했을 활성의 단지 1.96%만을 나타내었다.

[0041] 본 발명에 의해 제공된 화합물은, 항에스트로겐제로 치료가능한 장애를 포함한 에스트로겐 수용체에 의해 매개 또는 이환되는 장애를 치료하기 위해, 원하는 경우에 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체, N-옥시드 또는 X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및/또는 R<sup>8</sup> 치환된 유도체로서, 임의로 제약상 허용되는 조성물로 제조될 수 있다.

[0042] 특정 실시양태에서, 화학식 I(a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.

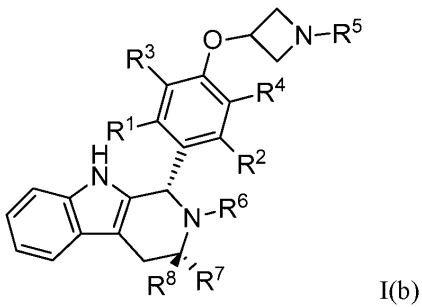


[0043]

[0044] 여기서

[0045] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의된 바와 같다.

[0046] 특정 실시양태에서, 화학식 I(b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.

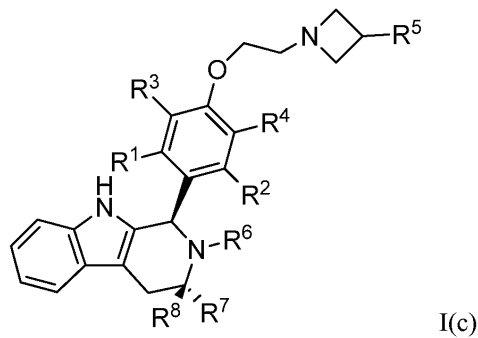


[0047]

[0048] 여기서

[0049] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의된 바와 같다.

[0050] 특정 실시양태에서, 화학식 I(c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.



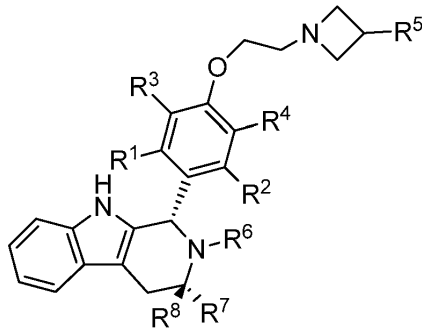
[0051]

[0052] 여기서

[0053] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의된 바와 같다.



[0054] 특정 실시양태에서, 화학식 I(d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.



I(d)

[0055]

[0056] 여기서

[0057] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의된 바와 같다.

[0058] 본 발명에 의해 제공된 화합물은 에스트로겐 수용체에 의해 매개 또는 이환되는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 다른 숙주에서 상기 장애를 치료하기 위해, 그 자체로 또는 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체 또는 N-옥시드로서, 임의로 제약상 허용되는 조성물로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 전구약물로서 제공된다.

[0059] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 적어도 1개의 동위원소 치환, 특히 예를 들어 적어도 1개의 수소의 중수소로의 치환을 갖는다. 한 실시양태에서, 중수소는 대사 동안의 결합 파손 위치에서 ( $\alpha$ -중수소 동역학적 동위원소 효과) 또는 결합 파손 부위 옆 또는 근처에서 ( $\beta$ -중수소 동역학적 동위원소 효과) 결합될 수 있다.

[0060] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 전구약물 등 또는 그의 조성물로 치료될 수 있는 장애의 예는, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 또는 이들 둘 다의 발현에 대해 양성인 국부 진행성 또는 전이성 유방암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 화합물은 재발의 위험을 감소시키거나 또는 남아있는 종양을 치료하기 위해, 수술 전에 또는 수술 후에 투여될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 화학요법, 방사선 또는 수술 후의 보조 요법으로서 또는 그 대신에 유용하다. 이들은 에스트로겐 조정 종양에 대한 고위험 여성의 유방암의 예방, 또는 에스트로겐-수용성 조직의 다른 암 및 과도성장 질환, 예컨대 난소암, 자궁내막암 및 질암을 포함한 여성 생식관암, 및 자궁내막증의 치료에 또한 유용하다.

[0061] 일부 실시양태에서, 암, 예컨대 유방암은 요법 후 재발 또는 진행된 폐경후 여성에서 존재한다. 다른 실시양태에서, 폐경후 여성에서의 암, 예컨대 유방암은 내분비 요법의 존재 하에 진행된 것이다. 또 다른 실시양태에서, 폐경후 여성에서의 것을 포함한 암은, 아로마타제 억제제, 예컨대 아미노글루테티미드, 테스토라톤, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, 보로졸, 포르메스탄, 파드로졸, 4-히드록시안드로스텐디온, 1,4,6-안드로스타트리엔-3,17-디온 또는 4-안드로스텐-3,6,17-트리온으로의 요법의 존재 하에 이전에 진행된 것이다. 일부 실시양태에서, 아로마타제 억제제는 아나스트로졸, 레트로졸, 또는 엑세메스탄이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 에스트로겐 또는 프로게스테론 수용체 음성 유방암을 치료하기 위해 사용된다.

[0063] 본원에 제공된 화합물은, 예를 들어 진행성 유방암에 대해 이전 호르몬 요법제를 전혀 받지 않았던 환자에서 에스트로겐 조정 종양의 최초 치료로서, 그 자체로 또는 표적화 요법제, 예를 들어 mTOR 억제제 예컨대 에베롤리무스 또는 라파마이신, CDK4/6 억제제 예컨대 팔보시클립 (PD-0332991) (화이자(Pfizer)), 아베마시클립 (LY2835219) (릴리) 또는 LEE001 (노파르티스(Novartis)), 헤르셉틴, PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4에 대한 항체 또는 그의 억제제, 또는 EGFR, PGFR 또는 IGFR의 억제제 또는 그에 대한 항체와 같은 표적화 요법제를 포함한 1종 이상의 다른 항암제와 조합되어 사용될 수 있다. 조합 투여는, 예를 들어 개별, 순차, 공동 또는 교대 투여를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

[0064] 본 발명에 의해 제공된 화합물은 재발을 방지하기 위한 수술 후 보조 요법으로서 또한 유용하다. 이러한 보조 용도는 종종, 수술 및/또는 연관 화학요법 및 방사선요법이 완결된 후 수년, 예를 들어 최대 5년, 또는 10년 동안 투여된다.

[0065] 본 발명에 의해 제공된 화합물은 위험이 높은 여성에서 유방암의 예방에 유용하며, 무기한을 포함한 임의의 원

하는 시간 기간 동안 취해질 수 있다. 예를 들어, 유방암의 가족력을 갖거나, 또는 BRCA1 또는 BRCA2 또는 환자를 유방암으로 규정하는 다른 유전자에서의 돌연변이를 보유하는 것으로 결정된 환자, 전형적으로 여성은, 유방절제술 또는 다른 개입 대신에 이러한 예방적 치료를 사용하는 것을 선택할 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 유방 보존적 수술을 가능하게 하면서도 재발의 위험을 감소시키기 위해, 외과적 제거 전에 대형 종양을 수축시키기 위한 신보조제로서 또한 유용하다.

[0066] 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM)는 특히 골다공증을 치료 또는 예방하기 위한, 폐경후 여성에 대한 호르몬 요법에 대한 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항에스트로겐제가 자궁 및 다른 조직에 대한 전체 또는 부분 에스트로겐의 유해 작용을 방지하도록, 임의로 에스트로겐, SERM 또는 부분 항에스트로겐제와 조합되어, 골감소증, 골다공증, 또는 관련된 골 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0067] 다른 목적 및 이점은 하기 상세한 설명을 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다. 개시된 발명의 모든 변경 및 변형이 본 발명의 범주 내에서 고려된다.

[0068] 본 발명은 하기 특색을 적어도 포함한다:

[0069] (a) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체 또는 N-옥시드 (이들 각각 및 그의 모든 아속 및 종은 개별적으로 및 구체적으로 기재된 것으로 간주됨);

[0070] (b) 에스트로겐 수용체에 의해 매개 또는 이환되는 장애 및 본원에 추가로 기재된 다른 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 다른 숙주에서 상기 장애를 치료 또는 예방하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체 또는 N-옥시드;

[0071] (c) 에스트로겐 수용체에 의해 매개 또는 이환되는 장애 장애 및 본원에 추가로 기재된 다른 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 다른 숙주에서 상기 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체 또는 N-옥시드의 용도;

[0072] (d) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제조에 사용하는 것을 특징으로 하는, 에스트로겐 수용체에 의해 매개 또는 이환되는 장애 및 본원에 추가로 기재된 다른 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 다른 숙주에서 상기 장애를 치료 또는 예방하기 위한 치료 용도를 위해 의도된 의약을 제조하는 방법;

[0073] (e) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체 또는 N-옥시드의 유효 숙주 치료량을, 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 제제(들);

[0074] (f) 다른 화학 물질로부터 실질적으로 분리된 것 (예를 들어, 적어도 90 또는 95%)을 포함한, 실질적으로 순수한 형태인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물;

[0075] (g) 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 조성물, 투여 형태의 제조 방법;

[0076] (h) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 유효량을 함유하는, 치료 생성물의 제조 방법.

### 도면의 간단한 설명

[0077] 도 1a는 화합물 B 및 굿에이커 화합물 107에 대한 5 mg/kg의 투여량에서의, BALB/c 마우스에서의 유리 약물 농도의 플롯이다. x-축은 시간 단위의 시간을 도시하고, y-축은 pg/ml 단위의 농도를 도시한다.

도 1b는 화합물 C 및 굿에이커 화합물 102에 대한 5 mg/kg의 투여량에서의, BALB/c 마우스에서의 유리 약물 농도의 플롯이다. x-축은 시간 단위의 시간을 도시하고, y-축은 pg/ml 단위의 농도를 도시한다.

도 2는 대수적으로 측정된 제공된 화합물의 농도와 비교한, 에스트로겐-수용체  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) 발현의 % 양의 플롯이다.

도 3은 대수적으로 측정된 제공된 화합물의 농도와 비교한, 루시페라제 활성의 % 양의 플롯이다.

도 4는 대수적으로 측정된 제공된 화합물의 농도와 비교한, 세포 증식의 % 양의 플롯이다.

도 5a는 49일 후 이종이식 마우스에서의 종양 크기의 % 변화를 측정하는 플롯이다.

도 5b는 49일 후 이중이식 마우스에서의 종양 크기의 % 변화를 측정하는 폭포 플롯이다.

도 6a는 대수적으로 측정된 도시된 화합물의 농도와 비교한, 에스트로겐의 존재 없이 효능제로서의 내부에 도시된 화합물에 대한 % 에스트로겐 반응의 플롯이다.

도 6b는 대수적으로 측정된 도시된 화합물의 농도와 비교한, 에스트로겐의 존재 하에 길항제로서의 내부에 도시된 화합물에 대한 % 에스트로겐 반응의 플롯이다.

도 6c는 도 6a-6b에서 시험된 화합물의 도시를 제공한다.

도 7은 MCF-7 세포에서 에스트로겐 수용체를 분해시키는 구체적 화합물의 능력을 측정하는, 에스트로겐 분해 검정의 생성물이다.

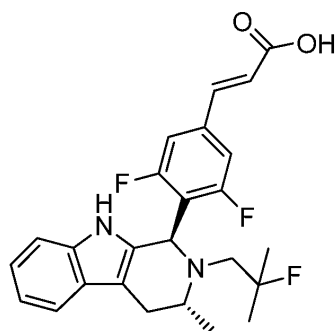
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078]

유방암과 같은 장애에 대한 치료를 개발하기 위한 노력은, 궁극적으로 경쟁적 결합을 통해 또는 수용체의 분해를 통해 수용체를 불활성화시키는 에스트로겐 수용체와의 상호작용에 집중되어 있다. 수용체 결합에 대해 에스트로겐과 경쟁하고 수용체 활성을 억제하는 화합물은, "항에스트로겐제"로 공지되어 있다.

[0079]

아스트라제네카에 의한 항에스트로겐제의 최신 개발은, 최근에 임상 시험에 진입한 화합물 AZD9496에 대해 집중되어 왔다. PCT 출원 공개 번호 WO 2014/191726을 참조한다.

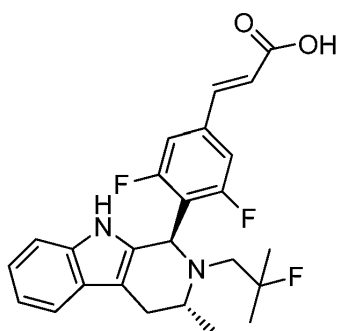


AZD9496

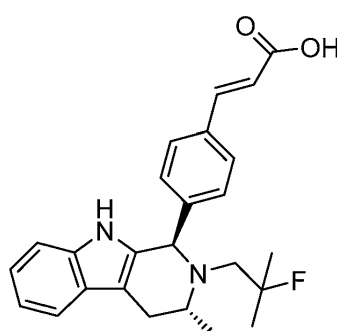
[0080]

[0081]

AZD9496은, 당시에 개발 중이었던 다른 항에스트로겐제와는 달리 디플루오로페닐 브리지를 포함한다. 그러나, 아스트라제네카는 전반적인 효력 (예를 들어, 단리된 수용체에 대한 증가된 결합, 에스트로겐 수용체의 증진된 분해, 프로게스테론 수용체 유전자의 에스트로겐-유도 발현의 더 효과적인 억제, 및/또는 인간 유방암 세포 증식의 증가된 억제 중 1종 이상에 의해 평가 시)을 증가시키기 위해 이러한 디플루오로페닐 브리지가 필요하였음을 입증하였다. 디플루오로페닐 브리지를 갖는 화합물의 효력은 디플루오로페닐 브리지가 없는 유사한 화합물의 효력보다 5배 내지 10배 더 높은 것으로 밝혀졌다. PCT 출원 공개 번호 WO 2014/191726, 표 A (페이지 29)를 참조한다. 구체적으로, 아스트라제네카는 화합물 AZD9496 (실시예 1)이 디플루오르페닐 브리지가 없는 하기 도시된 실시예 2보다 더 우수한 ER 결합  $IC_{50}$  및 ER 하향 조절  $IC_{50}$  값을 갖는 것을 보고하였다.



WO 2014/191726 실시예 1 (AZD9496)



WO 2014/191726 실시예 2

[0082]

WO 2014/191726 실시예	ER 결합 IC <sub>50</sub> 값	ER 하향 조절 IC <sub>50</sub> 값
1	<0.64	0.14
2	1	0.85

[0083]

[0084]

추가로, 드 사비(De Savi) 등에 의해 공개된 연구는, 아스트라제네카 화합물에서의 디플루오로페닐 브리지의 유의성을 확인시켜 준다. 문헌 [De Savi, et al. "Optimization of a Novel Binding Motif to (E)-3-(3,5-Difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)acrylic Acid (AZD9496), a Potent and Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Downregulator and Antagonist," J. of Med. Chem., 58 (20):8128-8140 (2015) (이하, "드 사비")]을 참조한다. 그에서, 저자들은 ER 결합, ER 하향조절, PR 효능작용, PR 길항작용 및 MCF7 항증식을 평가하기 위해, 화합물 30b (AZD9496에 상응함)을, 화합물 29b (WO 2014/191726으로부터 실시예 2에 상응함)을 포함한 다수의 화합물에 대해 비교하였다. 상기 문헌 [드 사비], 페이지 8130, 표 1을 참조한다. 그에서, 드 사비는 페닐 브리지 상의 플루오로 치환의 존재가 하기 제공된 표 1의 발체부에 제시된 바와 같이, 이들 검정에서의 효력을 위해 필요하였음을 예시하는 데이터를 보고하였다.

엔트리	ER 결합 pIC <sub>50</sub>	ER 하향조절 pIC <sub>50</sub>	PR 효능제 pIC <sub>50</sub>	PR 길항작용 pIC <sub>50</sub>	MCF 항증식 pIC <sub>50</sub>
29b	9 (±0.11)	9.07 (±0.08)	<5.5	8.46 (±0.12)	9.49 (±0.15)
30b	9.17 (±0.07)	9.86 (±0.03)	<5.5	9.55 (±0.06)	10.4 (±0.05)

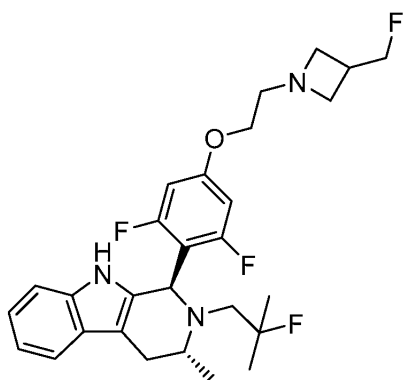
[0085]

[0086]

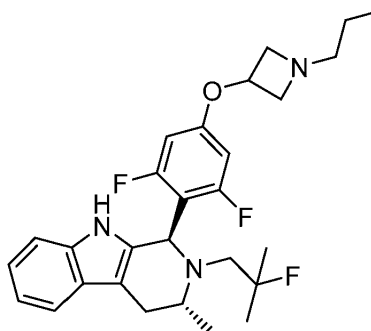
따라서, 이들 2종의 화합물 (AZD9496 및 WO 2014/191726으로부터의 실시예 2)은 디플루오로 치환을 제외하고는 서로 구조적으로 동일하기 때문에, 아스트라제네카에 의해 제공된 교시는 디플루오로 치환이 전반적인 효력 및/또는 활성을 위해 필요함을 명백하게 나타낸다.

[0087]

이들 발견에 비추어, 항에스트로겐제의 후속 개발에서는 동일하거나 유사한 디플루오로페닐 링커를 화합물에 포함시키는 경향이 있었다. 예를 들어, 제넨테크에 의해 출원되고 구조적으로 유사한 화합물에 관한 특허 출원이 2016년 6월 23일에 공개되었다. PCT 출원 공개 번호 WO 2016/097072를 참조한다. 그에 기재된 속은 광범위하지만, 보고된 거의 모든 화합물, 예컨대 화합물 102 및 107 (하기에, 각각 "굿에이커 화합물 102" 및 "굿에이커 화합물 107"로도 지칭됨)은 동일한 디플루오로페닐 모이어티를 포함한다. PCT 출원 공개 번호 WO 2016/097072, 페이지 33 이하의 표 1 및 2를 참조한다. 굿에이커 화합물 102는 상기에 "화합물 D"로도 언급되어 있다.



굿에이커 화합물 102



굿에이커 화합물 107

[0088]

[0089]

본 개시내용은 화합물 B 및 C의 특징의 유리한 항에스트로겐 활성을 추가로 개시한다. 폴베스트란트, AZD9496, 및 굿에이커 화합물 102 및 107과 비교한, 화합물 B 및 화합물 C의 유리한 활성은 표 2 및 표 3에 예시되어 있다.

표 2

	알칼리성 포스파타제 (AP) 의 유도			E2-자극 AP의 억제 (100nM 용량에서)			유방 세포에서의 E2-자극 전사의 억제			유방 세포에서의 E2-자극 증식의 억제		
	n	% E2	SD	n	% E2	SD	n	pIC <sub>50</sub>	SD	n	pIC <sub>50</sub>	SD
폴베스트란트	53	-0.04	1.36	53	-0.09	1.28	41	8.72	0.24	45	8.58	0.25
AZD-9496	14	39	13	12	39.1	16.7	12	9.20	0.28	16	8.73	0.31
화합물 B	21	1.78	1.22	19	1.56	1.23	20	8.36	0.25	25	8.11	0.17
굿에이커 화합물 107	7	0.00	1.49	7	1.03	0.94	5	8.36	0.25	8	8.12	0.08
화합물 C	10	1.71	1.71	8	1.76	0.80	11	8.09	0.14	14	7.93	0.13
굿에이커 화합물 102	5	4.45	2.95	4	3.98	0.50	7	8.02	0.16	7	7.98	0.06

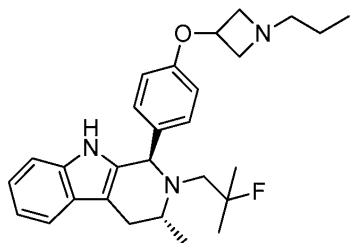
표 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 화합물 B 및 C는 AZD9496 및 굿에이커 화합물 102에 비해 개선된 AP 길항제 활성을 나타낸다 (즉, 더 완전 항에스트로겐제임). 중요하게는, 그 구조가 아스트라제네카에 의해 활성화에 필수적인 것으로 교시된 디플루오로 치환을 포함하는 것인 굿에이커 화합물 102는, 가장 불량한 AP 효능제 및 길항제 활성을 나타낸다.

보다 더 중요하게는, 디플루오로페닐 브리지가 없는 화합물 B 및 C는, 디플루오로페닐 브리지를 함유하는 구조적으로 유사한 화합물인 굿에이커 화합물 102 및 107보다 더 높은, 마우스 및 인간 혈장 중 유리 분율을 나타낸다. 각각의 이들 화합물을 마우스에게 경구 위관영양에 의해 전달했을 때, 및 유리 분율을 고려했을 때, 화합물 B 및 화합물 C는 동일 용량의 화합물 107 및 102보다 실질적으로 더 높은 경구 약물 노출을 갖는다 (도 1a-1b). 화합물 B 및 화합물 C는 굿에이커 화합물 102 및 107에 비해, 단리된 에스트로겐 수용체 알파와의 결합 (표 3), 에스트로겐 수용체 알파의 분해 (도 2), 및 에스트로겐 유도 유방암 세포 유전자 발현 (도 3) 및 증식 (도 4)의 차단에 있어서 유사한 효력을 갖는다. 종합하면, 동일 용량당 우월한 유리 약물 노출의 관찰과 조합된 화합물 B 및 C의 등가이거나 우월한 효력의 관찰은, 화합물 B 및 C가 에스트로겐 수용체 유도 병리학적 상태 예컨대 에스트로겐-유도 유방암을 차단함에 있어서 굿에이커 화합물 102 및 107보다 경구 용량 단위당 더 효과적일 가능성이 있음을 나타낸다.

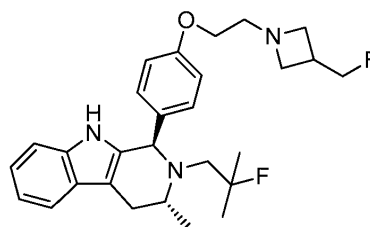
따라서, 본 발명은 화학식 I의 구체적 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 화합물 (입체이성질체의 혼합물 및 또한 순수한 거울상이성질체 형태)이 에스트로겐 수용체에 의해 매개 또는 이환되는 의학적 장애의 치료에 유리한 특성을 갖는다는 발견에 기초한다.

본 발명은 특히, 그 구조가 놀랍게도 관련 기술분야에 유용한 에스트로겐 수용체 길항제인 것으로 기재된 이전

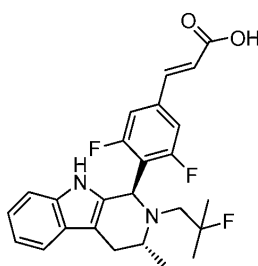
화합물과 상이하고, 관련 기술분야의 교시가 바람직하지 않은 것으로 확정적으로 제시했었던 특정한 구조적 특색을 사실상 함유하는 것인, 2종의 구체적 화합물인 화합물 B ((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1-(4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌) 및 화합물 C ((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌)를 제공한다. 구체적으로, 하기에 예시된 바와 같이, 상기 기재된 AZD9496 및 그에 이커 화합물 102 및 107과는 달리, 화합물 B 및 C에는 디플루오로페닐 브리지가 없다.



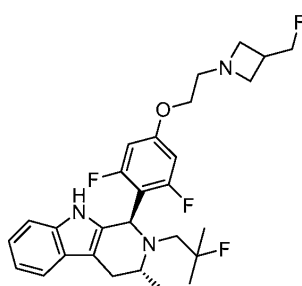
**화합물 B**



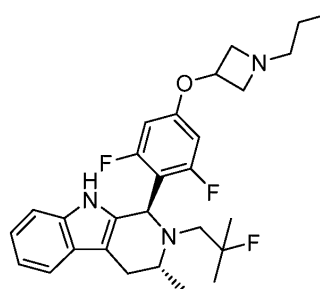
화합물 C



**AZD9496**



곳에이커 화합물 102



곳에이커 화합물 107

3

	유방 세포에서의 ER $\alpha$ 수준의 상대 변화			혈장 중 % 유리 약물		ER $\alpha$ 결합
	n	% Veh	pIC <sub>50</sub>	인간	마우스	pIC <sub>50</sub>
폴베스트란트	40	28	8.64	0.001		8.64
AZD-9496	15	49	9.43	0.308	0.214	9.43
화합물 B	13	45	8.57	0.036	0.027	8.57
굿에이커 화합물 107	4	44	8.55	0.013	0.012	8.55
화합물 C	9	42	8.87	0.151	0.092	8.87
굿에이커 화합물 102	4	46	8.79	0.044	0.036	8.79

본 개시내용은 이들 화합물 B 및 C, 및 그와 관련된 다양한 방법 및 조성물을 기재한다. 게다가, 본 개시내용은 심지어 구조적으로 유사한 작용제에 대해서도 놀랍고 예상외인 이들 화합물의 특정 속성을 보고한다.

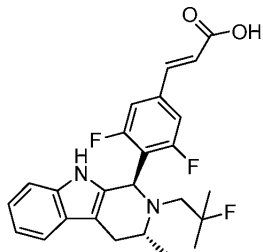
구체적으로, 아스트라제네카 (PCT 출원 공개 번호 WO 2014/191726) 및 제넨테크 (PCT 출원 공개 번호 WO 2016/097072)에 의해 제공된 특허 출원에는 존재하는 디플루오로 치환된 페닐 브리지가 없는 화합물이, 상기 표 1 뿐만 아니라 도 5a-5b에 예시된 바와 같이 에스트로겐 유도 유전자 유도 및 에스트로겐 유도 인간 유방암 증식을 차단함에 있어서 강력한 것으로 밝혀졌다.



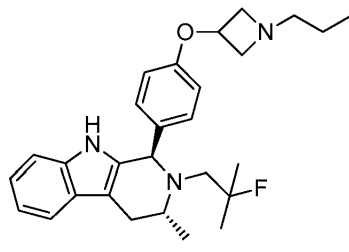
- [0101] 특히 에스트로겐 수용체 길항제의 분야에서 다른 이들이 나타낸 바와 같이, 개별 SERM에서 길항제 활성을 증진시키는 것으로 밝혀진 모이어티는, 구조적으로 상이한 화합물 코어 간에 반드시 교환가능한 것은 아니다. 예를 들어, 블리자드(Blizzard) 등이 나타낸 바와 같이, 그의 플랫폼에서 효력을 증가시키는 것으로 밝혀진 특정한 측쇄의 사용이 다른 에스트로겐 수용체 길항제의 효력에는 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다. 문헌 [Blizzard, et al., "Estrogen receptor ligands. Part 14: Application of novel antagonist side chains to existing platforms," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15:5124-5128 (2005)]을 참조한다.
- [0102] 본 개시내용은 본 발명의 화합물이 완전 항에스트로겐제로서 작용함 (예를 들어, 이들이 표적 유전자의 발현 및 자궁 세포를 포함한 모든 세포 유형에서의 세포성 반응의 발현을 조절하는 에스트로겐의 능력을 완전 차단한다는 점에서)을 추가로 입증한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 항에스트로겐 활성의 정도를 입증 또는 평가하기 위해 관련 기술분야에서 신뢰되는 검정을 알고 있다. 예를 들어, 잘 확립된 설치류 자궁 중량 증가 검정 (예를 들어, 문헌 [Wakeling et al., 1991, A Potent Specific Pure Antiestrogen with Clinical Potential, Cancer Research 51, 3867-3873] 참조)이 항에스트로겐 활성의 정도를 평가하기 위해 통상적으로 사용된다. 또한, 배양 하에 성장시킨 인간 자궁 세포에서의 알칼리성 포스파타제 유전자 활성의 유도는 설치류 자궁 중량 증가 검정과 매우 상관관계가 있으며, 부분 및 완전 항에스트로겐제를 구별하기 위한 시험관내 검정으로서 사용될 수 있다. 미국 특허 번호 9,018,244를 참조한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한, 완전 항에스트로겐 활성이 전형적으로 약물 제품에서 활성 제약 성분으로 활용될 화합물에서 바람직한 것으로 간주됨을 알고 있다. 예를 들어, 항에스트로겐 요법 후 질환 진행을 갖는 폐경후 여성에서의 호르몬-수용체-양성 전이성 유방암의 치료를 위해 상표명 파슬로덱스(FASLODEX)® 하에 현재 시판되는 풀베스트란트는 고유 에스트로겐-유사 특성을 갖지 않는 순수 항에스트로겐제로서 발표되어 있으며, 이는 적어도 부분적으로 설치류 자궁 중량 증가 검정에서의 그의 성능에 기초한다. (예를 들어, 문헌 [Wakeling et al., 1991, A Potent Specific Pure Antiestrogen with Clinical Potential, Cancer Research 51, 3867-3873] 참조).
- [0103] 그러나, 대조적으로, 상기 논의한 바와 같이 아스트라제네카에 의해 기재된 것들, 및 잘 확립되어 있는 유방암 약물 타목시펜의 활성 대사물인 엔독시펜을 포함한, 항에스트로겐 특징 또는 활성을 갖는 것으로 보고된 많은 다른 화합물은, 표준 검정에서 단지 불완전한 항에스트로겐 활성만을 나타낸다.
- [0104] 추가로, 화합물 B 및 C는 1차 전이성 인간 유방암을 치료하기 위한 다른 호르몬 요법제보다 우월한 것으로 제시된 바 있는 풀베스트란트와 활성 및 기능에 있어서 비슷하기 때문에, 인간 에스트로겐 수용체 유도 병리상태 예컨대 유방암을 치료함에 있어서 큰 잠재적 유용성을 나타낸다. PCT 출원 공개 번호 WO2016/097072, 페이지 19, 라인 6-9 (타목시펜으로의 요법에도 불구하고 진행된 여성에서 유방암을 치료하기 위해 풀베스트란트가 사용됨을 나타내고 있음)를 참조한다. 풀베스트란트는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD)이며, 고유 에스트로겐-유사 특성을 갖지 않는 순수 항에스트로겐제이다. 유사하게, 화합물 B 및 C는 SERD (도 1a-1b)이며, 순수 길항제 (도 6a-6b)이다. 화합물 B 및 C는 에스트로겐 유도 유전자 발현 및 인간 유방암 세포의 증식을 차단함에 있어서 풀베스트란트와 유사한 효력을 갖는다 (도 3 및 4). 화합물 B 및 C는 10 mg/kg의 저용량에서 인간 유방암 이종이식편을 수축시킴에 있어서 현저하게 강력하다 (도 5a 및 5b). 따라서, 화합물 B 및 C는 유방암의 재발 또는 발생을 치료 또는 예방하기 위한 항에스트로겐제로서 유용성을 나타낸다.
- [0105] 본원에 보고된 바와 같이, 제공된 화합물은 유방암, 특히 전이성 유방암을 치료함에 있어서 그의 유용성을 강조하는 관련 검정에서 완전 항에스트로겐 활성을 나타낸다. 도 6a-6b는 본 발명의 실시예 화합물인 화합물 B를 풀베스트란트, 엔독시펜, AZD9496 및 ARN-810 (도 6c에 도시된 모든 화합물)에 대해 비교하여 이러한 차이의 한 예시를 제공한다.
- [0106] 화합물은 항에스트로겐제로 치료가 가능한 장애를 포함한 에스트로겐 수용체에 의해 매개 또는 이환되는 장애를 치료하기 위해, 원하는 경우에 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체, N-옥시드 및/또는 치환된 유도체로서, 임의로 제약상 허용되는 조성물로 제공될 수 있다.
- [0107] 본 발명은 특히, 그 구조가 놀랍게도 관련 기술분야에 유용한 에스트로겐 수용체 길항제인 것으로 기재된 이전 화합물과 상이하고, 관련 기술분야의 교시가 바람직하지 않은 것으로 확정적으로 제시했었던 특정한 구조적 특색을 사실상 함유하는 것인, 2종의 구체적 화합물인 화합물 B ((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1-(4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌) 및 화합물 C ((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌)를 제공한다.
- [0108] 구체적으로, 화합물 B 및 C에는, 아스트라제네카 및 제넨테크 둘 다에 의해 제공된 가장 활성인 화합물에 존재

하는 디플루오로페닐 브리지가 없다. 추가로, 상기에 나타난 바와 같이, 화합물 B 및 C는, 아스트라제네카가 디플루오로페닐 브리지를 포함하는 화합물에 비해 불량한 활성으로 인해 바람직하지 않은 것으로서 제시했었던 특정한 비치환된 페닐 브리지를 포함한다.

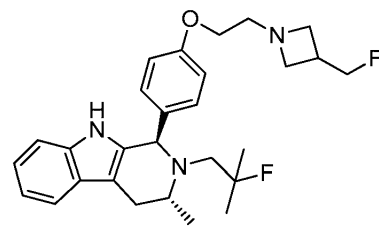
[0109] 그러나, 화합물 B 및 C는, 1차 전이성 인간 유방암을 치료하기 위한 다른 호르몬 요법제보다 우월한 것으로 제시된 근육내로 주사되는 항에스트로겐제인 퓌베스트란트와 비슷한 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 화합물 B 및 C는 AZD9496과는 달리, 에스트로겐 유도 유전자 발현 및 인간 유방암 세포의 증식을 차단함에 있어서 퓌베스트란트와 유사한 효력을 갖는다. 도 2 및 4를 참조한다.



AZD9496



화합물 B

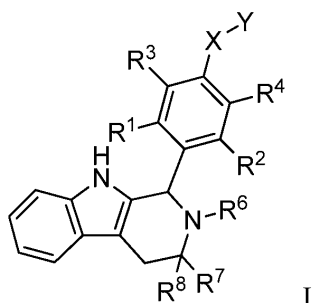


화합물 C

[0110]

[0111] 본 개시내용은 화합물 B에 대한 다양한 추가의 흥미롭고 바람직한 활성을 예시한다. 예를 들어, 화합물 B는 유방 세포에서의 E2-유도 전사를  $IC_{50} = 4.35 \text{ nM}$ 로 억제하였다. 화합물 B는 또한 유방 세포에서의 E2-자극 증식의  $IC_{50} = 4.53 \text{ nM}$ 로의 억제를 나타내었다. ECC-1 세포를 화합물 B와 함께 인큐베이션했을 때, 세포는, AP 활성을 500 pM 17β-에스트라디올이 ECC-1 세포에 대해 미치는 영향에 대해 정규화한 경우에 세포가 가졌을 AP 활성의 단지 2.18%만을 가졌다. ECC-1 세포를 화합물 B 및 500 pM 17β-에스트라디올로 공-처리했을 때, ECC-1 세포는 17β-에스트라디올이 유도했을 활성의 단지 1.96%만을 나타내었다.

[0112] 상기에 나타난 바와 같이, 화합물 B 및 C는 화학식 I 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물의 범주 내이다.

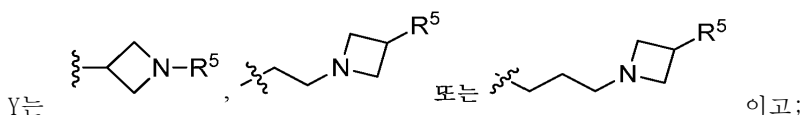


[0113]

[0114] 여기서

[0115] X는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -O-이고;

[0116]



[0117]

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택되고;

[0118]

$R^5$ 는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬) 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헤테로알킬이고;

[0119]

$R^6$ 은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 또는 C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)이고;

[0120]

$R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로부터 선택된다.




[0121] 본 개시내용은 화학식 I 내의 다양한 유용한 아속을 정의한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 수소이다. 상기 기재된 바와 같이, 화합물 B 및 C에 대해,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 수소이다.

[0122] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이다.

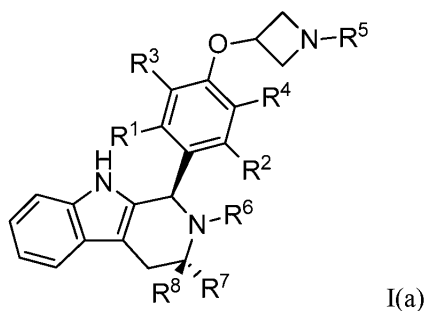
[0123] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 플루오로이다.

[0124] 화학식 I의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_4$ 할로알킬이

다. 화학식 I의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0125] 화학식 I의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0126] 일부 실시양태에서, 화학식 I(a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.



[0127]

[0128] 여기서


[0129]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0130] 화학식 I(a)의 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소로부터 선택된다.

[0131] 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이다. 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소이다. 다른 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다. 다른 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이다.

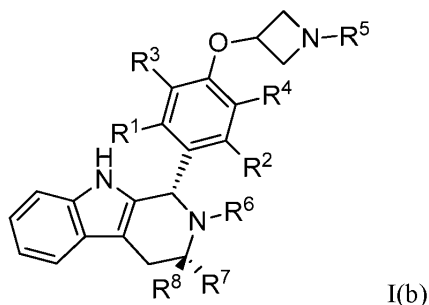
[0132] 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 할로이다. 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 할로이다. 다른 실시양태에서,  $R^3$ 은 할로이다. 다른 실시양태에서,  $R^4$ 는 할로이다. 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 플루오로이다. 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 플루오로이다. 다른 실시양태에서,  $R^3$ 은 플루오로이다. 다른 실시양태에서,  $R^4$ 는 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$  중 단지 1개만이 할로 (예를 들어, 플루오로)이다.

[0133] 화학식 I(a)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(a)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_4$ 할로

알킬이다. 화학식 I(a)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 이다.

[0134] 화학식 I(a)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(a)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0135] 특정 실시양태에서, 화학식 I(b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.



[0136]

[0137] 여기서


[0138]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0139] 화학식 I(b)의 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소로부터 선택된다.

[0140] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이다.

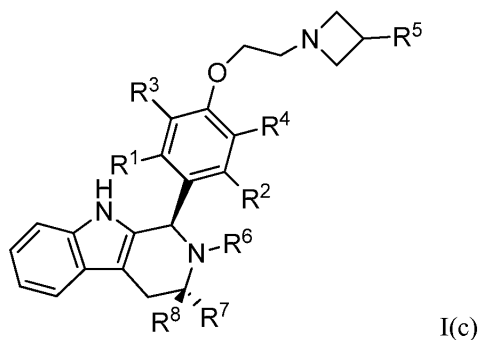
[0141] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$  중 단지 1개만이 할로 (예를 들어, 플루오로)이다.

[0142] 화학식 I(b)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(b)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_4$ 할로

알킬이다. 화학식 I(b)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 이다.

[0143] 화학식 I(b)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(b)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0144] 특정 실시양태에서, 화학식 I(c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.



[0145]

[0146] 여기서


[0147] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의된 바와 같다.

[0148] 화학식 I(c)의 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소로부터 선택된다.

[0149] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 수소이다.

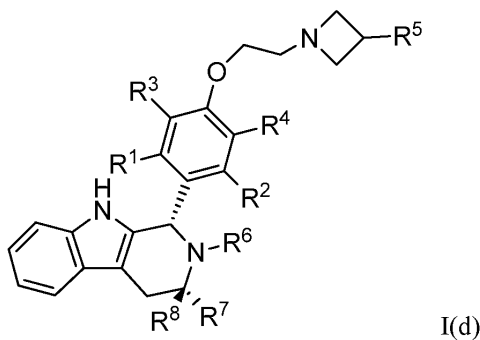
[0150] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 할로이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 할로이다. 다른 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 할로이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 할로이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup> 중 단지 1개만이 할로 (예를 들어, 플루오로)이다.

[0151] 화학식 I(c)의 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 화학식 I(c)의 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>할로

알킬이다. 화학식 I(c)의 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은  이다.

[0152] 화학식 I(c)의 일부 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다. 화학식 I(c)의 일부 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 메틸이다.

[0153] 특정 실시양태에서, 화학식 I(d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.



[0154]

[0155] 여기서


[0156] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의된 바와 같다.

[0157] 화학식 I(d)의 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소로부터 선택된다.

[0158] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이다.

[0159] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 할로이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 플루오로이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$  중 단지 1개만이 할로 (예를 들어, 플루오로)이다.

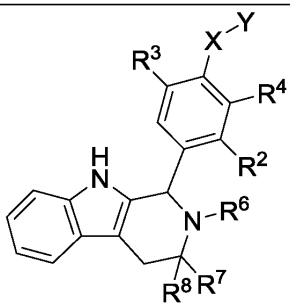
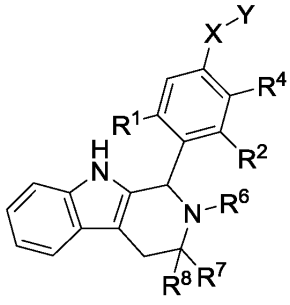
[0160] 화학식 I(d)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(d)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_4$ 할로

알킬이다. 화학식 I(d)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

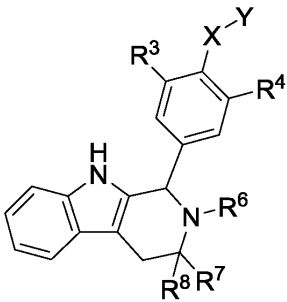
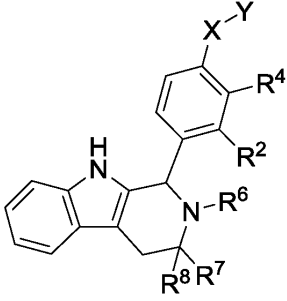
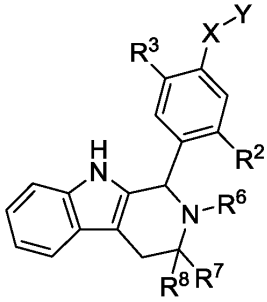
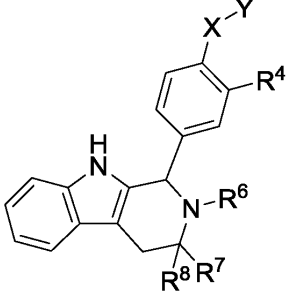
[0161] 화학식 I(d)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(d)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(e)-I(l)의 화합물을 제공한다.

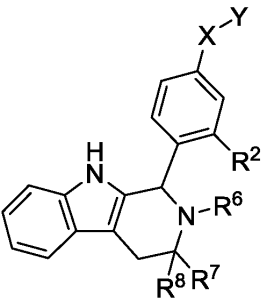
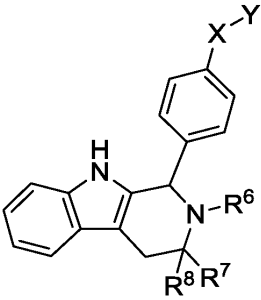
[0163] 표 2

화학식 번호	화학식	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$
I(e)		-	할로	할로	할로
I(f)		할로	할로	-	할로

[0164]

I(g)		-	-	할로	할로
I(h)		-	할로	-	할로
I(i)		-	할로	할로	-
I(j)		-	-	-	할로

[0165]

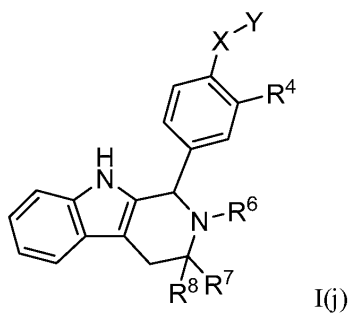
I(k)		-	할로	-	-
I(l)		-	-	-	-

[0166]

[0167] 여기서 각각의 X, Y, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같다.

[0168] 화학식 I(e), I(f), I(g), I(h), I(i), I(j), I(k) 및 I(l)의 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로이다.

[0169] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(j)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.




[0170]

[0171] 여기서

[0172] R<sup>4</sup>는 할로이고, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의된 바와 같다.

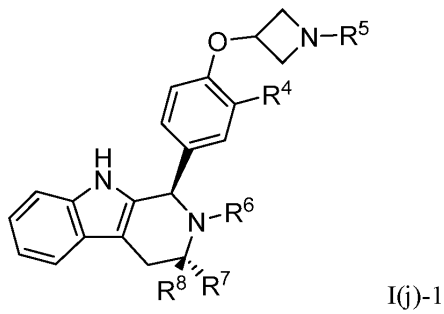
[0173] 화학식 I(j)의 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 플루오로이다.

[0174] 화학식 I(j)의 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 화학식 I(j)의 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>할로

알킬이다. 화학식 I(j)의 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은  이다.

[0175] 화학식 I(j)의 일부 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다. 화학식 I(j)의 일부 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 메틸이다.

[0176] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(j)-1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.




[0177]

[0178] 여기서

[0179]  $R^4$ 는 할로이고,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

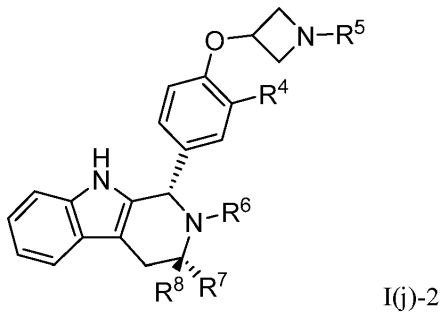
[0180] 화학식 I(j)-1의 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 플루오로이다.

[0181] 화학식 I(j)-1의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(j)-1의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ -

$C_4$ 할로알킬이다. 화학식 I(j)-1의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0182] 화학식 I(j)-1의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(j)-1의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(j)-2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.




[0184]

[0185] 여기서

[0186]  $R^4$ 는 할로이고,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

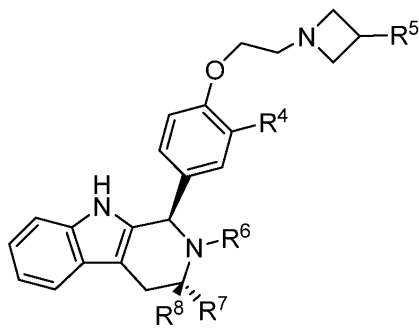
[0187] 화학식 I(j)-2의 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 플루오로이다.

[0188] 화학식 I(j)-2의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(j)-2의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ -

$C_4$ 할로알킬이다. 화학식 I(j)-2의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0189] 화학식 I(j)-2의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(j)-2의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0190] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(j)-3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



I(j)-3


[0191]

[0192] 여기서

[0193]  $R^4$ 는 할로이고,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

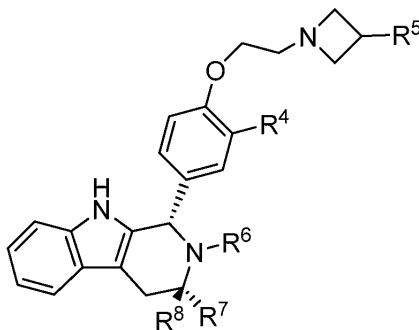
[0194] 화학식 I(j)-3의 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 플루오로이다.

[0195] 화학식 I(j)-3의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(j)-3의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ -

$C_4$ 할로알킬이다. 화학식 I(j)-3의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0196] 화학식 I(j)-3의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(j)-3의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0197] 일부 실시양태에서, 화학식 I(j)-4를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.



I(j)-4


[0198]

[0199] 여기서

[0200]  $R^4$ 는 할로이고,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0201] 화학식 I(j)-4의 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 플루오로이다.

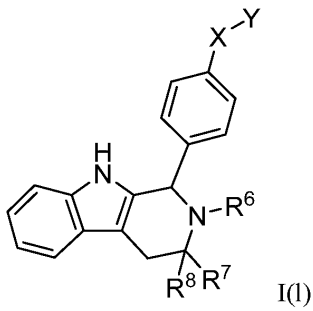
[0202] 화학식 I(j)-4의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(j)-4의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ -

$C_4$ 할로알킬이다. 화학식 I(j)-4의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0203] 화학식 I(j)-4의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(j)-4의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.



[0204] 일부 실시양태에서, 화학식 I(1)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.




[0205]

[0206] 여기서

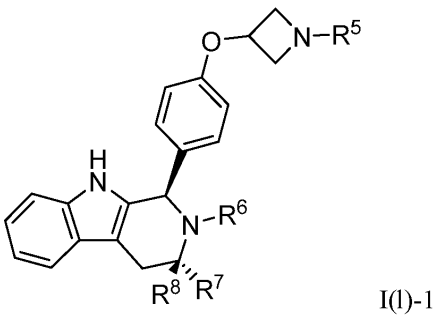
[0207]  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0208] 화학식 I(1)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(1)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_4$ 할로

알킬이다. 화학식 I(1)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0209] 화학식 I(1)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(1)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0210] 일부 실시양태에서, 화학식 I(1)-1을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.




[0211]

[0212] 여기서

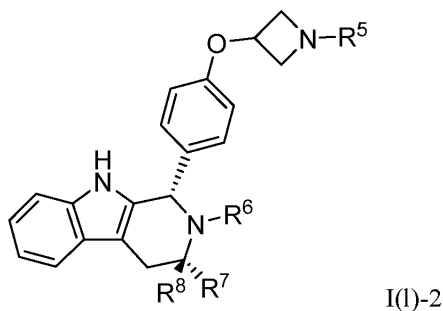
[0213]  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0214] 화학식 I(1)-1의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(1)-1의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ -

$C_4$ 할로알킬이다. 화학식 I(1)-1의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0215] 화학식 I(1)-1의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(1)-1의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0216] 일부 실시양태에서, 화학식 I(1)-2를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.




[0217]

[0218] 여기서

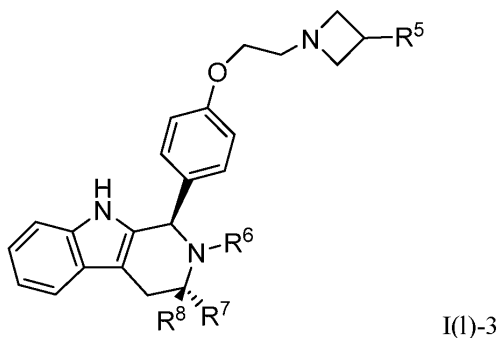
[0219]  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0220] 화학식 I(1)-2의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(1)-2의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ -

$C_4$ 할로알킬이다. 화학식 I(1)-2의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0221] 화학식 I(1)-2의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(1)-2의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0222] 일부 실시양태에서, 화학식 I(1)-3을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.




[0223]

[0224] 여기서

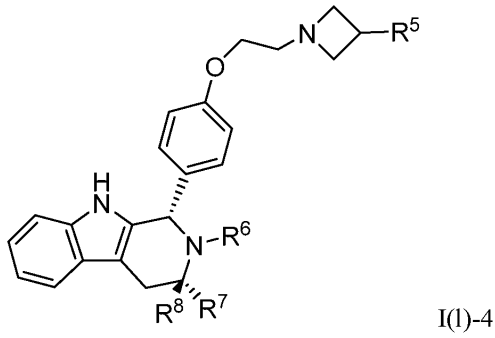
[0225]  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0226] 화학식 I(1)-3의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(1)-3의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ -

$C_4$ 할로알킬이다. 화학식 I(1)-3의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0227] 화학식 I(1)-3의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(1)-3의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0228] 일부 실시양태에서, 화학식 I(1)-4를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.




[0229]

[0230] 여기서

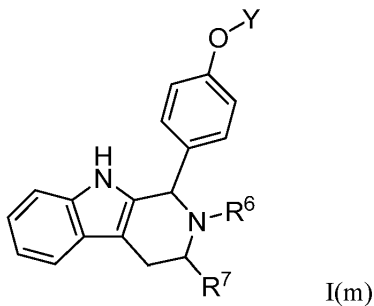
[0231]  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0232] 화학식 I(1)-4의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(1)-4의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ -

$C_4$ 할로알킬이다. 화학식 I(1)-4의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0233] 화학식 I(1)-4의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(1)-4의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0234] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(m)의 화합물을 제공한다.




[0235]

[0236] 여기서

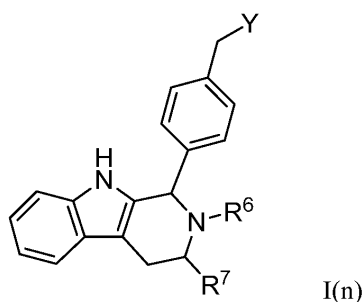
[0237]  $R^6$ ,  $R^7$ , 및 Y는 상기 정의된 바와 같다.

[0238] 화학식 I(m)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(m)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_4$ 할로

알킬이다. 화학식 I(m)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  이다.

[0239] 화학식 I(m)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(m)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0240] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(n)의 화합물을 제공한다.



[0241]

[0242] 여기서

[0243]  $R^6$ ,  $R^7$ , 및 Y는 상기 정의된 바와 같다.

[0244] 화학식 I(n)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 화학식 I(n)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_4$ 할로

알킬이다. 화학식 I(n)의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 이다.

[0245] 화학식 I(n)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 화학식 I(n)의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이다.

[0246] 본원에 기재된 화학식 (예를 들어, 화학식 I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g), I(h), I(i), I(j), I(j)-1, I(j)-2, I(j)-3, I(j)-4, I(k), I(l), I(l)-1, I(l)-2, I(l)-3, I(l)-4, I(m), 및 I(n)) 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_5$ 알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_2$ 알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 또는 헥실로부터 선택된다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는 메틸이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는 에틸이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는 프로필이다.

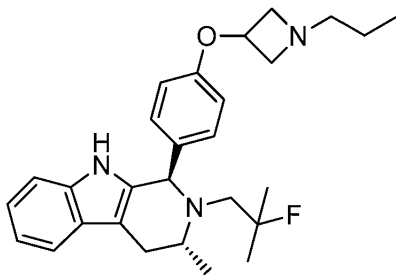
[0247] 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $-CH_2F$ 이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $-CHF_2$ 이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $-CF_3$ 이다.

[0248] 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬 또는  $C_0$ - $C_4$ ( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)로부터 선택된다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $-CH_2CF(CH_3)_2$ 이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_5$ 알킬 또는 할로알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_4$ 알킬 또는 할로알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는 할로알킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_2$ 알

킬이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 또는 헥실로부터 선택된다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 메틸 또는 할로메틸이다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 에틸 또는 할로에틸이다.

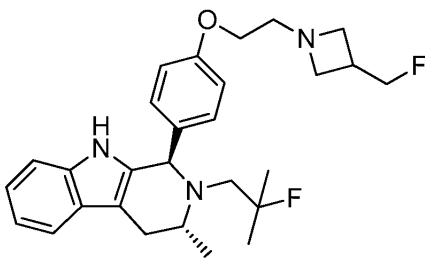
[0249] 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택된다 (이는  $R^5$  또는  $R^6$ 에 대해 상기 기재된 바와 같은 임의의 하위실시양태일 수 있음). 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이고,  $R^8$ 은 수소이다.

[0250] 더욱이, 본 개시내용은 화합물 B ((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1-(4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌)를 보고한다.



[0251]

[0252] 추가로, 본 개시내용은 화합물 C ((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌)를 보고한다.



[0253]

[0254] 용어

[0255] 상기 일반적 설명 및 하기 상세한 설명은 단지 본 발명의 예시 및 설명이며, 제한이 아니다. 실시양태 중 임의의 하나 이상의 다른 특색 및 이익은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

[0256] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 균등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시양태의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기에 기재되어 있다. 또한, 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적이고, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0257] 양, 농도 또는 다른 값 또는 파라미터가 또한 범위, 바람직한 범위, 또는 보다 높은 바람직한 값 및/또는 보다 낮은 바람직한 값의 목록으로서 제시된 경우에, 이는 범위가 개별적으로 개시된 것인지의 여부와 상관없이, 임의의 보다 높은 범위 한계치 또는 바람직한 값과, 임의의 하위의 범위 한계치 또는 바람직한 값의 임의의 쌍으로부터 형성된 모든 범위를 구체적으로 개시한 것으로서 이해되어야 한다. 수치의 범위가 본원에 인용된 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 이러한 범위는 그의 종점, 및 범위 내의 모든 정수 및 분수를 포함하도록 의도된다.

[0258] 본원에 사용된 용어 "포함하다", "포함하는", "포함한", "갖다", "갖는" 또는 이들의 임의의 다른 변형은 비-배타적 포함을 포괄하도록 의도된다. 예를 들어, 일련의 요소를 포함하는 공정, 방법, 물품 또는 장치는 반드시 이들 요소에만 제한되는 것은 아니며, 이러한 공정, 방법, 물품 또는 장치에 대해 고유하거나 명백하게 열

거되지 않은 다른 요소를 포함할 수 있다. 또한, 달리 명백하게 언급되지 않는 한, "또는"은 포함적 논리합을 지칭하며, 배타적 논리합을 지칭하지 않는다. 예를 들어, 조건 A 또는 B는 하기: A가 참이고 (또는 존재하고), B가 거짓임 (또는 존재하지 않음), A가 거짓이고 (또는 존재하지 않고) B가 참임 (또는 존재함), 및 A 및 B 둘 다 참임 (또는 존재함) 중 어느 하나를 충족시킨다.

[0259] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체가 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명은 다른 이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 개별 이성질체로서의, 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서의 본원에 기재된 화합물을 포괄한다.

[0260] 값의 범위가 열거된 경우에, 이는 해당 범위 내의 각각의 값 및 하위범위를 포괄하도록 의도된다. 예를 들어, "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, 및 C<sub>5-6</sub> 알킬을 포괄하도록 의도된다.

[0261] 단수 관사는 그 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본원에 사용될 수 있다. 예를 들어, "유사체"는 1종의 유사체 또는 1종 초과와 유사체를 의미한다.

[0262] "알킬"은 한 실시양태에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C<sub>1-6</sub>알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-5</sub>알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-4</sub>알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-3</sub>알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-2</sub>알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1</sub>알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-6</sub> 알킬"). C<sub>1-6</sub> 알킬 기의 예는 메틸 (C<sub>1</sub>), 에틸 (C<sub>2</sub>), n-프로필 (C<sub>3</sub>), 이소프로필 (C<sub>3</sub>), n-부틸 (C<sub>4</sub>), tert-부틸 (C<sub>4</sub>), sec-부틸 (C<sub>4</sub>), 이소-부틸 (C<sub>4</sub>), n-펜틸 (C<sub>5</sub>), 아밀 (C<sub>5</sub>), 네오펜틸 (C<sub>5</sub>), 3-메틸-2-부타닐 (C<sub>5</sub>), 3급 아밀 (C<sub>5</sub>), 및 n-헥실 (C<sub>6</sub>)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 예를 들어 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 (예를 들어, -CH<sub>3</sub>)이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이다.

[0263] "알케닐"은 한 실시양태에서 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖고 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 삼중 결합을 갖지 않는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C<sub>2-6</sub>알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-5</sub>알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-4</sub>알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-3</sub>알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2</sub> 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (예컨대 2-부테닐에서) 또는 말단 (예컨대 1-부테닐에서)일 수 있다. C<sub>2-4</sub> 알케닐 기의 예는 에테닐 (C<sub>2</sub>), 1-프로페닐 (C<sub>3</sub>), 2-프로페닐 (C<sub>3</sub>), 1-부테닐 (C<sub>4</sub>), 2-부테닐 (C<sub>4</sub>), 부타디에닐 (C<sub>4</sub>) 등을 포함한다. C<sub>2-6</sub> 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C<sub>2-4</sub> 알케닐 기 뿐만 아니라 펜테닐 (C<sub>5</sub>), 펜타디에닐 (C<sub>5</sub>), 헥세닐 (C<sub>6</sub>) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 예를 들어 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐이다. 특

정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐이다.

[0264]

"카르보시클릴", "시클로알킬" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계 내에 3 내지 8개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C<sub>3-8</sub>카르보시클릴"). 예시적인 C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴 기는 비제한적으로 시클로프로필 (C<sub>3</sub>), 시클로프로페닐 (C<sub>3</sub>), 시클로부틸 (C<sub>4</sub>), 시클로부테닐 (C<sub>4</sub>), 시클로펜틸 (C<sub>5</sub>), 시클로펜테닐 (C<sub>5</sub>), 시클로헥실 (C<sub>6</sub>), 시클로헥세닐 (C<sub>6</sub>), 시클로헥사디에닐 (C<sub>6</sub>) 등을 포함한다. 예시적인 C<sub>3-8</sub> 카르보시클릴 기는 비제한적으로 상기 언급된 C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C<sub>7</sub>), 시클로헵테닐 (C<sub>7</sub>), 시클로헵타디에닐 (C<sub>7</sub>), 시클로헵타트리에닐 (C<sub>7</sub>), 시클로옥틸 (C<sub>8</sub>), 시클로옥테닐 (C<sub>8</sub>), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C<sub>7</sub>), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C<sub>8</sub>) 등을 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴")이거나, 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 카르보시클릴")를 함유하며, 포화일 수 있거나 또는 부분 불포화일 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C<sub>3-8</sub> 카르보시클릴이다.

[0265]

"할로" 또는 "할로겐"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br), 또는 아이오딘 (아이오도, -I)을 지칭한다.

[0266]

"할로알킬"은, C<sub>1-6</sub>알킬 기의 수소 원자 중 1개 이상이 독립적으로 할로겐, 예를 들어 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도에 의해 대체된 것인 본원에 정의된 바와 같은 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-6</sub>알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 모이어티는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-4</sub>할로알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 모이어티는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-3</sub>할로알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 모이어티는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-2</sub>할로알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 모이어티는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1</sub>할로알킬"). 일부 실시양태에서, 모든 수소 원자가 플루오로로 대체된다. 할로알킬 기의 예는 CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 등을 포함한다.

[0267]

화합물 또는 화합물 상에 존재하는 기를 기재하기 위해 사용되는 경우에 "헤테로"는, 상기 화합물 또는 기 내의 1개 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자에 의해 대체된 것을 의미한다. 헤테로는 상기 기재된 히드로카르빌 기 예컨대 알킬 중 임의의 것에 적용될 수 있으며, 예를 들어 1 내지 3개, 전형적으로 1개의 헤테로원자를 갖는 헤테로알킬 등일 수 있다.

[0268]

"헤테로시클릴", "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은, 고리 탄소 원자 및 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 것인 3 내지 6-원 비방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-6원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 원자가가 허용하는 바에 따라, 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴")이거나, 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계일 수 있으며, 포화일 수 있거나 또는 부분 불포화일 수 있다. 헤테로시클릴 비시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 또한 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-6원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-6원 헤테로시클릴이다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 4-원 헤테로시클릴이다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 아제티딘이다.

[0269]

본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 카르보시클릴, 헤테로알킬 및 헤테로시클릴 기는, 임의로 치환된다 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬). 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하든지 선



행하지 않든지 간에, 기 (예를 들어, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용가능한 치환기, 예를 들어 치환 시에 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의해서와 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성시키는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에서 치환기를 가지며, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과와 위치가 치환되는 경우에, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기, 안정한 화합물의 형성을 유발하는 본원에 기재된 치환기 중 임의의 것으로의 치환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위한 임의의 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로원자 예컨대 질소는 해당 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 수소 치환기 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있으며, 안정한 모이어티의 형성을 유발한다. 예시적인 탄소 및 질소 원자 치환기는 할로젠, 히드록실, 아미노, 시아노, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬에스테르, (모노- 및 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>할로알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>할로알콕시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0270] 본원에 사용된 "작용제" 또는 "항암제"는 화학요법제, 표적화 요법제, 및 호르몬 요법제를 지칭한다. 항암제의 적합한 예는, 예를 들어 화학요법제 겐시타빈, 표적화 요법제 팔보시클립 및 에베롤리무스, 및 유방암을 위한 호르몬 요법제 예컨대 타목시펜, 플베스트란트, 스테로이드성 아로마타제 억제제, 및 비-스테로이드성 아로마타제 억제제이다.

[0271] 화합물의 순도 및 입체화학

[0272] 본원에 사용된 용어 "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수한 거울상이성질체"는 화합물이 적어도 95 중량%의 단일 거울상이성질체를 포함하는 것을 나타낸다. 대안적 실시양태에서, 명시된 경우에, 상기 용어는 적어도 96 중량%, 적어도 97 중량%, 적어도 98 중량%, 적어도 98.5 중량%, 적어도 99 중량%, 적어도 99.2 중량%, 적어도 99.5 중량%, 적어도 99.6 중량%, 적어도 99.7 중량%, 적어도 99.8 중량% 또는 적어도 99.9 중량%의 거울상이성질체를 지칭할 수 있다. 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0273] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "거울상이성질체적으로 순수한 (1R,3R) 화합물"은 적어도 95 중량%의 (1R,3R)-화합물 및 많아야 약 5 중량%의 (1S,3R), (1R,3S), 및 (1S,3S) 화합물을 지칭한다. 대안적 실시양태에서, 명시된 경우에, 상기 용어는 적어도 약 99 중량%의 (1R,3R)-화합물 및 많아야 약 1 중량%의 (1S,3R), (1R,3S), 및 (1S,3S) 화합물, 또는 적어도 약 99.9 중량%의 (1R,3R)-화합물 또는 많아야 약 0.1 중량%의 (1S,3R), (1R,3S), 및 (1S,3S) 화합물을 지칭할 수 있다. 특정 실시양태에서, 중량은 화합물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0274] 본원에 사용된 용어 "부분입체이성질체적으로 순수한" 또는 "순수한 부분입체이성질체"는 화합물이 특정한 부분입체이성질체를 대략 95 중량% 이상 포함하는 것을 나타낸다. 대안적 실시양태에서, 상기 용어는 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 98.5 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.2 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 99.6 중량% 초과, 99.7 중량% 초과, 99.8 중량% 초과 또는 99.9 중량% 초과와 부분입체이성질체를 지칭할 수 있다. 중량은 화합물의 모든 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0275] 한 실시양태에서, 화합물은 일반적으로 임의의 순도 상태로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식의 화합물은 실질적으로 순수하다. 용어 "실질적으로 순수한"의 사용은 화학식 I의 화합물이 적어도 약 80 중량% 순수함을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 적어도 약 85 중량% 순수하며, 또 다른 실시양태에서, 이는 적어도 약 90 중량% 순수하다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "실질적으로 순수한"은 화학식 I의 화합물은 적어도 약 95 중량% 순수함을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, 이는 적어도 약 97 중량% 순수하고, 또 다른 실시양태에서, 이는 적어도 약 98 중량% 순수하고, 또 다른 실시양태에서, 이는 적어도 약 99 중량% 순수하다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 실질적으로 순수한은 적어도 약 90 중량%를 의미한다. 화학식 I의 화합물은 화학 구조가 특정 입체 배위를 도시하지 않는 한, 비제한적으로 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물을 포함한 그의 입체이성질체를 포함한다. 이러한 경우에, 상응하는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미 혼합물이 대안적 실시양태에서 사용될 수 있다.

[0276] 특히, 페닐 기; 및 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup> 기 각각에 결합된 화학식 I의 화합물의 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 코어의 1 및 3-위치에서의 탄소 원자가 키랄 탄소이며; 따라서, 화합물이 이들 위치에서 R 또는 S 배위로 존재할 수 있음에 주목한다. 본 개시내용은 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌의 1 및 3-위치에서의 모든 가능한 입체이성



질체, 또는 라세미 혼합물을 포함한 그의 임의의 비의 혼합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 페닐 기; 및  $R^7$  및  $R^8$  기 각각에 결합된 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌의 1 및 3-위치에서의 탄소 원자는 (1R,3R) 배위를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 페닐 기; 및  $R^7$  및  $R^8$  기 각각에 결합된 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌의 1 및 3-위치에서의 탄소 원자는 (1S,3S) 배위를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 페닐 기; 및  $R^7$  및  $R^8$  기 각각에 결합된 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌의 1 및 3-위치에서의 탄소 원자는 (1R,3S) 배위를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 페닐 기; 및  $R^7$  및  $R^8$  기 각각에 결합된 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌의 1 및 3-위치에서의 탄소 원자는 (1S,3R) 배위를 갖는다.

[0277] 본 개시내용의 화합물은 부분입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 화학식 I의 화합물을 포함한다. 이들 부분입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 본원에 제공된 화학식 I의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 이들은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터 키랄 또는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있거나, 임의의 통상적인 기술에 의해, 예를 들어 키랄 칼럼, TLC를 사용하는 크로마토그래피 분해에 의해, 또는 부분입체이성질체의 제조, 그의 분리 및 원하는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 재생성에 의해 라세미체, 또는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로부터 취득될 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Enantiomers, Racemates and Resolutions," by J. Jacques, A. Collet, and S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet, and J. Jacques, Tetrahedron, 2725 (1977); E.L. Eliel Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 S.H. Wilen Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.), 및 Stereoselective Synthesis A Practical Approach, Mihaly Nogradi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY)]을 참조한다.

[0278] 특정 실시양태에서, 부분입체이성질체적으로 순수한 화학식 I의 화합물은 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물과, 적합한 광학 활성 산 또는 염기의 반응에 의해 취득될 수 있다. 적합한 산 또는 염기는 문헌 [Bighley et al., 1995, Salt Forms of Drugs and Adsorption, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, Journal of Organic Chemistry 50:4508-4514; Dale & Mosher, 1973, J. Am. Chem. Soc. 95:512; 및 CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation]에 기재된 것들을 포함하며, 이들의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0279] 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 화합물은 또한, 사용되는 특정한 산 분해제 및 사용되는 특정한 아민 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 용해도 특성에 따라, 결정화된 부분입체이성질체 또는 모액으로부터 회수될 수 있다. 이렇게 하여 회수된 특정한 화합물의 동일성 및 광학 순도는 편광측정법 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 분석 방법에 의해 결정될 수 있다. 이어서, 부분입체이성질체는, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있고, 원하는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체가 적절한 염기 또는 산으로의 처리에 의해 재생성될 수 있다. 다른 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 유사한 방식으로 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로부터 취득될 수 있거나, 또는 제1 분리 액으로부터 후 처리될 수 있다.

[0280] 특정 실시양태에서, 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 화합물은 키랄 크로마토그래피에 의해 라세미 화합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물로부터 분리될 수 있다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 분리에 사용하기 위한 다양한 키랄 칼럼 및 용리액은 입수가 가능하며, 분리에 적합한 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 실험적으로 결정될 수 있다. 본원에 제공된 거울상이성질체의 분리에 사용하기 위해 입수가 가능한 예시적인 키랄 칼럼은 키랄팩(CHIRALPAK)® IA-3, 키랄팩® IC, 키랄셀(CHIRALCEL)® OB, 키랄셀® OB-H, 키랄셀® OD, 키랄셀® OD-H, 키랄셀® OF, 키랄셀® OG, 키랄셀® OJ 및 키랄셀® OK를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0281] 동위원소 치환

[0282] 본 발명은, 동위원소의 천연 존재비 초과하는, 즉 농축된 양으로의 원자의 원하는 동위원소 치환을 갖는, 화학식 I의 화합물 및 화합물의 용도를 포함한다. 동위원소는, 원자 번호가 동일하지만 질량수가 상이한, 즉 양성자의 수가 동일하지만 중성자의 수가 상이한 원자이다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소, 예

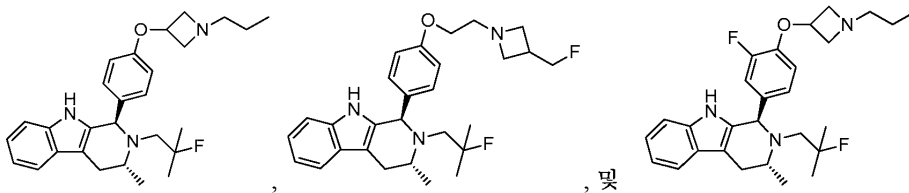
를 들어 중수소 ( $^2\text{H}$ ) 및 삼중수소 ( $^3\text{H}$ )가 기재된 구조 내의 어느 곳에서나 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 탄소의 동위원소, 예를 들어  $^{13}\text{C}$  및  $^{14}\text{C}$ 가 사용될 수 있다. 바람직한 동위원소 치환은 약물의 성능을 개선시키기 위해 분자 상의 1개 이상의 위치에서의 수소의 중수소로의 치환이다. 중수소는 대사 동안의 결합 파손 위치에서 ( $\alpha$ -중수소 동역학적 동위원소 효과) 또는 결합 파손 부위 옆 또는 근처에서 ( $\beta$ -중수소 동역학적 동위원소 효과) 결합될 수 있다.

[0283] 동위원소 예컨대 중수소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특성의 치료 이점, 예컨대 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있다. 대사 파손 부위에서의 수소의 중수소로의 치환은 그 결합에서 대사 속도를 감소시키거나, 대사를 제거할 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는 경수소 ( $^1\text{H}$ ), 중수소 ( $^2\text{H}$ ) 및 삼중수소 ( $^3\text{H}$ )를 포함한 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 화합물에 대한 본원의 언급은 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 모든 잠재적 동위원소 형태를 포괄한다.

[0284] 용어 "동위원소-표지된" 유사체는 "중수소화 유사체", " $^{13}\text{C}$ -표지된 유사체" 또는 "중수소화/ $^{13}\text{C}$ -표지된 유사체"인 유사체를 지칭한다. 용어 "중수소화 유사체"는, H-동위원소, 즉 수소/경수소 ( $^1\text{H}$ )가 H-동위원소, 즉 중수소 ( $^2\text{H}$ )에 의해 대체된 것인 본원에 기재된 화합물을 의미한다. 중수소 치환은 부분 또는 완전 치환일 수 있다. 부분 중수소 치환은 적어도 1개의 수소가 적어도 1개의 중수소에 의해 치환된 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 동위원소는 임의의 관심 위치에서 90, 95 또는 99% 또는 그 초과로 동위원소 농축된다. 일부 실시양태에서, 이는 원하는 위치에서 90, 95 또는 99% 농축된 중수소이다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 위치 중 1개 이상에서 수소 대신에 중수소가 제공된다.

[0285] 화학식 I의 화합물

[0286] 한 실시양태에서, 화합물은



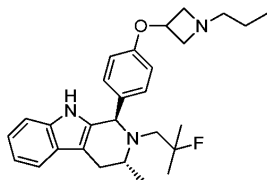
[0287] , 및

[0288] 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0289] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0290] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 전구약물, 예를 들어 메틸 디히드로젠 포스페이트로서 제공되며, US 2012/0238755를 참조한다.

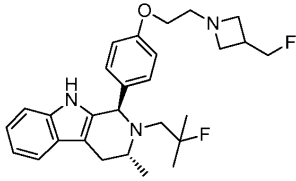
[0291] 일부 실시양태에서, 본 발명은



[0292]

[0293] 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

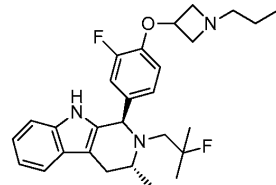
[0294] 일부 실시양태에서, 본 발명은



[0295]

[0296] 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0297] 일부 실시양태에서, 본 발명은



[0298]

[0299] 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0300] 본 발명의 화합물은, 아스트라제네카 (PCT 출원 공개 번호 WO 2014/191726) 및 제넨테크 (PCT 출원 공개 번호 WO 2016/097072)에 의해 보고된 거의 모든 화합물에서 발견되는 디플루오로페닐 브리지가 없지만, 상기 논의되고 하기 실시예에 추가로 예시된 바와 같이 아스트라제네카 또는 제넨테크에 의해 보고된 화합물에 비해, 에스트로겐 수용체의 억제제로서의 개선된 생물학적 활성을 제공한다는 점에서, 아스트라제네카 및 제넨테크에 의해 보고된 화합물에 비해 놀라운 이점을 제공한다.

[0301] 제약 조성물

[0302] "투여 형태"는 활성제의 투여 단위를 의미한다. 투여 형태의 비제한적 예는 정제, 캡슐, 주사, 현탁액, 액체, 정맥내 유체, 에멀전, 크림, 연고, 좌제, 흡입가능한 형태, 경피 형태 등을 포함한다.

[0303] "제약 조성물"은 적어도 1종의 활성제, 예컨대 본원에 개시된 활성 화합물 중 1종의 화합물 또는 염, 및 적어도 1종의 다른 물질, 예컨대 담체를 포함하는 조성물이다. 제약 조성물은 1종 초과 활성제를 임의로 함유한다. "제약 조합물" 또는 "조합 요법"은, 단일 투여 형태로 조합될 수 있거나 또는 임의로 본원에 기재된 바와 같은 장애를 치료하기 위해 활성제를 함께 사용해야 한다는 지침서와 함께, 개별 투여 형태로 함께 제공될 수 있는, 적어도 2종의 활성제, 및 한 실시양태에서 3 또는 4종 또는 그 초과 활성제의 투여를 지칭한다.

[0304] 본 발명의 화합물은, 본원에 기재된 상태 중 임의의 것을 위해 환자, 전형적으로 인간에게 경구 전달하기에 적합한 제약 조성물 및 투여 형태 중 유효량으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 화합물은, 예를 들어 분해성 중합체, 또는 나노 또는 마이크로입자, 리포솜, 층상 정제 또는 전달을 저속화시키는 다른 구조적 프레임워크를 사용하는 임의의 제어 전달 방법을 포함한, 국소, 경피 (패치에 의한 것 포함), 정맥내, 동맥내, 질, 직장, 협측, 설하, 비경구, 대동맥내, 피하 또는 다른 원하는 전달 경로에 적합한 담체 중에서 전달될 수 있다.

[0305] 한 측면에서, 본 발명의 활성 화합물은 에스트로겐 수용체를 통해 매개되는 장애를 예방하기 위해 사용될 수 있으며, 이는 이러한 예방을 필요로 하는 환자에게 화합물 또는 제약 조성물의 예방 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0306] "제약상 허용되는 염"은, 제약상 허용되고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 보유하는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 낮은 독성을 가지며, 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 (1) 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 사용하여 형성되거나; 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮌콘산 등을 사용하여 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는

산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나, 또는 유기 염기 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 함께 배위되는 경우에 형성된 염을 포함한다. 염은, 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우에는, 비독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르trate, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다. 전자 중성을 유지하기 위해 4급 아민에서는 반대이온 또는 음이온성 반대이온이 사용될 수 있다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이온 (예를 들어,  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ),  $NO_3^-$ ,  $ClO_4^-$ ,  $OH^-$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $HSO_4^-$ , 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트 등), 및 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르trate, 글리콜레이트 등)을 포함한다.

[0307] "제약상 허용되는 담체"는, 본 발명의 화합물이 투여되는 회석제, 아주반트, 부형제 또는 다른 담체를 지칭한다.

[0308] "제약상 허용되는 부형제"는, 일반적으로 안전하고 충분히 비-독성이고 생물학적으로도 다르게도 바람직하지 않은 것이 아닌 제약 조성물/조합물을 제조하기에 유용한 부형제를 의미한다. 본 출원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 1종 및 1종 초과와 이러한 부형제 둘 다를 포함한다.

[0309] 본원에 사용된 "전구약물"은 숙주에게 투여 시에 생체내에서 모 약물로 전환되는 화합물을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "모 약물"은 숙주, 전형적으로 인간에서 본원에 기재된 장애 중 임의의 것을 치료하거나 또는 본원에 기재된 임의의 생리학적 또는 병리학적 장애와 연관된 기저 원인 또는 증상을 제어 또는 개선시키기에 유용한, 본원에 기재된 화학적 화합물 중 임의의 것을 의미한다. 전구약물은, 모 약물의 특성을 향상시키거나 또는 모 약물의 제약학적 또는 약동학적 특성을 개선시키는 것을 포함한 임의의 원하는 효과를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 모 약물의 생체내 생성을 위한 조건을 조정함에 있어서 선택을 제공하는 전구약물 전략이 존재하며, 이들 모두는 본원에 포함된 것으로 간주된다. 전구약물 전략의 비제한적 예는 제거가능한 기, 또는 기의 제거가능한 부분의 공유 부착을 포함한다.

[0310] "용매화물"은 통상적으로 가용매분해 반응에 의해, 용매 또는 물과 회합된 화합물 형태 ("수화물"로도 지칭됨)를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 에탄올, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 결정질 또는 액체 형태로 제조될 수 있으며, 용매화 또는 수화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물, 예컨대 수화물을 포함하며, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 둘 다를 추가로 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입된 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0311] 투여가 고려되는 "숙주" 또는 "대상체"는 항에스트로겐 요법 또는 에스트로겐 수용체 활성을 조정하는 요법에 반응하는 임의의 숙주를 포함하며, 전형적으로 인간 (즉, 임의의 연령 군의 여성 또는 남성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 어린이, 청소년)) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년 성인, 중년 성인 또는 노년 성인)이다. 대안적 실시양태에서, 숙주는 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물 예컨대 영장류 (예를 들어, 시노몰루스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이, 및/또는 개이다.

[0312] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 액체, 현탁액, 겔, 분산액, 현탁액, 용액, 에멀전, 연고, 또는 로션이다.

[0313] 조성물 중 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 등의 유효량은, 전형적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 화합물 또는 염, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 비추어, 의사에 의해 결정될 것이다.

[0314] 경구 투여를 위해, 원하는 목적을 달성하는 임의의 용량이 적절하다. 한 예에서, 적합한 1일 투여량은 약 0.1-4,000 mg, 보다 전형적으로 5 mg 내지 1 gram, 보다 전형적으로 10 mg 내지 500 mg이며, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 계속 (매일) 또는 간헐적으로 (예를 들어, 1주 3-5일에) 경구로 투여된다. 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 장애를 치료하기 위해 사용되는 경우에, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 회전이성질체 또는 호변이성질체의 용량은 1일당 적어도 약 0.1, 0.5, 1, 5, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 1000, 1200, 1500 또는 2000 mg의 투여량으로

제공된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 회전이성질체 또는 호변이성질체의 용량은 1일당 적어도 약 10, 50, 100, 200, 250, 1,000 또는 최대 약 2,000 mg의 투여량으로 제공된다. 대안적으로, 비제한적 투여량은 약 0.01 내지 약 20 mg/kg의 본원에 제공된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체 범위일 수 있으며, 전형적인 용량은 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 특히 약 1 내지 약 5 mg/kg을 제공할 수 있다.

[0315] 제약상 허용되는 담체 중 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 등을 포함하는 제약상 허용되는 조성물의 다양한 비제한적 예가, 하기 본원에 기재되어 있다. 제제는 활성 성분을, 소정 중량비로서 또는 소정 중량 양으로서 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 중량 양 및 중량비는 심지어 제제가 그의 염 형태를 포함하는 경우에도, 화학식 I의 화합물의 분자량을 기준으로 하는 것으로 이해되어야 한다.

[0316] 경구 투여를 위한 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액, 또는 벌크 분말 형태를 취할 수 있다. 전형적으로, 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위해 단위 투여 형태로 제시된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 원하는 치료 효과를 생성시키도록 계산된 미리 결정된 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 활성 물질을, 적합한 제약 부형제와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 사전충전된 사전측정된 앰플 또는 시린지, 또는 고체 조성물의 경우에는 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물 중에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 부차적 성분으로서 (비제한적 예로서, 약 0.1 내지 약 50 중량%, 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%) 존재할 수 있으며, 나머지는 다양한 비히클 또는 담체 및 원하는 투여 형태의 형성을 돕는 가공 보조제이다.

[0317] 경구 투여에 적합한 액체 형태는 적합한 수성 또는 비수성 비히클을, 완충제, 현탁화제 및 분배제, 착색제, 향미제 등과 함께 포함할 수 있다. 고체 형태는, 예를 들어 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 포함할 수 있다: 결합제 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘; 활택제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향미제.

[0318] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 구성된 주사가 가능한 조성물이 본 개시내용 내에서 고려된다. 이들 주사액은 관련 기술분야 내에서 공지된 주사가 가능한 담체, 예컨대 주사가 가능한 멸균 염수 또는 포스페이트-완충 염수 담체 등을 사용한다.

[0319] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 구성된 주사액의 주사 용량 수준은 임의의 원하는 투여량, 예를 들어 약 0.1 mg/kg/시간 내지 적어도 10 mg/kg/시간으로, 모두 약 1 내지 약 120시간, 특히 24 내지 96시간 동안 제공된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 구성된 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 그 초과와 사전로딩 볼루스가 또한 적절한 정상 상태 수준을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg의 인간 환자에 대해 약 2-5 g/일을 초과할 것으로 예상되지는 않는다.

[0320] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여 달성되는 것과 유사하거나 그보다 더 낮은 혈액 수준을 제공하도록 선택된다. 경피 조성물은 전형적으로, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 예를 들어 약 0.01 내지 약 20 중량%, 또 다른 실시양태에서 약 0.1 내지 약 20 중량%, 또 다른 실시양태에서 약 0.1 내지 약 10 중량%, 및 또한 다양한 실시양태에서 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 제제화된다. 연고로서 제제화되는 경우에, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 전형적으로 적합한 전달 증합제 조성물, 또는 파라핀계 또는 수산화성 연고 베이스와 조합될 것이다. 대안적으로, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 수중유 크림 베이스를 사용하여 크림으로 제제화될 수 있다. 이러한 경피 제제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 일반적으로 활성 성분 또는 제제의 피부 침투 안정성을 향상시키기 위한 추가의 성분을 포함한다. 모든 이러한 공지된 경피 제제 및 성분은 본원에 제공된 범주 내에 포함된다.

[0321] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경피 디바이스에 의해 투여될 수 있다. 경피 투여는 저장소 또는 다공성 막 유형의, 또는 고체 매트릭스 종류의 패치를 사용하여 달성될 수 있다.

[0322] 경구로 투여가능하거나, 주사가 가능하거나 또는 국소로 투여가능한 조성물을 위한 상기 기재된 성분은 단지 대표



예이다. 다른 물질 뿐만 아니라 가공 기술 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]의 파트 8에 제시되어 있다.

- [0323] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 지속 방출 형태로, 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질의 설명은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾아볼 수 있다.
- [0324] 특정 실시양태에서, 제제는 물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제제는 시클로텍스트린 유도체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제제는 헥사프로필- $\beta$ -시클로텍스트린을 포함한다. 보다 특정한 실시양태에서, 제제는 헥사프로필- $\beta$ -시클로텍스트린 (물 중 10-50%)을 포함한다. 보다 특정한 실시양태에서, 제제는 캡티솔(Captisol)<sup>®</sup>을 포함한다.
- [0325] 하기 제제 예는, 단지 예시의 목적을 위해 본 개시내용에 따라 제조될 수 있는 비제한적인 대표적인 제약 조성물을 예시한다. 본 발명은 구체적으로 하기 제약 조성물에 제한되지는 않는다. 제제의 예는 본원에서 화학식 I의 화합물을 언급하고 있기는 하지만, 그 대신에 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체, N-옥시드 및/또는 치환된 유도체 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 입체이성질체, 호변이성질체, 회전이성질체, N-옥시드 및/또는 치환된 유도체가 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 예를 들어 화학식 I의 화합물이 그의 염으로서 제제에 존재하는 경우에, 중량비는 그의 염에 기인하는 중량을 고려하는 것이 아니라, 제제에 존재하는 화학식 I의 화합물의 중량을 기준으로 하는 것이다.
- [0326] 제제 1 - 정제
- [0327] 화학식 I의 화합물을, 건조 젤라틴 결합제를 대략 1:2 중량비로 사용하여 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가한다. 혼합물을 정제 프레스에서 240-270 mg 정제 (정제당 80-90 mg의 화학식 I의 화합물)로 성형한다.
- [0328] 제제 2 - 캡슐
- [0329] 화학식 I의 화합물을, 전분 희석제를 대략 1:1 중량비로 사용하여 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 혼합물을 250 mg 캡슐 (캡슐당 125 mg의 화학식 I의 화합물)에 충전한다.
- [0330] 제제 3 - 액체
- [0331] 화학식 I의 화합물 (125 mg)을 수크로스 (1.75 g) 및 크산탄 겜 (4 mg)과 혼합할 수 있고, 생성된 혼합물을 블렌딩하고, 번호 10 메쉬 U.S. 체에 통과시킨 다음, 물 중 미세결정질 셀룰로스 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스의 사전 제조된 용액 (11:89, 50 mg)과 혼합할 수 있다. 벤조산나트륨 (10 mg), 향미제 및 착색제를 물로 희석하고, 교반하면서 첨가한다. 이어서, 5 mL의 총 부피를 생성시키도록 충분한 물을 첨가할 수 있다.
- [0332] 제제 4 - 정제
- [0333] 화학식 I의 화합물을, 건조 젤라틴 결합제를 대략 1:2 중량비로 사용하여 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가한다. 혼합물을 정제 프레스에서 450-900 mg 정제 (150-300 mg의 화학식 I의 화합물)로 성형한다. 다른 실시양태에서, 경구 정제 중에는 10 내지 500 mg의 화학식 I의 화합물이 존재한다.
- [0334] 제제 5 - 주사
- [0335] 화학식 I의 화합물을, 완충 멸균 염수 주사가 가능한 수성 매질 중에 대략 5, 또는 10, 또는 15, 또는 20, 또는 30 또는 50 mg/mL의 농도로 용해 또는 현탁시킬 수 있다.
- [0336] 제제 6 - 정제
- [0337] 화학식 I의 화합물을, 건조 젤라틴 결합제를 대략 1:2 중량비로 사용하여 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가한다. 혼합물을 정제 프레스에서 90-150 mg 정제 (정제당 30-50 mg의 화학식 I의 화합물)로 성형한다.
- [0338] 제제 7 - 정제
- [0339] 화학식 I의 화합물을, 건조 젤라틴 결합제를 대략 1:2 중량비로 사용하여 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가한다. 혼합물을 정제 프레스에서 30-90 mg 정제 (정제당 10-30 mg의

화학식 I의 화합물)로 성형한다.

[0340] 제제 8 - 정제

[0341] 화학식 I의 화합물을, 건조 젤라틴 결합제를 대략 1:2 중량비로 사용하여 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가한다. 혼합물을 정제 프레스에서 0.3-30 mg 정제 (정제당 0.1-10 mg의 화학식 I의 화합물)로 성형한다.

[0342] 제제 9 - 정제

[0343] 화학식 I의 화합물을, 건조 젤라틴 결합제를 대략 1:2 중량비로 사용하여 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가한다. 혼합물을 정제 프레스에서 150-240 mg 정제 (정제당 50-80 mg의 화학식 I의 화합물)로 성형한다.

[0344] 제제 10 - 정제

[0345] 화학식 I의 화합물을, 건조 젤라틴 결합제를 대략 1:2 중량비로 사용하여 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가한다. 혼합물을 정제 프레스에서 정제 (정제당 5-1000 mg의 화학식 I의 화합물)로 성형한다.

[0346] 의료 요법의 사용 방법

[0347] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 본원에 기재된 바와 같은 그의 염 또는 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은, 에스트로겐 수용체에 의해 조정, 매개 또는 이환되거나 또는 본원에 달리 기재된 바와 같은 임의의 장애를 치료하기에 유용한 항에스트로겐 활성을 갖는다. 장애의 비제한적 예는 에스트로겐 및/또는 프로게스테론 음성 또는 양성 유방암, 난소, 자궁내막, 질암, 자궁내막증, 폐암, 골암, 결장직장 자궁내막암, 전립선암, 자궁암, 및 암과 연관된 에스트로겐 수용체- $\alpha$  기능장애이다. 이들은 에스트로겐 수용체를 발현하는 폐암 및 기관지암의 치료에 사용될 수 있다.

[0348] 본원에 기재된 화합물은 또한, 또 다른 활성제와의 보조 요법 또는 조합 요법으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 치료 유효량은, 특히 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 그러나 일부 실시양태에서 에스트로겐 수용체 음성 유방암을 위한 또 다른 항암제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0349] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 본원에 더 완전히 기재된 바와 같은 암의 치료를 위한 또 다른 항암제와 조합되어 또는 그와 교대로 사용된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 폐경후 장애의 치료를 위한 에스트로겐 또는 부분 에스트로겐 수용체 길항제와 조합되어 또는 그와 교대로 사용된다.

[0350] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 또는 이들 둘 다의 발현에 대해 양성인 국부 진행성 또는 전이성 유방암 (수용체 양성 진행성 유방암)을 치료하기 위해 사용된다. 대안적 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 에스트로겐 또는 프로게스테론 수용체 음성 유방암을 치료하기 위해 사용된다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 진행성 유방암에 대해 이전 호르몬 요법제를 전혀 받지 않았던 환자에서 진행성 유방암의 최초 치료로서, 그 자체로 또는 1종 이상의 다른 항암제 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 달리 공지된 것과 조합되어 사용될 수 있다. 이는 또한 그 자체로 또는 또 다른 항암제, 예를 들어 표적화 요법제 예컨대 mTOR 억제제 예컨대 에베롤리무스, 또는 CDK4/6 억제제 예컨대 팔보시클립, 아베마시클립, 또는 리보시클립과 조합되어, 이전 항호르몬 요법제가 실패한 후의 2차 치료 요법에 유용하다.

[0351] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 화학요법, 방사선 또는 수술 후의 보조 요법으로서 또는 그 대신에 유용하다. 이러한 보조 용도는 종종, 화학요법 또는 다른 요법이 완결된 후 수년, 아마도 최대 5년 이상 동안 사용되지만, 최적으로서는 추가로 수년 동안 계속될 수 있다.

[0352] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 고위험 여성에서 유방암의 예방에 유용하며, 무기한을 포함한 임의의 원하는 시간 기간 동안 취해질 수 있다. 예를 들어, 유방암의 가족력을 갖거나, 또는 BRCA1 또는 BRCA2 유전자 또는 환자를 유방암으로 규정하는 다른 유전자에서의 돌연변이를 보유하는 것으로 결정된 환자, 전형적으로 여성은, 유방절제술 또는 다른 개입 대신에 이러한 예방적 치료를 사용하는 것을 선택할 수 있다. 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 유방 보존적 수술을 가능하게 하면서도 재발의 위험을 감소시키기 위해, 외과적 제거 전에 대형 종양을 수축시키기 위한 신보조제로서

유용하다.

- [0353] 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM) 예컨대 타목시펜, 랄록시펜, 라소폭시펜, 및 바제독시펜은, 예를 들어 골에 대한 그의 부분 에스트로겐 유사 작용 의존하는 용도인, 폐경후 여성에서 골다공증 및 다른 장애 예컨대 안면 홍조 등을 예방하기 위한 호르몬 대체 요법으로서의 용도를 추가로 갖는다. 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 요법의 원치 않는 에스트로겐 활성을 차단하기 위해, 에스트로겐 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조정제와 조합되어 사용될 수 있다. 완전 항에스트로겐제는, 자궁 및 유선에 대한 에스트로겐 또는 에스트로겐 수용체 조정제의 유해 작용을 방지하지만 골 및 혈관운동 증상에 대한 에스트로겐의 유익한 작용을 가능하게 하는 양으로 투여된다.
- [0354] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 암, 특히 유방암의 치료를 위해, 헤르셉틴, 타이커브, CDK4/6 억제제 예컨대 팔보시클립 (원래 PD-0332991로 공지됨), 아베마시클립, 리보시클립, mTOR 억제제 예컨대 노파르티스의 에베롤리무스 및 다른 라파마이신 유사체 예컨대 라파마이신 및 템시롤리무스, 밀레니엄 (Millennium)의 MLN0128 TORC1/2 억제제, EGFR-패밀리 억제제 예컨대 트라스투주맙, 페르투주맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 에를로티닙, 게피티닙, 네라티닙 및 유사한 화합물, PI3 키나제 억제제 예컨대 페리포신, CAL101, BEZ235, XL147, XL765, GDC-0941, 및 IPI-145, 히스톤 데아세틸라제 억제제 예컨대 보리노스타트, 로미렘신, 파노비노스타트, 발프로산, 엔티노스타트, 및 벨리노스타트와 조합되어 또는 그와 함께 투여될 수 있다.
- [0355] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화합물은, PD-1 억제제 예컨대 니볼루맙, 펠브롤리주맙, 피딜리주맙, 또는 BMS 936559, 및/또는 PD-L1 억제제 예컨대 아테졸리주맙, 아벨루맙, 또는 두르발루맙을 포함한 표적화 항암 면역 요법과 조합되어 투여될 수 있다.
- [0356] 또 다른 치료 방법 측면에서, 에스트로겐 수용체에 의해 영향을 받는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 에스트로겐 수용체에 의해 영향을 받는 상태에 걸리기 쉽거나 또는 그를 앓는 포유동물을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0357] 유방암 발생 및 진행에서의 ER- $\alpha$ 의 중추적 역할을 고려하면, 본원에 개시된 화합물은 단독으로 또는 IGF1R, EGFR, erB-B2 및 3개의 PI3K/AKT/mTOR 축, HSP90, PARP 또는 히스톤 데아세틸라제를 표적화하는 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 유방암에서의 다른 중대한 경로를 조절할 수 있는 다른 작용제와 조합되어, 유방암의 치료에 유용하다.
- [0358] 유방암 발생 및 진행에서의 ER- $\alpha$ 의 중추적 역할을 고려하면, 본원에 개시된 화합물은 단독으로 또는 아로마타제 억제제, 안트라시클린, 플라틴, 질소 머스타드 알킬화제, 및 타산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 유방암을 치료하기 위해 사용되는 다른 작용제와 조합되어, 유방암의 치료에 유용하다. 유방암을 치료하기 위해 사용되는 예시적인 작용제는 파클리탁셀, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 시클로포스파미드, 에피루비신, 폴베스트란트, 레트로졸, 겐시타빈, 트라스투주맙, 페그필그라스탐, 필그라스탐, 타목시펜, 도세탁셀, 토레미펜, 비노렐빈, 카페시타빈, 익사베필론, 뿐만 아니라 본원에 기재된 다른 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0359] 일반적으로, ER- $\alpha$  기능장애를 포함한 ER-관련 질환 또는 상태는 암 (골암, 유방암, 폐암, 결장직장암, 자궁내막암, 전립선암, 난소 및 자궁암), 중추 신경계 (CNS) 결함 (알콜중독, 편두통), 심혈관계 결함 (대동맥류, 심근경색에 대한 감수성, 대동맥 판막 경화증, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 고혈압), 혈액계 결함 (심부 정맥 혈전증), 면역 및 염증 질환 (그레이브스병, 관절염, 다발성 경화증, 간경변증), 감염에 대한 감수성 (B형 간염, 만성 간 질환), 대사 결함 (골 밀도, 담즙정체, 요도하열, 비만, 골관절염, 골감소증, 골다공증), 신경계 결함 (알츠하이머병, 파킨슨병, 편두통, 현기증), 정신 결함 (신경성 식욕부진, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 치매, 주요 우울 장애, 정신병) 및 생식 결함 (초경 연령, 자궁내막증, 불임)과 연관되어 있다.
- [0360] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개 질환 또는 상태의 치료에 사용된다.
- [0361] 일부 실시양태에서, 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개 질환 또는 상태는 암, 중추 신경계 (CNS) 결함, 심혈관계 결함, 혈액계 결함, 면역 및 염증 질환, 감염에 대한 감수성, 대사 결함, 신경계 결함, 정신 결함 및 생식 결함으로부터 선택된다.
- [0362] 일부 실시양태에서, 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개 질환 또는 상태는 골암, 유방암, 폐암, 결장직장암, 자궁내막암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 알콜중독, 편두통, 대동맥류, 심근경색에 대한 감수성, 대동맥 판막 경화증, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 고혈압, 심부 정맥 혈전증, 그레이브스병, 관절염, 다발성 경화증, 간경변증, B형 간염, 만성 간 질환, 골 밀도, 담즙정체, 요도하열, 비만, 골관절염, 골감소증, 골



다공증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 편두통, 현기증, 신경성 식욕부진, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 치매, 주요 우울 장애, 정신병, 초경 연령, 자궁내막증, 및 불임으로부터 선택된다.

[0363] 일부 실시양태에서, 암은 항호르몬 치료에 저항성인 에스트로겐-감수성 암 또는 에스트로겐 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 항호르몬 치료는 타목시펜, 퓌베스트란트, 스테로이드성 아로마타제 억제제, 및 비-스테로이드성 아로마타제 억제제-저항성으로부터 선택된 적어도 1종의 작용제로의 치료를 포함한다.

[0364] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 항에스트로겐 요법 후 질환 진행을 갖는 폐경후 여성에서 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암을 치료하기 위해 사용된다.

[0365] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로의 치료 방법은 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 것을 포함하는 치료 요법을 포함한다.

[0366] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로의 치료 방법은 수술 전에 또는 수술 후에 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

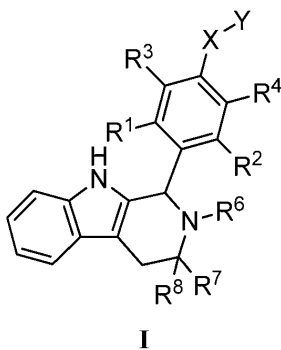
[0367] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로의 치료 방법은 포유동물에게 적어도 1종의 추가의 항암제를 투여하는 것을 포함한다.

[0368] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은, 화학요법-나이브인 포유동물에서 암을 치료하기 위해 사용된다.

[0369] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은, 적어도 1종의 항암제로 암에 대해 치료 중인 포유동물에서 암을 치료하기 위해 사용된다.

[0370] 한 실시양태에서, 암은 호르몬 불응성 암이다.

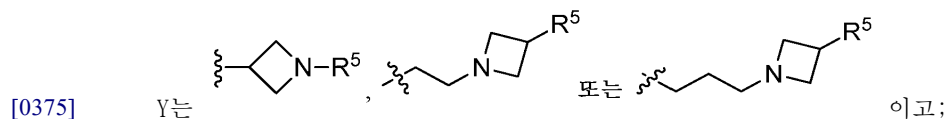
[0371] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0372]

[0373] 여기서

[0374] X는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -O-이고;



[0376] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택되고;

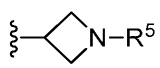
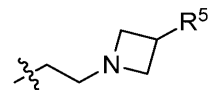
[0377] R<sup>5</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬) 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헤테로알킬이고;

[0378] R<sup>6</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 또는 C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)이고;

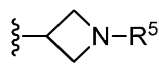
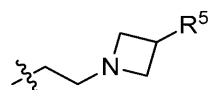
[0379] R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로부터 선택된다.

[0380] 일부 실시양태에서, X는 -O-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CH<sub>2</sub>-이다.

[0381]

일부 실시양태에서, Y는 이다. 일부 실시양태에서, Y는 이다.

[0382]

일부 실시양태에서, X는 -O-이고, Y는 이다. 일부 실시양태에서, X는 -O-이고, Y는 이다.

[0383]

일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 -CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> 또는 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 CH<sub>2</sub>F이다.

[0384]

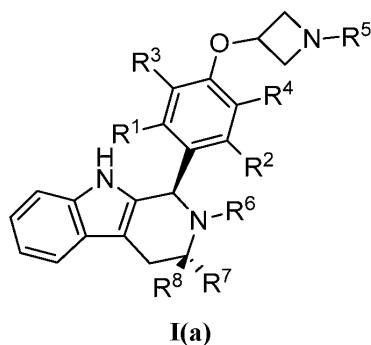
일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>2</sub>CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[0385]

일부 실시양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 메틸이고, R<sup>8</sup>은 수소이다.

[0386]

일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0387]

일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소 또는 플루오로이다.

[0389]

일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 프로필이다.

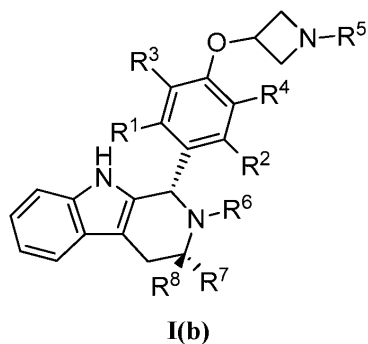
[0390]

일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>2</sub>CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[0391]

일부 실시양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 메틸이고, R<sup>8</sup>은 수소이다.

[0392] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0393]

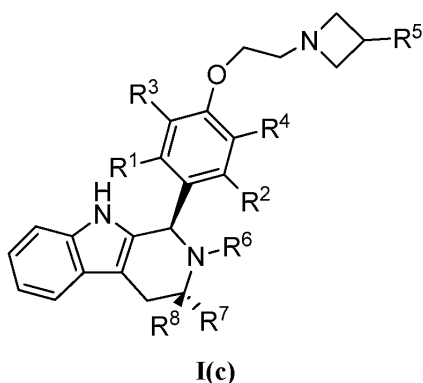
[0394] 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소 또는 플루오로이다.

[0395] 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는 프로필이다.

[0396] 일부 실시양태에서,  $R^6$ 는 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 는  $-CH_2CF(CH_3)_2$ 이다.

[0397] 일부 실시양태에서,  $R^7$  및  $R^8$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^7$ 는 메틸이고,  $R^8$ 는 수소이다.

[0398] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0399]

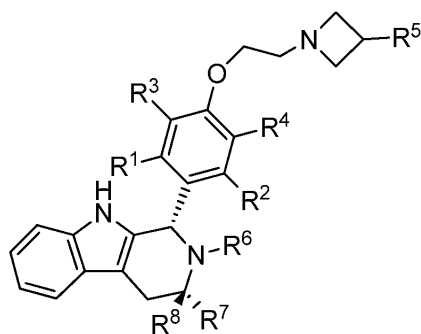
[0400] 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소 또는 플루오로이다.

[0401] 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $-CH_2F$ ,  $CHF_2$  또는  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $CH_2F$ 이다.

[0402] 일부 실시양태에서,  $R^6$ 는 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 는  $-CH_2CF(CH_3)_2$ 이다.

[0403] 일부 실시양태에서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이고,  $R^8$ 은 수소이다.

[0404] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I(d)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



I(d)

[0405]

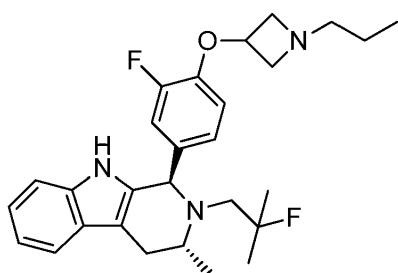
[0406] 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소 또는 플루오로이다.

[0407] 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $-CH_2F$ ,  $CHF_2$  또는  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는  $CH_2F$ 이다.

[0408] 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은  $-CH_2CF(CH_3)_2$ 이다.

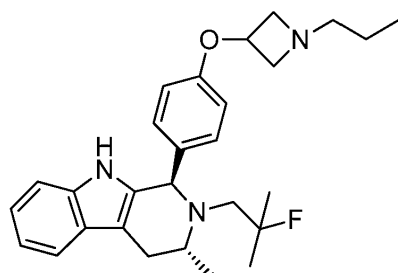
[0409] 일부 실시양태에서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 메틸이고,  $R^8$ 은 수소이다.

[0410] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



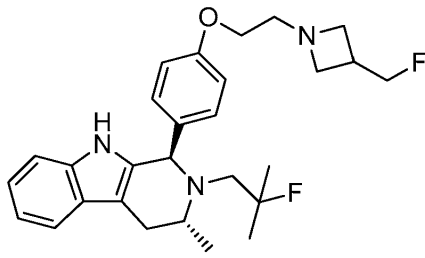
[0411]

[0412] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



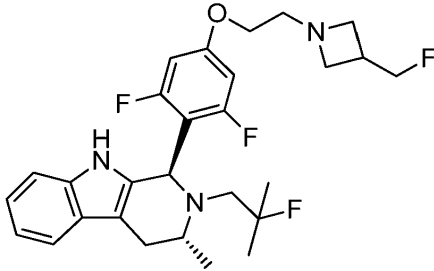
[0413]

[0414] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0415]

[0416] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0417]

[0418] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 담체는 경구 전달에 적합하다.

[0419] 일부 실시양태에서, 본 발명은 환자에게, 임의로 제약상 허용되는 담체 중 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 에스트로겐 수용체에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 장애는 유방암이다.

[0420] 일부 실시양태에서, 장애는 난소암, 자궁내막암, 질암, 폐암, 골암, 자궁암 및 자궁내막증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0421] 일부 실시양태에서, 방법은 본 발명의 혼합물을, 암의 치료를 위한 또 다른 항암제와 조합하여 또는 그와 교대로 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0422] 일부 실시양태에서, 방법은 상기 화합물을, 폐경후 장애의 치료를 위한 에스트로겐 또는 부분 에스트로겐 수용체 길항제와 조합하여 또는 그와 교대로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다.

[0423] 본원에 사용된 용어 "조합"은 2종 이상의 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화합물은 추가의 치료제, 예를 들어 에스트로겐 또는 부분 에스트로겐 수용체 길항제의 투여 전에, 그 동안에 또는 그 후에 투여될 수 있다.

[0424] 일부 실시양태에서, 본 발명은 의학적 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화합물을 제공한다.

[0425] 일부 실시양태에서, 본 발명은 난소암, 자궁내막암, 질암, 폐암, 골암, 자궁암 및 자궁내막증으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하기 위한, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화합물을 제공한다. 일부 이러한 실시양태에서, 장애는 유방암이다.

[0426] 일부 실시양태에서, 본 발명은 폐경후 장애의 치료를 위한 에스트로겐 또는 부분 에스트로겐 수용체 길항제와 조합하여 사용하기 위한, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화합물을 제공한다.

[0427] 일부 실시양태에서, 본 발명은 난소암, 자궁내막암, 질암, 폐암, 골암, 자궁암 및 자궁내막증으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화합물을 제공한다. 일부 이러한 실시양태에서, 장애는 유방암이다.

[0428] 일부 실시양태에서, 본 발명은 난소암, 자궁내막암, 질암, 폐암, 골암, 자궁암 및 자궁내막증으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화

합물이며, 여기서 의약은 폐경후 장애의 치료를 위한 에스트로겐 또는 부분적 에스트로겐 수용체 길항제와 조합하여 사용하기 위해 제제화되는 것인 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화합물을 제공한다.

[0429] 화합물의 제조

[0430] 본원에 제공된 화합물은 하기 일반적 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 입수가 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 하기 합성 반응식을 참조한다. 전형적이거나 바람직한 가공 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 다른 가공 조건이 또한 사용될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 상용 최적화 절차에 의해 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0431] 추가로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 특정 관능기가 바람직하지 않는 반응을 겪는 것을 방지하기 위해, 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정한 관능기에 대한 적합한 보호기의 선택 뿐만 아니라 보호 및 탈보호에 적합한 조건은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 다수의 보호기, 및 그의 도입 및 제거는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991], 및 그에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

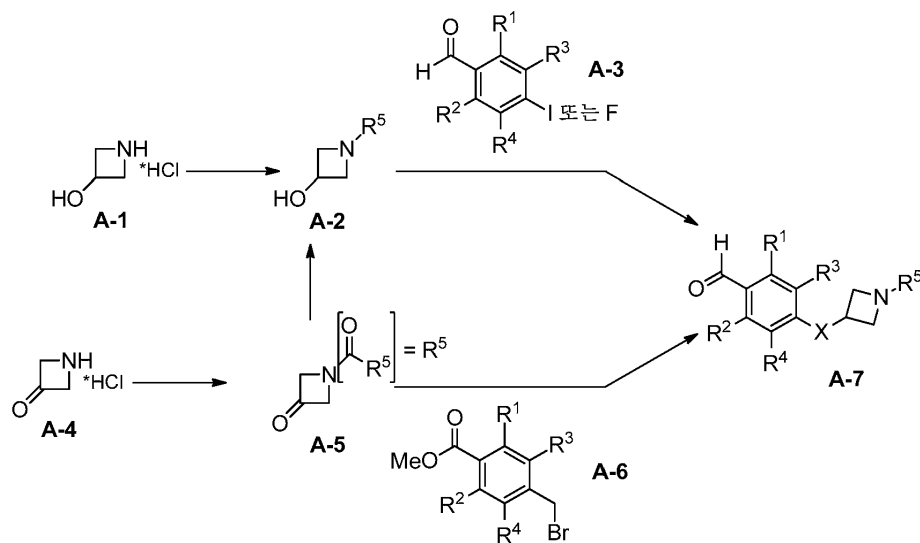
[0432] 본원에 제공된 화합물은 공지된 표준 절차에 의해 단지 및 정제될 수 있다. 이러한 절차는 재결정화, 칼럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 포함한다 (그러나 이에 제한되지는 않음). 하기 반응식은 본원에 열거된 화학식 I의 대표적인 화합물의 제조에 대한 세부사항을 제시한다. 본원에 제공된 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지되거나 또는 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다.

[0433] 대표적인 화합물의 제조를 위한 하기 비제한적 반응식 및 실시예는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 방법의 예시이다. 본 발명의 화합물의 제조하는 일반적 방법은 본 발명의 추가 실시양태로서 제공되며, 하기 반응식에 예시되어 있다. 반응식에서, 달리 나타내지 않는 한, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의된 바와 같다.

[0434] 하기 약어가 하기 실시예에서 사용될 수 있다: aq. (수성); ACN (아세토니트릴); CSA (캄포르술포산); d (일); DCM (디클로로메탄); DEA (디에틸아민); DHP (디히드로피란); DMF (N,N-디메틸포름아미드); DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민); DMAP (4-디메틸아미노피리딘); DMSO (디메틸 술폭시드); EA (에틸 아세테이트); ee (거울상이성질체 과잉률); equiv. (당량); 에탄올 (EtOH); h (시간); Hex (헥산); HPLC (고성능 액체 크로마토그래피); IPA (이소프로필 알콜); KHMDS (포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드); LAH (수소화알루미늄리튬); LCMS (액체 크로마토그래피-질량 분광측정법); LDA (리튬 디이소프로필아미드); LiHMDS (리튬 비스(트리메틸실릴)아미드); MeOH (메탄올); min (분); NMR (핵 자기 공명); Pd/C (탄소 상 팔라듐); PPh<sub>3</sub>O (트리페닐포스핀 옥사이드); Pt/C (탄소 상 백금); rb (둥근 바닥); Rf (체류 인자); rt 또는 RT (실온); SM (출발 물질); TEA (트리에틸아민); THF (테트라히드로푸란); THP (테트라히드로피란); TLC (박층 크로마토그래피); TsOH (p-톨루엔술포산 또는 토실산); 및 UV (자외선).

[0435] 본원에 제공된 범주 내의 추가의 실시양태는 본원의 다른 곳 및 하기 본원의 실시예에서 비제한적 방식으로 제시되어 있다. 이들 실시예는 단지 예시적 목적을 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되는 것으로 이해되어야 한다.

[0436] 하기 비제한적 반응식 및 실시예는 본 개시내용의 예시이다.



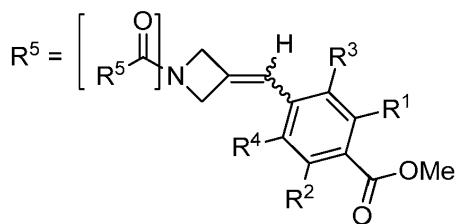
[0437]

[0438] 반응식 A

[0439] 반응식 A에 예시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 합성을 위한 주요 중간체는 용이하게 입수가 가능한 관능화 아제티딘 A-1 및 A-4로부터 합성될 수 있다.

[0440] 화합물 A-2는 아민 알킬화 조건 하에 모이어티를 함유하는 적합하게 관능화된 알킬화제, 예컨대  $LCH_2R^5$  (여기서 L은 이탈기, 예컨대 할라이드 (예를 들어, Br, Cl, I) 또는 다른 이탈기, 예컨대 OTs, OBs, ONs, OMs, 트리플레이트, 노나플레이트, 트레실레이트 등임)를 사용하는 A-1 또는 그의 O-보호된 유사체의 직접 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 화합물 A-2는 또한 수소 및 수소화 촉매, 예컨대 Pt, Pd 등의 존재 하에 또는 약산 예컨대 AcOH 및 환원제 예컨대  $NaBH(OAc)_3$  등의 존재 하에  $HC(O)R^5$ 를 사용하는 A-1의 환원성 아미노화에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, A-2는 아마이드 형성 조건 하에  $XC(O)R^5$  (여기서 X가 이탈기임)를 A-4와 반응시켜 아마이드 케톤, A-5를 형성하고, 이어서 생성된 아마이드케톤 A-5를, 관련 기술분야에 공지된 환원제, 예컨대 LAH 등을 사용하여 환원시킴으로써 제조된다. 관련 기술분야에 공지된 조건 하의 아릴 친핵성 치환 (플루오로-치환된 A-3의 경우)에 또는 울만(Ullman) 커플링 조건 (아이오도-치환된 A-3의 경우)에 의한, 관능화된 벤즈알데히드 A-3 상의 할라이드의 A-2에 의한 친핵성 방향족 치환은, X가 O인 주요 중간체 A-7을 생성시킨다. 유사하게, X가 S인 상응하는 중간체 A-7은, 예를 들어 염산 또는 브로민화수소산 또는 아이오딘화수소산을 사용하는 친핵성 치환 반응 조건 하에 아제티딘 A-1으로부터 할라이드를 제조하여, 상응하는 클로라이드, 브로마이드 또는 아이오다이드를 각각 형성함으로써, 또는 아제티딘 A-1을 무기 산 할라이드, 예컨대  $SOCl_2$ ,  $PCl_5$ ,  $PCl_3$ ,  $POCl_3$  등과 반응시켜, 상응하는 클로라이드를 형성함으로써 제조될 수 있다. 그의 생성물을 술피드, 예컨대 황화수소나트륨 또는 티오아세트산나트륨 등과 반응시켜, 상응하는 티올 또는 티오 에스테르를 형성한다. 티올 또는 티오 에스테르를 아민 알킬화 조건 하에 모이어티를 함유하는 적합하게 관능화된 알킬화제, 예컨대  $LCH_2R^5$  (여기서 L은 이탈기, 예컨대 할라이드 (예를 들어, Br, Cl, I) 또는 또 다른 이탈기, 예컨대 OTs, OBs, ONs, OMs, 트리플레이트, 노나플레이트, 트레실레이트 등임)와 반응시키고, 생성된 생성물을 A-3과 반응시켜, X가 S인 A-7의 화합물을 형성한다.

[0441] X가  $CH_2$ 인 화합물을 형성하기 위해서는, 비티히(Wittig) 형성 조건 하에 비티히 반응으로 A-6의 포스포늄 염을 통해 아마이드케톤 A-5를 에스테르 A-6에 커플링시켜, 알켄 A-6.1을 형성할 수 있다.

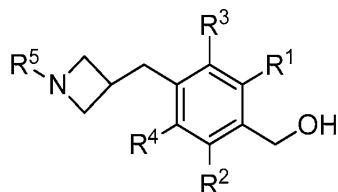


A-6.1

[0442]

[0443]

생성된 알켄의 환원에 이어서 관련 기술분야에 공지된 환원 조건 하에 아미드 및 에스테르 관능기의 환원은 벤질계 알콜 A-6.2를 제공한다.

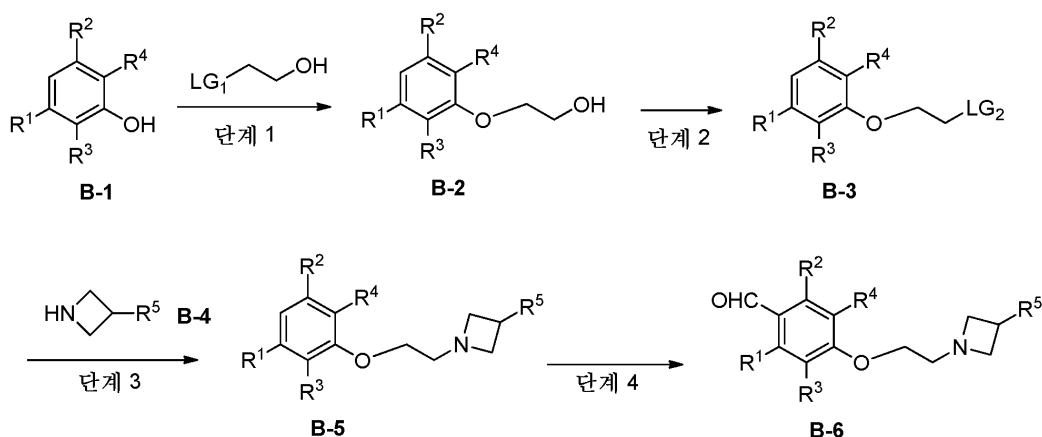


A-6.2

[0444]

[0445]

관련 기술분야에 공지된 산화제 예컨대 구리 크로마이트; DMSO; 콜린스(Collins) 시약; 코리(Corey) 시약; 피리디늄 디크로메이트; 중크로뮴산나트륨 등을 사용하여 물 중에서; 또는 모팻(Moffatt) 산화 조건 하에 DMSO, 디시클로헥실카르보디이미드 및 무수 인산을 사용하거나, 또는 스웜(Swern) 산화 조건 하에 무수 인산 및 옥살릴 클로라이드 등을 사용하는 벤질 알콜의 산화는, X가 CH<sub>2</sub>인 알데히드 A-7을 제공한다.



[0446]

[0447]

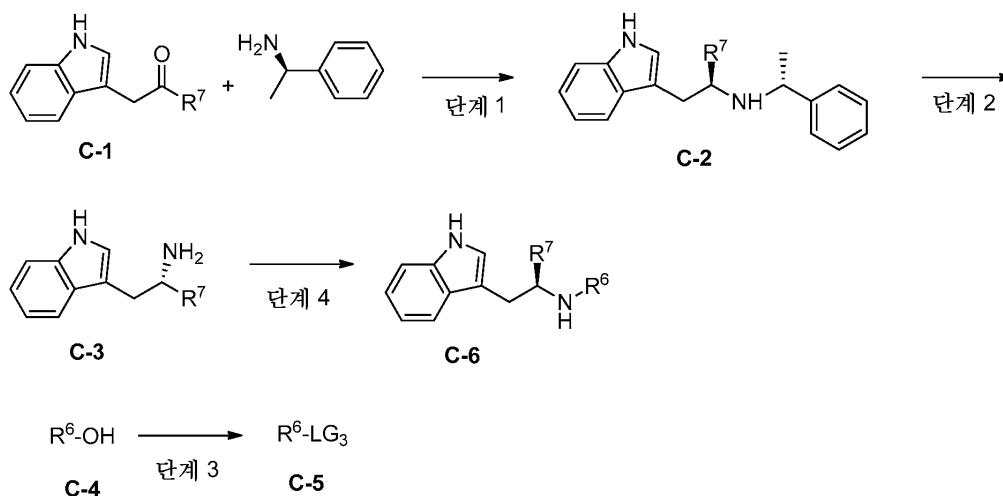
반응식 B

[0448]

반응식 B에 예시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 합성을 위한 주요 중간체는 용이하게 입수가 가능한 관능화 페놀 B-1로부터 합성될 수 있다. 단계 1에서, 화합물 B-2는 페놀 알킬화 조건 하에 모이어티를 함유하는 적합하게 관능화된 알킬화제, 예컨대 LG<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (여기서 LG<sub>1</sub>은 이탈기, 예컨대 할라이드 (예를 들어, Br, Cl, I) 또는 다른 이탈기, 예컨대 OTs, OBs, ONs, OMs, 트리플레이트, 노나플레이트, 트레실레이트 등임)를 사용하는 B-1의 직접 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 페놀 알킬화 조건은, 임의로 승온에서의, 염기 및 유기 용매의 사용을 포함한다. 한 실시양태에서, 염기는 탄산세슘이다. 한 실시양태에서, 유기 용매는 N,N-디메틸포름아미드이다. 단계 2에서, B-2 알콜 기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 조건을 사용함으로써 이탈기 LG<sub>2</sub>로 전환될 수 있다. 이탈기 LG<sub>2</sub>는 할라이드 (예를 들어, Br, Cl, I) 또는 다른 이탈기, 예컨대 OTs, OBs, ONs, OMs, 트리플레이트, 노나플레이트, 트레실레이트 등일 수 있다. 한 실시양태에서, B-2를 약 0 °C의 감온에서 메탄술포닐 클로라이드; 염기, 예컨대 트리에틸아민; 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄으로 처리한다. 단계 3에서, 아민 B-4를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 조건에 따라, 승온에서 B-3, 염기 및 유기 용매로 처리하여 아민 B-5를 생성시킨다. 한 실시양태에서, 염기는 탄산칼륨이다. 한 실시양태에서, 유기 용매는 아세토니트릴이다. 한 실시양태에서, 아민 B-4는 염 형태이다. 한 실시양태에서, B-4는 히드로클



로라이드 염이다. 단계 4에서, 화합물 B-5를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 조건에 따라 포르밀화시킨다. 한 실시양태에서, B-5를 감온에서 염기 및 테트라메틸에틸렌디아민으로 처리하고, 이어서 실온에서 N,N-디메틸포름아미드로 처리하여 B-6을 생성시킨다. 한 실시양태에서, 염기는 n-부틸리튬이다. 한 실시양태에서, 감온은 약 -78℃이다. WO 2005/080380을 참조한다.



[0449]

[0450]

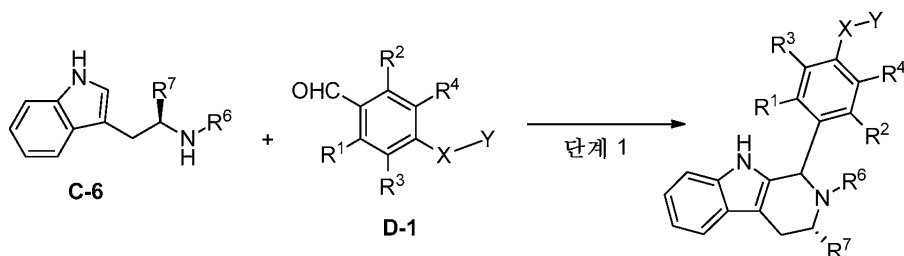
반응식 C

[0451]

반응식 C에 예시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 합성을 위한 주요 중간체는 용이하게 입수가 가능한 케톤 C-1로부터 합성될 수 있다. 단계 1에서, C-1을, 임의로 감온에서, 아민, 예컨대 (R)-(+)-1-페닐에틸아민; 유기 용매 예컨대 디클로로메탄 및 환원 시약, 예컨대 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드로 처리하여 아민 C-2를 생성시킨다. 단계 2에서, 아민 C-2를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 탈보호한다. 단계 2에서, C-2를 물로 습윤된 촉매 예컨대 탄소 상 20% Pd(OH)<sub>2</sub>; 유기 용매, 예컨대 메탄올, 및 약 50 psi의 수소 기체로 처리하여 인돌 C-3을 생성시킨다.

[0452]

또한 반응식 C에 예시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 합성을 위한 주요 중간체는 용이하게 입수가 가능한 알콜 C-4로부터 합성될 수 있다. 단계 3에서, C-4 알콜 기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 조건을 사용함으로써 이탈기 LG<sub>3</sub>으로 전환될 수 있다. 이탈기 LG<sub>3</sub>은 할라이드 (예를 들어, Br, Cl, I) 또는 다른 이탈기, 예컨대 OTs, OBs, ONs, OMs, 트리플레이트, 노나플레이트, 트레실레이트 등일 수 있다. 한 실시양태에서, C-4를 약 0℃의 감온에서 트리플루오로메탄술폰산 무수물; 염기, 예컨대 2,6-루티딘; 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄으로 처리한다. 단계 4에서, 아민 C-3을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 C5, 염기 및 유기 용매로 처리한다. 한 실시양태에서, C-3을 약 90℃의 승온에서 C-5, 염기 예컨대 디이소프로필에틸아민, 및 유기 용매 예컨대 디클로로메탄 및 1,4-디옥산으로 처리하여 C-6을 생성시킨다.



[0453]

[0454]

반응식 D

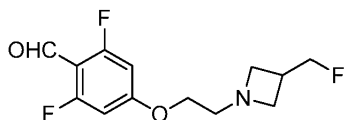
[0455]

반응식 D에 예시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 픽테트 (Pictet)-스팽글러(Spengler) 반응 조건을 사용하여 아민 C-6 및 알데히드 예컨대 D-1로부터 합성될 수 있다. 예를 들어, 아민 C-6을 암실 내에서 질소 분위기 하에 약 80℃의 승온에서 무수 용매 예컨대 톨루엔 중에서 알데히드 D-1; 산 예컨대 빙초산; 분자체로 처리하여 화학식 I의 화합물을 생성시킨다.

[0456]

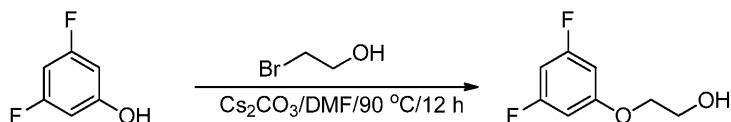
섹션 1: 알데히드의 제조

[0457] 실시예 1. 2,6-디플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)-벤즈알데히드의 제조



[0458]

[0459] 단계 1. 2-(3,5-디플루오로페녹시)에탄올의 제조

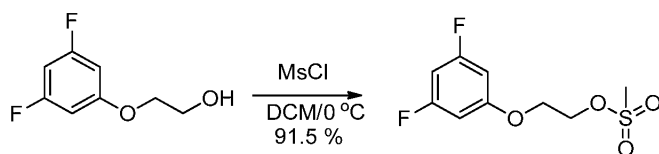


[0460]

[0461] DMF (100 mL) 중 3,5-디플루오로페놀 (5.07 g, 39.0 mmol, 1.0 당량), 2-브로모에탄올 (4.14 mL, 58.5 mmol, 1.5 당량) 및 탄산세슘 (19.05 g, 58.5 mmol, 1.5 당량)의 현탁액을 90℃로 12시간 동안 가열하였다. TLC (10% EA/Hex)는 반응이 거의 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 EA (200 mL)로 희석하고, 물 (3 x 100 mL), 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물 (4.86g, 71.6%)을 수득하였다.

[0462]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  6.46 - 6.40 (m, 3H), 4.05 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 1.94 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H).

[0463] 단계 2. 2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸 메탄술포네이트의 제조

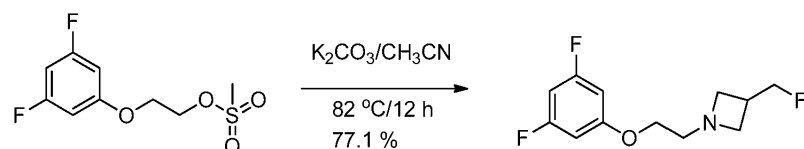


[0464]

[0465] 메실 클로라이드 (0.77 mL, 9.9 mmol, 1.0 당량)를 0℃에서 DCM (120 mL) 중 2-(3,5-디플루오로페녹시)에탄올 (1.66 g, 9.5 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민 (1.80 mL, 12.9 mmol, 1.4 당량)의 용액에 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (5% MeOH/DCM)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 포화 중탄산나트륨 용액을 반응물에 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 직접 정제 없이 사용하였다.

[0466]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  6.50 - 6.43 (m, 3H), 4.56 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 4.22 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H).

[0467] 단계 3. 1-(2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)-3-(플루오로메틸)아제티딘의 제조

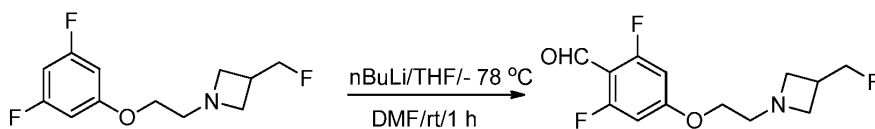


[0468]

[0469]  $\text{CH}_3\text{CN}$  중 2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸 메탄술포네이트 (2.20 g, 8.7 mmol, 1.0 당량), 탄산칼륨 (2.65 g, 19.2 mmol, 2.2 당량), 3-(플루오로메틸)아제티딘 히드록로라이드 (1.11 g, 8.8 mmol, 1.0 당량)의 현탁액을 격렬히 교반하면서 82℃에서 밤새 가열하였다. TLC (5% MeOH/DCM)는 새로운 스팟, 및 메실레이트와 동일한  $R_f$ 를 갖는 스팟을 나타내었다. LCMS는 목적물이 존재하였음을 나타내었다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켜 반고체를 수득하였으며, 이를 DCM 중에 용해시키고, 실리카 겔 칼럼 (25 g 카트리지, 50-100% EA/Hex) 상에 로딩하여 표제 화합물 (1.65 g, 77.1%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0470]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  6.45 - 6.37 (m, 3H), 4.50 (dd,  $J$  = 47.7, 5.4 Hz, 2H), 3.92 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 3H).

[0471] 단계 4. 2,6-디플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)벤즈알데히드의 제조

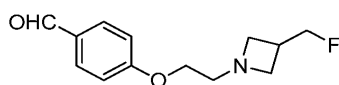


[0472]

[0473] 건조 THF (5 mL) 중 1-(2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)-3-(플루오로메틸)아제티딘 (0.60 g, 2.4 mmol, 1.0 당량)의 용액을 질소 분위기 하에  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 테트라메틸-에틸렌디아민 (3.0 mL, 20.0 mmol, 8.2 당량) 및 *n*-부틸리튬 (1.70 mL, 2.5 mmol, 1.0 당량)을 상기 혼합물에 첨가하고,  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. *N,N*-디메틸포름아미드 (6.0 mL, 3.0 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. LCMS는 목적물의 존재를 나타내었으며, TLC (5% MeOH/DCM)는 출발 물질과 동일한  $R_f$ 를 갖는 희미한 스팟이 있었음을 나타내었다. 반응물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 물로 켄칭하고, EA (80 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (3 x 50 mL), 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 담황색 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 실리카 겔 칼럼 (25 g 카트리지, 0-5% MeOH/DCM) 상에 로딩하여 표제 화합물을 연황색 농후한 오일로서 수득하였다. 이러한 절차에 대한 일반 참고문헌은 WO 2005/080380 pp 44; (PCT/US2005/000024 pp44)이다.

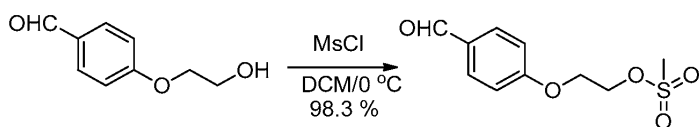
[0474]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  10.19 (s, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 2H), 4.50 (dd,  $J$  = 47.7, 5.4 Hz, 2H), 3.98 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.48 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.15 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 3H).

[0475] 실시예 2. 4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)벤즈알데히드의 제조



[0476]

[0477] 단계 1. 2-(4-포르밀페녹시)에틸 메탄술포네이트의 제조

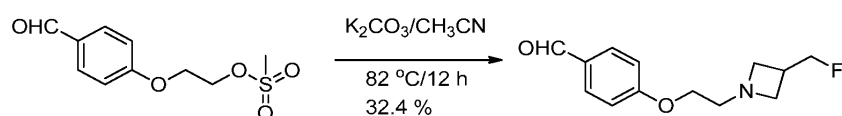


[0478]

[0479] 메실 클로라이드 (0.50 mL, 6.5 mmol, 1.1 당량)를  $0^\circ\text{C}$ 에서 DCM (20 mL) 중 4-(2-히드록시에톡시)벤즈알데히드 (1.01 g, 6.1 mmol, 1.0 당량) 및 트리ethyl아민 (1.1 mL, 7.9 mmol, 1.3 당량)의 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, TLC (5% MeOH/DCM)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 포화 중탄산나트륨 용액을 반응물에 첨가하고,  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 직접 정제 없이 사용하였다.

[0480]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  9.91 (s, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 4.60 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 4.34 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H).

[0481] 단계 2. 4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)벤즈알데히드의 제조



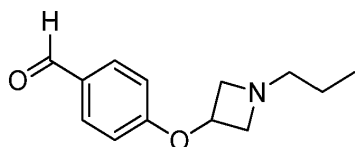
[0482]

[0483]  $\text{CH}_3\text{CN}$  중 2-(4-포르밀페녹시)에틸 메탄술포네이트 (1.46 g, 6.0 mmol, 1.0 당량), 탄산칼륨 (1.90 g, 13.7 mmol, 2.4 당량), 3-(플루오로메틸)아제티딘 히드로클로라이드 (0.73 g, 5.8 mmol, 1.0 당량)의 현탁액을 격렬

히 교반하면서 82℃에서 밤새 가열하였다. TLC (5% MeOH/DCM)는 주요 새로운 스팟, 및 생성물보다 덜 극성인 희미한 새로운 스팟을 나타내었다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EA (100 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM 중에 용해시키고, 연황색 오일 (0.45 g, 32.4%) 로서의 실리카 겔 칼럼 (25 g 카트리지, 0-5% MeOH/DCM) 상에 로딩하여 표제 화합물을 수득하였다. 초기 분획은 회수된 출발 메실레이트 (0.35 g)을 제공하였다.

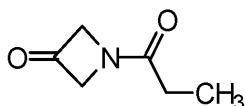
[0484]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  9.88 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (dd,  $J$  = 47.4, 5.7 Hz, 2H), 4.05 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.50 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.17 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 3H).

[0485] 실시예 3. 4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)벤즈알데히드의 제조



[0486]

[0487] 단계 1: 1-프로피오닐아제티딘-3-온의 제조

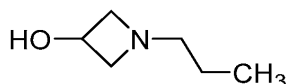


[0488]

[0489] 화합물 3-아제티딘논 히드로클로라이드 (10.000 g, 93.0 mmol, 1.0 당량), 무수 1,2-디클로로에탄 (200 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (38.9 mL, 223 mmol, 2.4 당량)을 둥근 바닥 플라스크 (500 mL)에 첨가하여 담황색 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 1시간 동안 초음파처리한 다음, -10℃ (드라이 아이스/MeOH)로 10분 동안 냉각시켰다. 프로피오닐 클로라이드 (9.8 mL, 112 mmol, 1.2 당량)를 냉각된 현탁액에 적가하여 오렌지색 용액을 수득하였다. 반응물을 조로부터 제거하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 반고체를 수득하였다. 반고체를 EA (300 mL)에 현탁시키고, 현탁액을 여과하였다. 고체를 EA (2 x 100 mL)로 행구었다. TLC 분석 (10% MeOH/DCM,  $\text{KMnO}_7$  염색/가열)은 3개의 스팟: Rf: 0.2, 0.5, 0.7이 있었음을 나타내었다. TLC (50% EA/Hex,  $\text{KMnO}_7$  염색/가열)는 2개의 스팟: Rf: 1, 0.3이 있었음을 나타내었다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 (25 g) 상에 흡착시키고, 실리카 겔 (100 g 카트리지)을 통해 DCM (5분)에 이어서 15분에 걸쳐 0-10% MeOH를 사용하면서 크로마토그래피하였다. 생성물은 DCM으로 칼럼으로부터 먼저 나왔으며, 10%까지의 MeOH를 사용하여 칼럼으로부터 계속 용리시켰다. 둘 다 용매계로 TLC를 수행하여, 임의의 프로피오닐 클로라이드가 초기 분획에 존재하였는지를 결정하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (11.610 g, 98.2%)을 황색 액체로서 수득하였다.

[0490]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.80 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 4H), 2.29 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.18 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

[0491] 단계 2. 1-프로필아제티딘-3-올의 제조



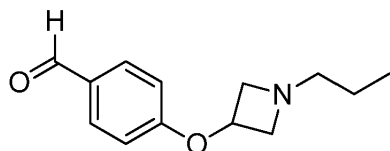
[0492]

[0493] 수소화알루미늄리튬 (10.397 g, 273.9 mmol, 3.0 당량)을 THF (200 mL)에 현탁시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. THF (100 mL) 중 1-프로피오닐아제티딘-3-온 (11.610 g, 91.3 mmol, 1.0 당량)의 용액을 상기 반응 혼합물에 압력 평형화 첨가 깔때기를 통해 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 깔때기를 제거하였다. 이어서, 플라스크에 응축기를 장착하고, 반응물을 오일 조 내에서 75℃에서 16시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응물을 빙조에서 20분 동안 냉각시키고, 황산나트륨 10수화물 (글라우버(Glauber) 염, 25 g)을 20분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite)®의

층 (2 cm)을 통해 여과하고, 고체를 EA (2 x 250 mL)로 행구었다. 투명한 용액을 농축시켜 연황색 액체 (9.580 g, 91.1%)를 수득하였다. NMR은 THF 및 EA의 존재를 나타내었다. 상기 물질을 하기 실시예의 화합물의 제조에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0494]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.39 (pent,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.41 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.34 (육중선,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H).

[0495] 단계 3. 4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)벤즈알데히드의 제조

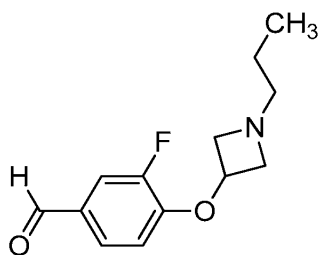


[0496]

[0497] 4-플루오로벤즈알데히드 (15.00 g, 120.9 mmol, 0.9 당량), 1-프로필아제티딘-3-올 (15.00g, 130.2 mmol, 1.0 당량), 탄산세슘 (88.40 g, 271.3 mmol, 2.1 당량) 및 N,N-디메틸포름아미드 (284 mL)를 500 mL 둥근 바닥 플라스크 내에서 테플론(Teflon)<sup>TM</sup> 교반용 막대와 함께 혼합하였다. 플라스크를 밀봉하고, 가열 블록에서 95°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 LCMS에 의해 알데히드가 소모되었음을 나타내는지를 분석하였다. 현탁액을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 오렌지색 현탁액으로 농축시켰다. 현탁액을 물 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL)와 혼합하고, 유기 층을 물 (3 x 200 mL), 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 액체 (21.74 g, 76.1%)를 수득하였다. 상기 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0498]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  9.87 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.86 (오중선,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0499] 실시예 4: 3-플루오로-4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)벤즈알데히드의 제조



[0500]

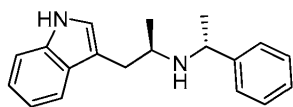
[0501] 부티로니트릴 (1 mL) 중 3-플루오로-4-아이오도벤즈알데히드 (0.800 g, 3.2 mmol, 1.0 당량), 95.0% 1-프로필아제티딘-3-올 (1.261 g, 10.4 mmol, 3.3 당량)의 용액, 1,10-페난트롤린 (0.058 g, 0.3 mmol, 0.1 당량), 및 탄산세슘 (2.294 g, 7.0 mmol, 2.2 당량)을 48 mL 유리 압력 병에 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 아르곤으로 블랭킹화한 다음 (3회), Cu(I) 아이오다이드 (0.616 g, 3.2 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 아르곤으로 추가 3회 블랭킹화하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 40시간 동안 가열하였다. TLC (20% EA/Hex)는 출발 물질이 여전히 존재하였음을 나타내었다. TLC (5% MeOH/DCM)는 출발 알데히드보다 덜 극성인 새로운 스팟이 있었음을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EA로 희석하고, 혼합물을 초음파처리하였다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 생성된 암갈색 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (12 g, 0-10% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 암색 오일을 수득하였으며, 이는 불순한 생성물을 함유하였다. 상기 물질을 아세트니트릴 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (10-90% 아세트니트릴/ $\text{H}_2\text{O}$ , 20분) 상에서 추가 정제하여 표제 화합물 (0.073 g, 9.6%)을 담갈색 오일로서 수득하였다.

[0502]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 9.85 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 6.83 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.90 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

[0503] LCMS:  $[M+1]^+$ , 238.5.

[0504] 섹션 2: 화학식 I의 화합물의 제조

[0505] 실시예 5. (R)-1-(1H-인돌-3-일)-N-((R)-1-페닐에틸)프로판-2-아민의 제조:



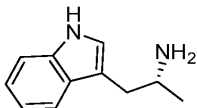
[0506]

[0507] 인돌-3-아세트 (25.0 g, 144 mmol, 1.0 당량)을  $N_2$  하에 25℃에서 디클로로메탄 (600 mL) 중 (R)-(+)-1-페닐에틸아민 (23.0 mL, 181 mmol, 1.3 당량)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 0-5℃로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (100 g, 472 mmol, 3.3 당량)를 빙냉 용액에 분말 첨가 깔때기를 통해 30분에 걸쳐 첨가하였다. 오렌지색 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 이 때, ESI+는 인돌 출발 물질이 존재하지 않았음을 나타내었다. 포화  $NaHCO_3$  용액 (100mL)을 격렬한 교반 하에 10℃에서 15분에 걸쳐 5 mL 부분씩 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반하고, 포화  $Na_2CO_3$  용액 (200 mL)을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 고체  $K_2CO_3$  (9 g)을 3 g 부분씩 첨가하였으며, 이러한 시점에 수성 층은 pH 12였고, 버블 형성이 중단되었다. 층을 여과하고, 분리하였다. 적색 유기 층을 포화 수성  $NaHCO_3$  (2 x 100 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 합하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (49 g)을 수득하였다. TLC (90:10 DCM:MeOH)는 4개의 스팟 ( $R_f$  = 0.63, 0.50, 0.16, 0.26)을 나타내었으며, 이들 중 2개가 분리된 부분입체이성질체 주요 생성물 ( $R_f$  = 0.16 및 0.26)이었다. 조 물질을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (330 g 카트리지, 0-100% EA:Hex)에 의해 정제하였다. R,R 부분입체이성질체를 함유하는 분획을 합하고, 동일한 플래쉬 크로마토그래피 조건을 사용하여 재차 정제하여 생성물 (~82% ee) 24 g을 수득하였다. 이전의 성공적인 분리를 40:1의 실리카 겔:조 물질 비에 의해 달성하였으며, 이렇게 하여 혼합물을 3개 부분으로 나누고, 3 x 330 g 실리카 겔 카트리지 (20분 동안 0-40% EA/Hex, 40분 동안 등용매 40% EA/Hex) 상에서 분리하였다. 목적 생성물을 함유하는 모든 분획은 > 99% 부분입체이성질체적으로 순수하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 모아서, (R)-1-(1H-인돌-3-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-프로판-2-아민 (11.91 g, 29.6%)을 오렌지색 반고체로서 수득하였다.

[0508]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz) R,R 부분입체이성질체:  $\delta$  0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.68 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.97 (m, 2H) 4.00 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.43-6.97 (m, 10H), 7.96 (br s, 1H). R,S 부분입체이성질체:  $\delta$  1.11 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 5.4 Hz, 3H) 2.80 (m, 3H), 3.92 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.93-7.40 (m, 10H), 8.13 (br s, 1H); 방향족 영역은 순도의 부족으로 인해 R,R 부분입체이성질체와 구분하기 어려웠음.

[0509] LCMS: ES+  $[M+H]^+$  279.0.

[0510] 실시예 6. (2R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민의 제조



[0511]

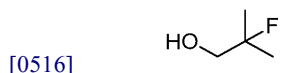
[0512] 화합물 (R)-1-(1H-인돌-3-일)-N-((R)-1-페닐에틸)프로판-2-아민 (11.91 g, 42.8 mmol, 1.0 당량)을 메탄올 (250 mL) 중에 용해시키고, 2 L 파르(Parr) 병에 첨가하고, 용액을  $N_2$ 로 10분 동안 폭기하였다. 물로 습윤화된 탄소 상 20%  $Pd(OH)_2$  (10.71 g, 76.3 mmol, 1.8 당량)를 첨가하고, 병을 50 psi의 수소로 가압하고, 파르 장치 내에서 22시간 동안 진탕하였으며, LCMS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 현탁액을 셀라이트®를 통해 여과하고, 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 조 물질을 DCM 중에 용해시키고, 포화  $Na_2CO_3$  용액 (50 mL)으로 세척하고, 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조시키고, 농축시켜 (2R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (6.68 g, 89.6%)을 담갈색 고체로서 수득하였으며, 이는 추가 정제를 필요로 하지 않았다.



[0513]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.17 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 2.66 (dd,  $J$  = 8.4, 14.7 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 5.4, 14.1 Hz, 1H), 3.27 (육중선,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.05-7.22 (m, 3H), 7.37 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H).

[0514] LCMS: ES+  $[\text{M}+\text{H}]^+$  174.9.

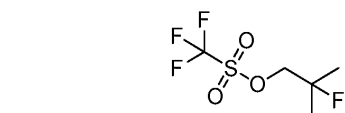
[0515] 실시예 7. 2-플루오로-2-메틸프로판올의 제조



[0517] 메틸 2-플루오로-2-메틸프로피오네이트 (5.01 g, 40.5 mmol, 1.0 당량)를, 빙조 내에서 냉각된 무수 디에틸 에테르 (100 mL) 중 수소화알루미늄리튬 (2.50 g, 65.9 mmol, 1.6 당량)의 교반 현탁액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 2시간 후, 2.0 mL 물, 2.0 mL 15% w/v NaOH, 및 5.0 mL 물을 순차적으로 적가하였다. 15분 후, 백색 현탁액을 DCM으로 희석하고, 셀라이트®를 통해 중력 여과하고, 고체를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 농축 (200 mbar, 25°C)시켜 2-플루오로-2-메틸프로판올 (2.09 g, 56.1%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0518]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (d,  $J$  = 21.3 Hz, 6H), 1.95 (br t, 1H), 3.56 (dd,  $J$  = 6.6, 20.7 Hz, 2H).

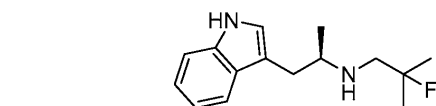
[0519] 실시예 8. 2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[0521] 트리플루오로메탄술포산 무수물 (5.0 mL, 29.7 mmol, 1.3 당량)을 DCM (25 mL) 중 2-플루오로-2-메틸프로판올 (2.090 g, 22.7 mmol, 1.0 당량) 및 2,6 루티딘 (3.40 mL, 29.4 mmol, 1.3 당량)의 0°C 용액에 30분에 걸쳐 적가하였다. 2시간 후, 적색 용액은 담갈색으로 변하였다. TLC (20:80 EA:Hex,  $\text{KMnO}_4$  염색)는 출발 물질이 존재하지 않았음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1M HCl 용액 (2 x 20 mL) 및 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액 (2 x 20 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 각각 DCM (20 mL)으로 역추출하였다. 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 (150 mbar, 25°C) 하에 농축시켜 2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄술포네이트 (4.39 g, 86.3%)를 적색 오일로서 수득하였다.

[0522]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (d,  $J$  = 20.4 Hz, 6H), 4.41 (d,  $J$  = 18.6 Hz, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -147.1, -74.5.

[0523] 실시예 9. (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민의 제조:



[0525] 화합물 2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄술포네이트 (9.587 g, 42.8 mmol, 1.1 당량) (DCM 중 용액, 중량% 기준으로 16% DCM, 11.4384 g)를 (2R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민 (6.680 g, 38.3 mmol, 1.0 당량), 무수 1,4-디옥산 (60.000 mL, 701.4 mmol, 18.3 당량), 및 새로이-증류된 디이소프로필에틸아민 (8.500 mL, 48.8 mmol, 1.3 당량)의 용액에 첨가하였다. 암갈색 용액을 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 3시간 후, LCMS는 소량의 인돌아민 출발 물질이 여전히 존재하였음을 나타내었다. TLC (10% MeOH/DCM)는 트리플레이트 ( $R_f$  = 0.54)가 모두 사용되었음을 나타내었다. 미사용 트리플레이트 SM (286-30)의 NMR은 트리플레이트가 밤새 분해되지 않았음을 나타내었으므로, 추가 0.1 당량 (0.9883 g, 13% DCM 중량%, 0.8563 g 트리플레이트 SM)을 첨가하고, 반응물을 90°C에서 2시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었으며, TLC (10% MeOH/DCM)는 1개의 스팟 ( $R_f$  = 0.24) (50% EA/Hex로의 TLC,  $R_f$  <= 0.12에서의 1개의 줄무늬 스팟,  $R_f$  = 0에서의 또 다른 반점)을 나타내었다. EtOAc (50 mL)를 첨가하고, 용액을  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 mL)으로 세척하고, 합한

수성 층을 EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질 (갈색 오일, 14.8 g)을 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (240 g 카트리지, 0-100% EA/Hex)에 의해 정제하였다. 목적 생성물은 길게 끌리는 피크로서 용리되었다. 순수한 분획을 농축시켜 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 (4.211 g, 17.0 mmol)을 암황색 오일로서 수득하였다.

[0526] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.34 (dd, J = 3.0, 21.9 Hz, 6H), 2.68-2.95 (m, 4H), 3.02 (육중선, J = 6.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 7.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -144.2. m/z: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 249.0.

[0527] 실시예 10. 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 시리즈의 제조에 대한 일반적 절차

[0528] 4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)벤즈알데히드 (0.087 g, 0.4 mmol, 1.3 당량)를 무수 톨루엔 (1.50 mL) 및 빙초산 (0.100 mL, 1.7 mmol, 6.2 당량) 중 (R)-N-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 (0.070 g, 0.3 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 분자체를 첨가하고, 용액을 암실 내에서 N<sub>2</sub> 하에 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 DCM으로 희석하고, 여과하고, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 (2 mL) 중에 용해시키고, 시린지 필터를 통해 여과한 후, 정제용 LC (18분에 걸쳐 40에서 90%로의 ACN:H<sub>2</sub>O에 이어서 7분 동안 등용매 90% ACN)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 건조시켜 (1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 (32 mg, 24.3%)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0529] 수율:

화합물 명칭	%수율
(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(3-플루오로-4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	15.4%
(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1-(4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	21.5%
(1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	11.1%
(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	24.3%

[0530]

[0531] 분석 데이터:

[0532] (1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(3-플루오로-4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌

[0533] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27-1.52 (m, 8H), 2.45-2.73 (m, 6H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.66 (quin, J = 6.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 6.58 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11-7.30 (m, 4H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H). m/z: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 468.3.

[0534] (1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1-(4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌



[0535]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.09 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.26-1.50 (m, 8H), 2.45-2.77 (m, 6H), 3.01 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 4.60 (quin,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.10-7.21 (m, 5H), 7.54 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H).  $m/z$ :  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  450.2.

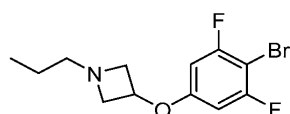
[0536] (1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌

[0537]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 3H), 1.24 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 3H), 2.38 (dd,  $J$  = 14.7, 25.8 Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J$  = 3.9, 15.3 Hz, 1H), 2.80-2.917 (m, 4H), 3.07-3.16 (m, 3H), 3.48 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.90 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 4.50 (dd,  $J$  = 5.7, 41.7 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.50 (m, 2H).  $m/z$ :  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  503.8.

[0538] (1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌

[0539]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.29 (d,  $J$  = 21.0 Hz, 3H), 1.43 (d,  $J$  = 21.6 Hz, 3H), 2.51-2.89 (m, 7H), 3.14 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.48 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 4.50 (dd,  $J$  = 5.7, 47.4 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.08-7.28 (m, 5H), 7.54 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H).  $m/z$ :  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  467.9.

[0540] 실시예 11: 3-(4-브로모-3,5-디플루오로페녹시)-1-프로필아제티딘의 제조

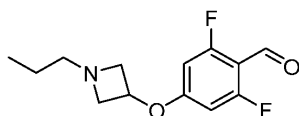


[0541]

[0542] 1-프로필아제티딘-3-올 (1.479 g, 12.8 mmol, 1.0 당량), 4-브로모-3,5-디플루오로페놀 (3.220 g, 15.4 mmol, 1.2 당량)의 테트라히드로푸란 (10 mL) 용액에 0°C에서 트리페닐포스핀 (4.042 g, 15.4 mmol, 1.2 당량), 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (3.034 mL, 15.4 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC 분석 (5% MeOH/DCM)은 강한 UV 흡광도를 갖는 출발 페놀이 여전히 존재하였음을 나타내었다. 혼합물을 실온에서 추가 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM 중에 용해시키고, 실리카 겔 칼럼 (40 g, 0-5% MeOH/DCM) 상에 로딩하였다. 분획 7-13을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR은 트리페닐포스핀 옥시드와 함께 생성물을 나타내었다. 잔류물을 EA (100 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4 N HCl (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 오일로 농축시켰다. 상기 오일을 빙수조 내에서 냉각시키고, 디에틸에테르 (100 mL)를 첨가하였으며, 이러한 시점에서 백색 고체가 형성되었다. 혼합물을 초음파처리하고, 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 디에틸에테르로 헹구었다. 생성된 고체를 포화 중탄산나트륨 용액 및 EA에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0543]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.40 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 3.78 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (dt,  $J$  = 7.4, 3.0 Hz, 2H), 2.46 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 0.90 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

[0544] 실시예 12: 2,6-디플루오로-4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)벤즈알데히드의 제조



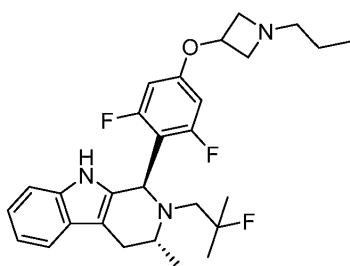
[0545]

[0546] 건조 THF (5 mL) 중 3-(3,5-디플루오로페녹시)-1-프로필아제티딘 (0.689 g, 3.0 mmol, 1.0 당량)의 용액을 질

소 분위기 하에  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 테트라메틸에틸렌디아민 (3.451 ml, 23.1 mmol, 7.6 당량) 및 n-부틸리튬 (2.000 ml, 3.0 mmol, 1.0 당량)을 시린지에 의해 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 교반 되도록 하였다. 이어서, 무수 N,N-디메틸포름아미드 (7.000 ml, 3.5 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 교반하였으며, 그에 따라 실온으로 60분에 걸쳐 가온되었다. LCMS는 목적물을 나타내었으며, TLC (5% MeOH/DCM)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 방조에서 냉각시키고, 반응을 물로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EA (80 mL)로 추출하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 물 (3x50 mL), 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 담황색 잔류물 (절반)을 DCM 중에 용해시키고, 실리카 겔 플레이트 (20x20x2mm, 5% MeOH/DCM) 상에 로딩하여 표제 화합물 (0.22g, 28.4%)을 담황색 오일로서 수득하였다. 제2의 절반을 메탄올 중에 용해시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (161 mg)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0547]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  10.19 (s, 1H), 6.36 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 3.79 (dt, J = 7.4, 2.4 Hz, 2H), 3.11 (dt, J = 7.4, 2.4 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0548] 실시예 13: (1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌의 제조



[0549]

[0550] 상기 그림의 테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌을 제조하기 위해, 2,6-디플루오로-4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)벤즈알데히드의 일반적 커플링 방법에 대한 상기 실시예 10을 참조한다. (1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌 (0.030 g, 0.1 mmol)은 백색 고체였다.

[0551]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.39 (sex, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 15.3 Hz, 25.2 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 3.9 Hz, 15 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.7 Hz, 19.5 Hz, 1H), 3.06 (m, 3H), 3.67 (sex, J = 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 6.0 Hz, 6.3 Hz, 2H), 4.70 (quin, J = 5.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.27 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.517 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H).

화합물 명칭	%수율
(1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-프로필아제티딘-3-일)옥시)페닐)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌	15.3%

[0552]

[0553] 시험관내 감수성 에스트로겐 검정을 사용한 본 발명의 화합물의 활성의 증명

[0554] 실시예 12

[0555] 대표적인 화합물을 문헌 [Hodges-Gallagher, L., Valentine, C.V., El Bader, S. and Kushner, P.J. (2007) "Histone Deacetylase Inhibitors Enhance the Efficacy of Hormonal Therapy Agents on Breast Cancer Cells and Blocks Anti-estrogen-Driven Uterine Cell Proliferation" Breast Cancer Res Treat, Nov; 105(3):297-309]에 기재된 검정 방법에 따라, 그의 에스트로겐 억제 활성에 대해 시험하였다. 구체적으로, MCF-7 세포를 에스트로겐-반응성 리포터 유전자인 ERE-tk109-Luc로 일시적으로 형질감염시켰다. 형질감염된 세포를 100 pM

17 $\beta$ -에스트라디올 (E2)의 존재 하에 호르몬-고갈 배지 중에서 22시간 동안 항에스트로겐제로 처리하였다. 루시페라제 활성을 E2 단독의 활성에 대해 정규화하고, IC<sub>50</sub>을 최소 제곱 피팅 방법을 사용하여 계산하였다.

[0556] 유방 세포에서의 E2-유도 전사의 억제 (nM)에 대한 대표적인 결과는 하기에 표 형태로 제시되어 있다.

화합물	IC <sub>50</sub>
A	2.96
B	4.35
C	10.7
D	10.0
AZD9496	0.2
라소폭시펜	4.6
폴베스트란트	1.4

[0557]

[0558] 실시예 13

[0559] MCF-7 유방암 세포의 증식은 형광 DNA-결합 염료인 시판트(Cyquant) (써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))를 사용하여 측정되었다. MCF-7 세포를 100 pM E2의 존재 하에 호르몬-고갈 배지 중에서 5-7일 동안 항에스트로겐제로 삼중으로 처리하였다. 형광 활성을 E2 단독의 활성에 대해 정규화하고, IC<sub>50</sub>을 최소 제곱 피팅 방법을 사용하여 계산하였다.

[0560] 유방 세포에서의 E2-자극 증식의 억제 (nM)에 대한 대표적인 결과는 하기에 표 형태로 제시되어 있다.

화합물	IC <sub>50</sub>
A	7.58
B	4.53
C	1.3
D	8.4
AZD9496	1.3
라소폭시펜	11
폴베스트란트	2.1

[0561]

[0562] 실시예 14

[0563] 알칼리성 포스파타제 (AP) 검정을 수행하는 방법. ECC-1 세포를 트립신처리하고, 호르몬-고갈 배지 중에 재현탁시키고, 웰당 15k개 세포의 밀도로 96-웰 플레이트에 적어도 4시간 동안 플레이팅하였다. 세포를 3일 동안 항에스트로겐제로 처리하고, 후속적으로 플레이트를 -80℃에서 동결시켰다. 해동된 플레이트를 AP의 발색원성 기질인 p-니트로페닐 포스페이트 (써모 피셔 사이언티픽)와 함께 40℃에서 40분 동안 인큐베이션하고, 흡광도를 405 nm에서 판독하였다. AP 활성을 E2 단독의 활성에 대해 정규화하였다. 본 검정은, 다수의 항에스트로겐제로의 처리 후 난소절제 래트에서의 자궁 습윤 중량을 비교하는 생체내 연구와 상관관계가 있는 것으로 제시되었다. 자궁 세포에서의 AP 활성의 유도 (% E2)에 대한 대표적인 결과는 하기에 표 형태로 제시되어 있다.

화합물	% E2
A	3.96
B	2.18
C	3.1
D	3.37
AZD9496	35
라소폭시펜	86
폴베스트란트	-0.13

[0564]

[0565] 실시예 15

[0566] AP 활성을 실시예 13에서와 같이 분석하되, 세포를 500 pM E2로 공-처리하였다. 100 nM 항에스트로겐제를 사용하여 관찰된 자궁 세포에서의 AP 활성의 억제 (% E2)에 대한 대표적인 결과는 하기에 표 형태로 제시되어 있다.

화합물	% E2
A	3.15
B	1.96
C	2.5
D	4.07
AZD9496	33
라소폭시펜	83
폴메스트란트	-2.2

[0567]

[0568] 실시예 16 - ER 분해의 검출

[0569] MCF-7 세포를 무혈청 배지 중에서 24시간 동안 100 nM 항에스트로겐제로 처리하고, 단백질을 추출물을 ER α에 대한 D12 항체 및 β-액틴 (산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology))으로 면역노블롯팅하였다. 블롯 아래의 수는, β-액틴에 대해 정규화한 후 퍼센트 비히클에 의한 각 처리의 ER α 밴드의 광학 밀도를 나타낸다.

[0570] 화합물 B는 MCF-7 세포의 에스트로겐 수용체를 분해시킨다. 도 7을 참조한다.

[0571] 세포를 상기와 같이 96-웰 플레이트에서 24시간 동안 처리함으로써 인-셀 웨스턴을 수행하고, 제조업체의 지침서에 따라 비색 인-셀 ELISA 키트 (써모 피셔 사이언티픽)를 사용하여 ER α에 대한 MA5-14501 항체로 면역염색하였다. IC<sub>50</sub>을 최소 제곱 피팅 방법을 사용하여 계산하였다. 오차 막대는 삼중 웰로부터의 S.E.M을 나타낸다.

[0572] 화합물 B는 MCF-7 세포의 에스트로겐 수용체를 분해시킨다. 도 2를 참조한다.

[0573] 실시예 17 - 이중이식 연구

[0574] 이중이식 연구는 동물 실험 윤리 위원회 (IACUC) 가이드라인에 따라 샌프란시스코 소재의 캘리포니아 대학교의 전임상 치료 코어에 의해 수행되었다. 클론 18 세포 (MCF7/Her2/neu) 세포를 배양 하에 성장시키고, 무흉선 난소적출 nu/nu 마우스에 이식하였다. 종양 성장을 자극하기 위해, 0.36 mg 에스트라디올 90일 방출 펠릿 (플로리다주 사라토가 소재의 이노베이트브 리서치(Innovative Research))을 세포와 함께 이식하였다. 종양이 150-250 제곱 밀리미터에 도달했을 때, 펠릿을 0.18 mg 에스트라디올 90일 방출 펠릿으로 교체하고, 치료군당 6마리 마우스의 군으로 나누었다. 이들 군 중 1개에는 비히클 단독 (0.5% CMC + 8% DMSO)을 제공하고, 2개의 군에는 화합물 B 및 화합물 C 각각을 10 또는 100 mg/kg 화합물로 처리하였다. 화합물을 경구 위관영양에 의해, 처음 21일 동안에는 주말/휴일에 1일 1회를 투여한 것을 제외하고는 1일 2회 투여하고, 제21일 후에는 1일 1회 투여하였다. 종양 및 체중을 매주 2회 측정하였다.

[0575] 화합물 B는 10 mg/kg만큼 낮은 용량에서 MCF-7 (HER2/neu) 종양을 수축시킨다. 도 5a-b를 참조한다.

[0576] 실시예 18 - 약동학

[0577] 약동학은 BALB/c 암컷 마우스에서 연구되었다. 각각의 치료군에 대해, 3마리 BALB/c 암컷 마우스에게 경구 위관영양에 의해 0.5% CMC 제제 중 5 mg/kg 화합물을 제공하였다. 마우스 혈장 중 화합물 및 그의 대사물의 농도를 각각의 시점에서 LC-MS/MS를 사용하여 분석하였다. 농도를 마우스 혈장 중 약물의 유리 분율 (하기 방법)에 대해 조정하였다. 곡선하 면적은 0-24시간 동안 사다리꼴 규칙을 사용하여 계산하였다.

[0578] 혈장 중 약물의 유리 분율을 검출하는 방법: 화합물을 급속 평형 투석 디바이스 (써모 피셔 사이언티픽)를 사용하여 인간 및 마우스 혈장 (바이오리클레메이션, IVT)에 결합하는 것에 대해 스크리닝하고, 후속적으로 화합물을 LC-MS/MS에 의해 검출하였다. 유리 약물 퍼센트는 조직 분획 챔버 중 화합물의 농도로 나눈 완충제 챔버 중 화합물의 농도 x 100과 동등하다.

[0579] 화합물 B는 BALB/c 누드 마우스에서 높은 경구 생체이용률 및 반감기를 갖는다. 화합물 B는 또한 다른 화합물에 비해 더 우수한 24시간 약물 노출을 나타낸다. 도 1a-b를 참조한다.

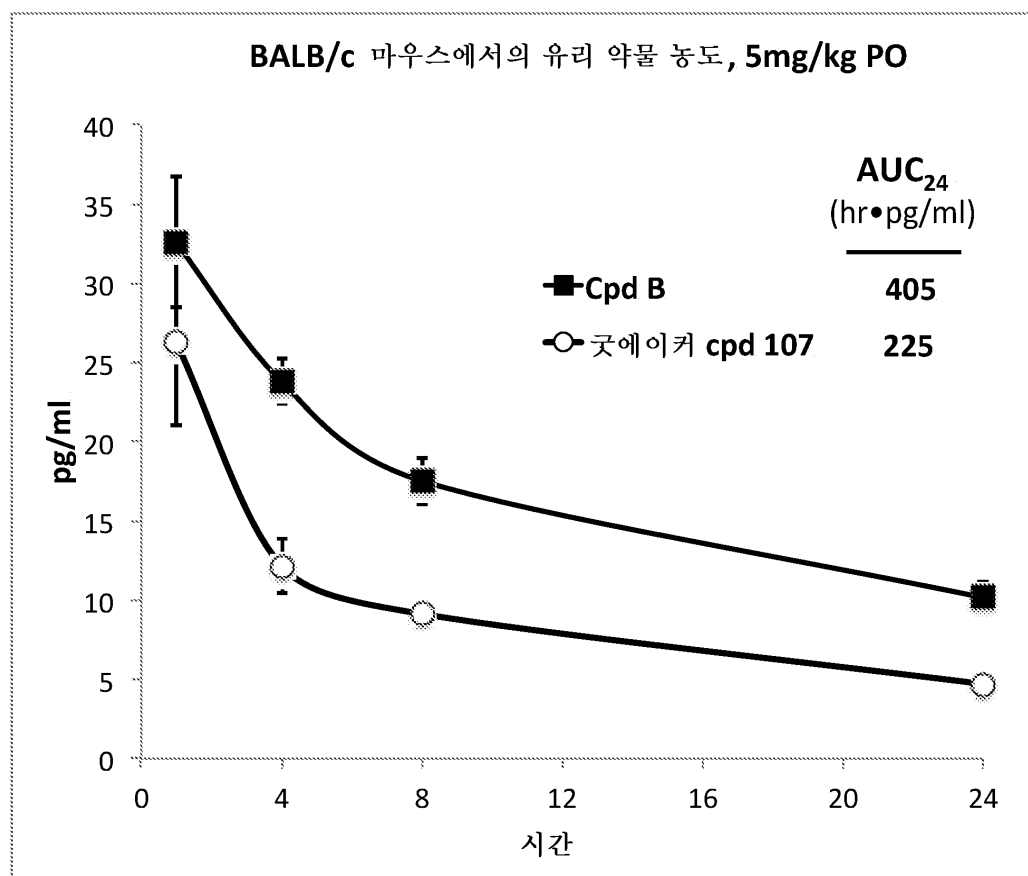
[0580] 실시예 19 - ER- $\alpha$  결합

[0581] 화합물을, 란타스크린(LanthaScreen) 경쟁적 결합 검정 스크리닝 서비스 (써모 피셔 사이언티픽)를 사용하여 시간 분해 형광 에너지 전달을 통해 형광 표지된 트래이서 ER $\alpha$  리간드를 대체하는 그의 능력에 대해 스크리닝하였다.

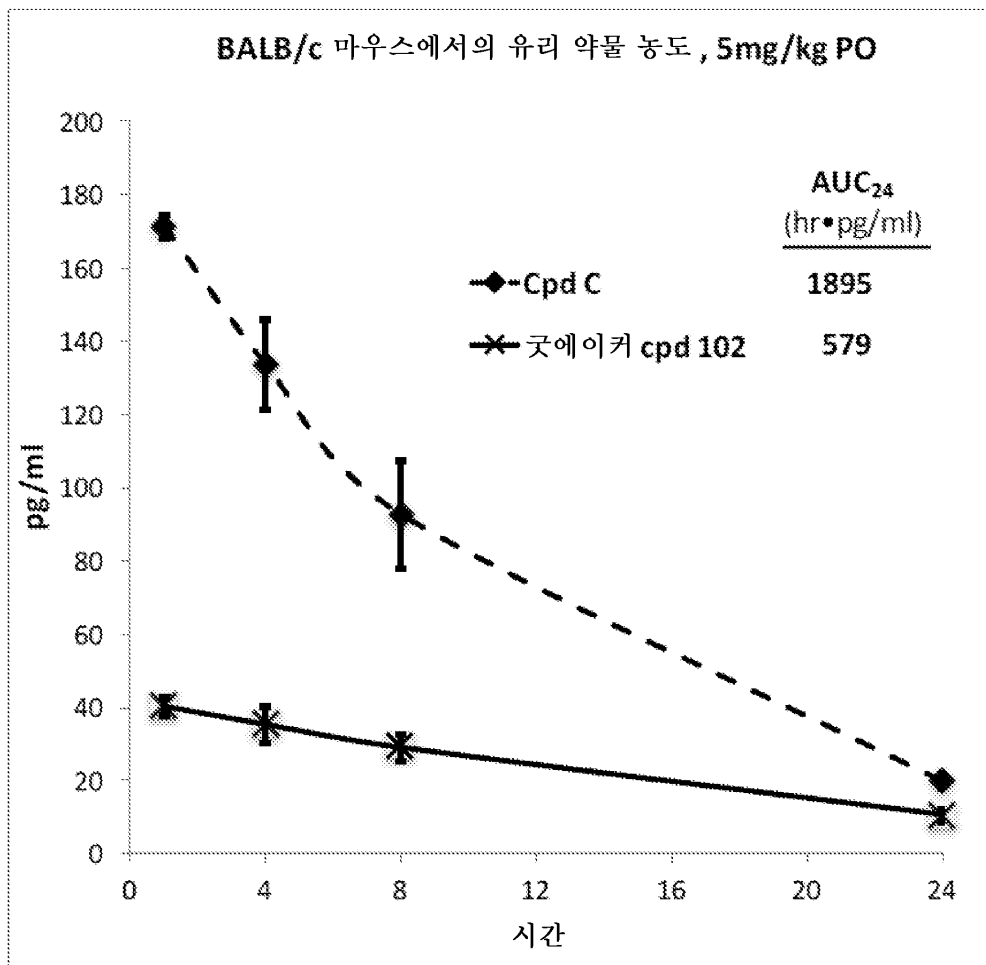
[0582] 구체적으로, 화합물 B 및 C는 폴베스트란트, 굿에이커 화합물 102, 및 굿에이커 화합물 107과 비슷한 활성을 나타낸다. 화합물 B 및 C는 인간 유방암의 에스트로겐 유도 유전자 발현 및 증식을 차단함에 있어서 폴베스트란트와 유사한 효력을 갖는다. 도 2를 참조한다.

## 도면

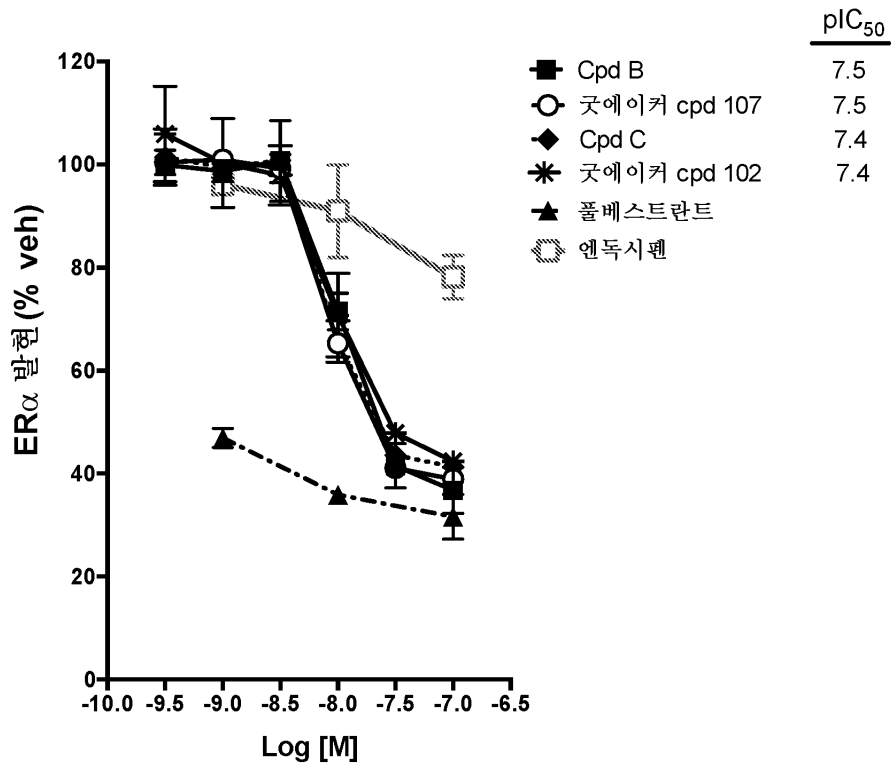
### 도면1a



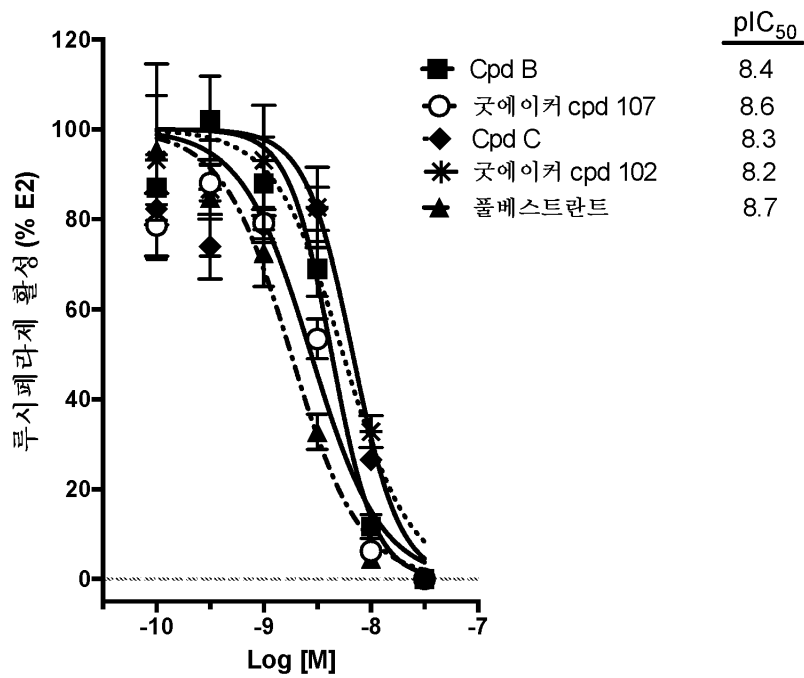
도면1b



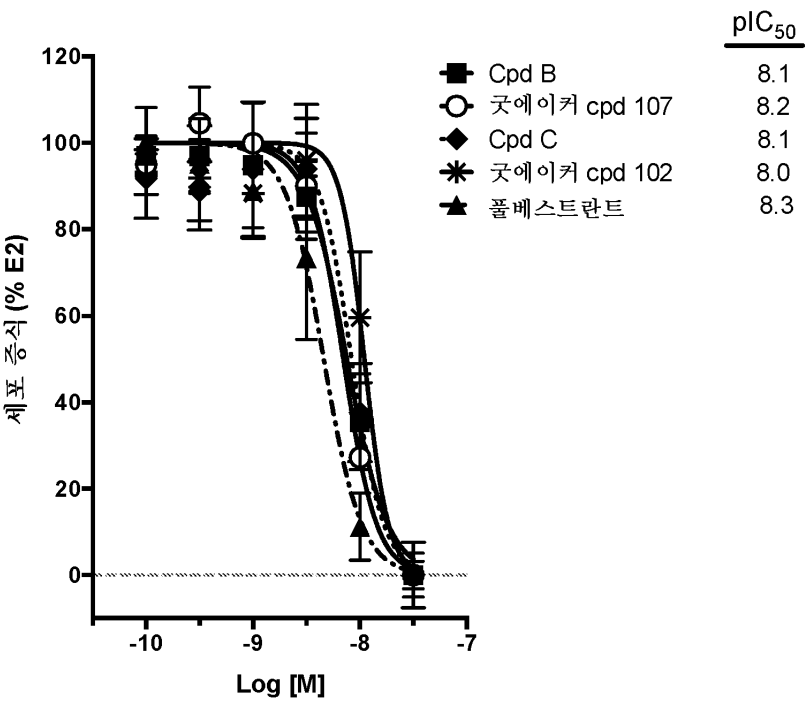
도면2



도면3

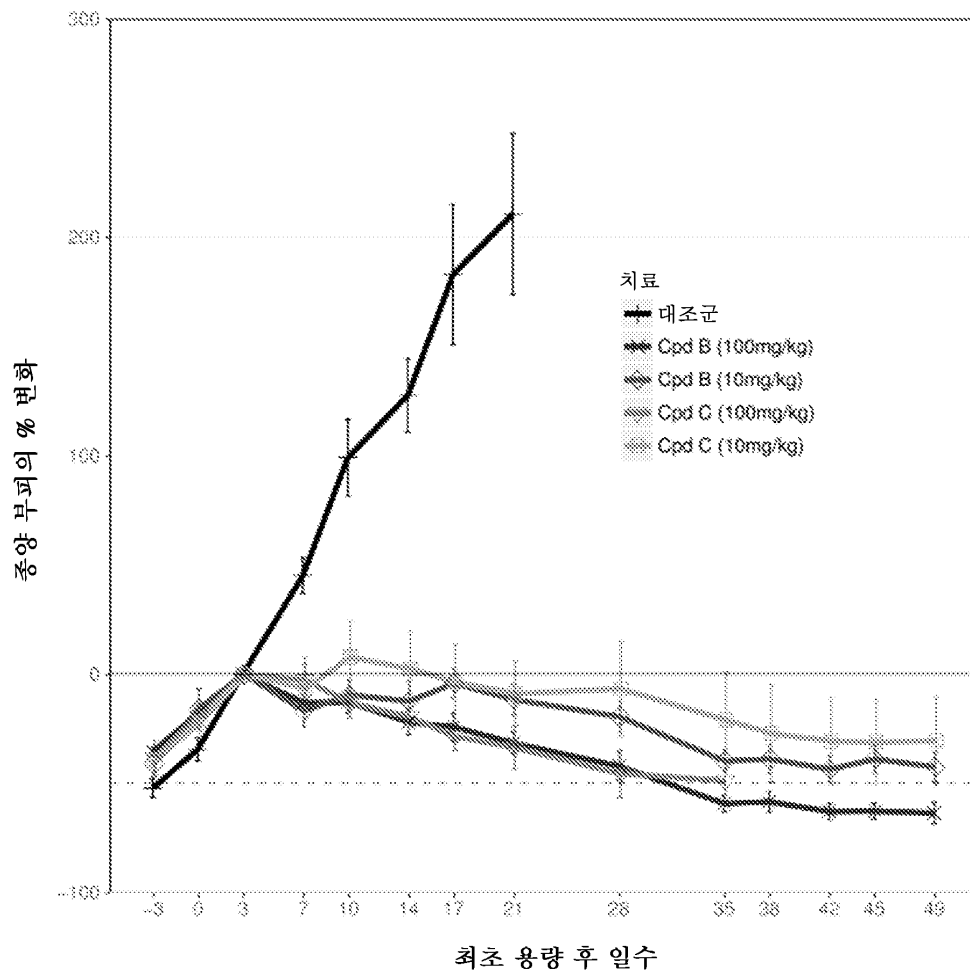


도면4

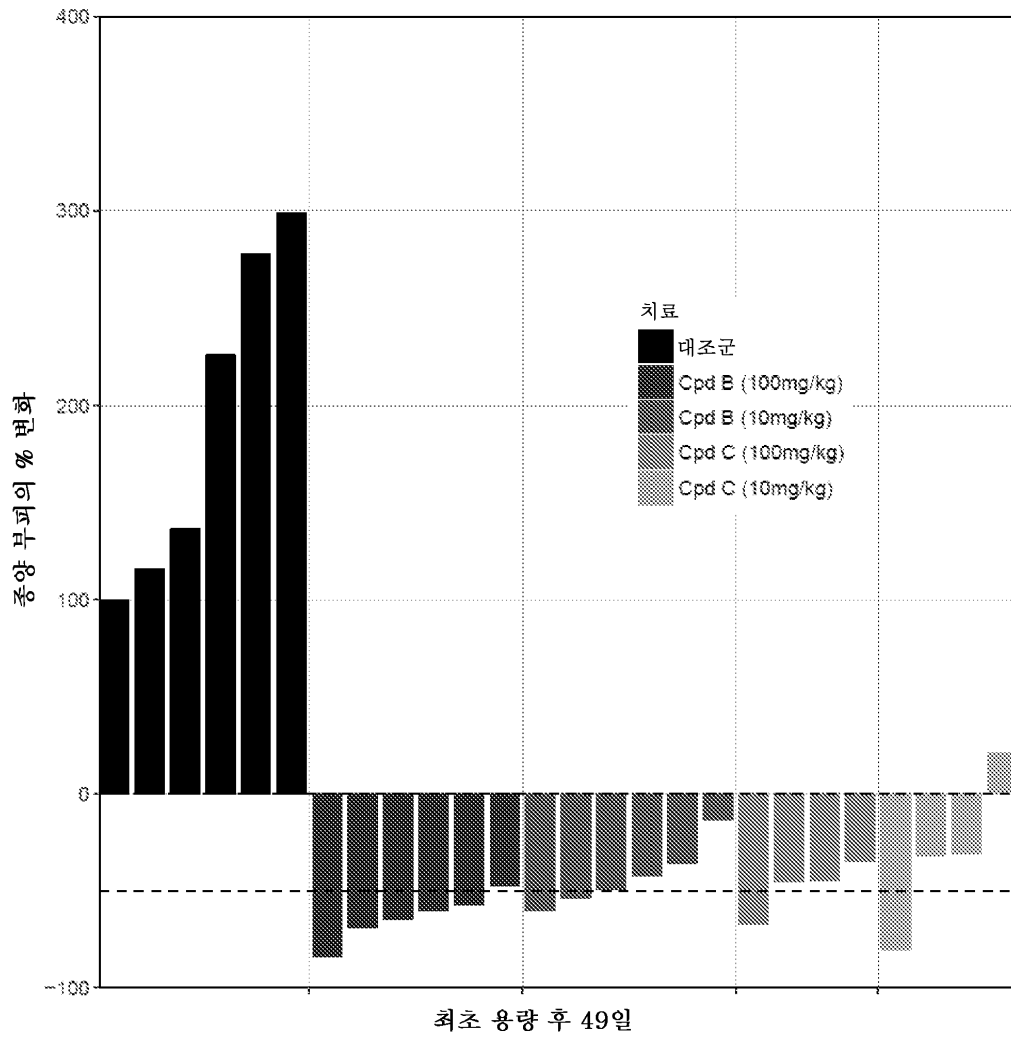




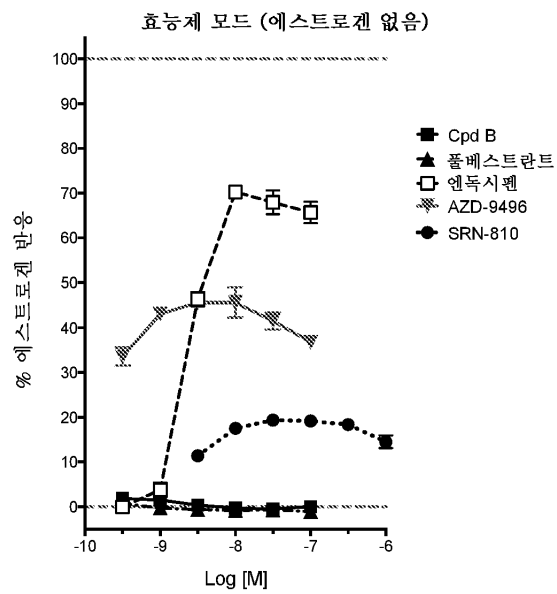
도면5a



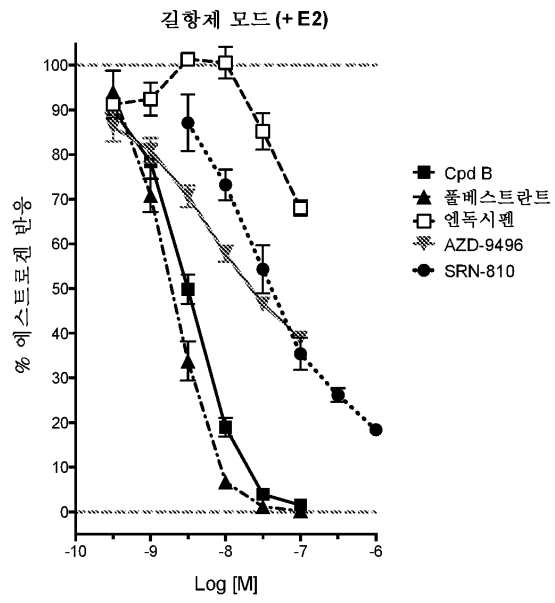
도면5b



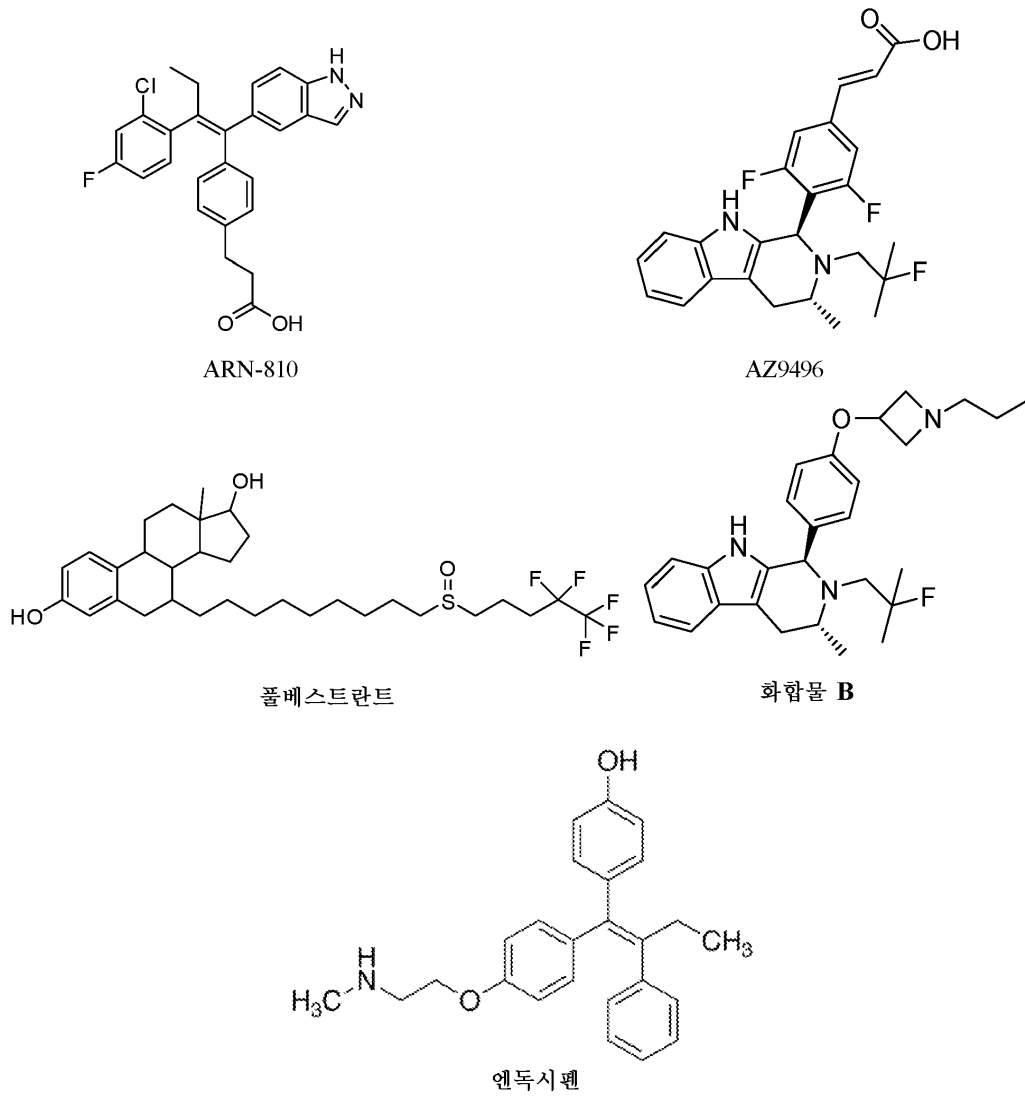
도면6a



도면6b



도면6c



도면7

