(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0040643
(43) 공개일자 2025년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7002623
(22) 출원일자(국제) 2023년06월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/069358
(87) 국제공개번호 WO 2024/006897
국제공개일자 2024년01월04일
(30) 우선권주장
63/356,585 2022년06월29일 미국(US)
63/476,051 2022년12월19일 미국(US)

(71) 출원인
타이라 바이오사이언시스, 인크.
미국 92008 캘리포니아 칼즈배드 스테이트 스트리트 2656
(72) 발명자
후드킨스 로버트 엘
미국 92008 캘리포니아 칼즈배드 스테이트 스트리트 2656
벤슨 다니엘 씨
미국 92008 캘리포니아 칼즈배드 스테이트 스트리트 2656
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 **인다졸 화합물**

(57) 요 약

FGFR 억제와 연관된 질환 및/또는 상태를 치료하는 화합물 및 방법이 본원에 개시된다.

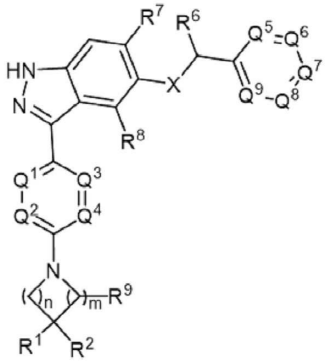
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



(I),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 여기서

X = O, S 또는 NR;

R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

n = 1 또는 2;

m = 1 또는 2;

R^1은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)OR^3$, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

R^9는 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^2는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-NR^3R^4$, $-OR^{4a}$, $-P(O)R^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^3$, 또는 $-C(O)NR^3R^4$이고;

R^3은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^4는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_3-C_5 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, $C(O)(CH_2)_{2-3}OH$, 또는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$이고;

또는 R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, F 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

또는 R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 6- 내지 8-원 브릿지 헤테로시클로알킬 고리 시스템을 형성하고;

R^{4a}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고;

R^{4b} 및 R^{4c}는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 $-OC_1$-C_6 알킬이고; 또는 R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R^{4d} 및 R^{4e}는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, R^{4d} 및 R^{4e}는 이들이 모두 부착된 질소 원자와 함께 4-

내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

또는 R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 5-원 시클로알킬 고리를 형성하고;

Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 각각 독립적으로 CR^{5a}이고;

R^{5a}는 H,할로겐, -CN, $-S(O)_2C_1-C_6$ 알킬, OCF_3, OC_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고;

Q^5, Q^6, Q^7, Q^8, 및 Q^9는 각각 독립적으로 N 또는 CR^5이고, 여기서 상기 Q^5, Q^6, Q^7, Q^8, 및 Q^9 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 CR^5이고;

R^5는 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕실, 또는 시클로알킬이고;

R^6은 C_1-C_6 알킬이고;

R^7은 H, 할로겐, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알콕실 또는 -시클로알킬이고; 그리고

R^8은 H, 할로겐, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알콕실 또는 -시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 O인, 화합물.

청구항 3

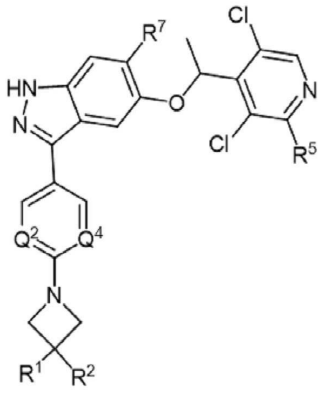
제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 CH_3인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 H 또는 F인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물:



(IA),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서

Q^2 및 Q^4는 각각 N이거나, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 나머지는 CR^{5a}이고;

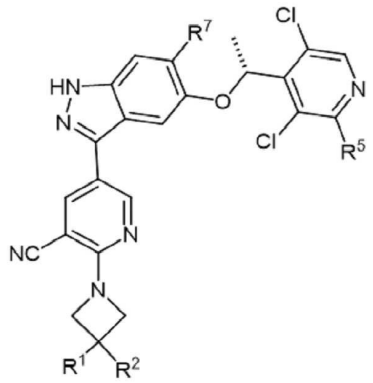
R^{5a}는 H, F, $-SO_2CH_3$ 또는 -CN이고;

R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

R^7은 H, F 또는 OCH_3인, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-1-1)의 화합물:

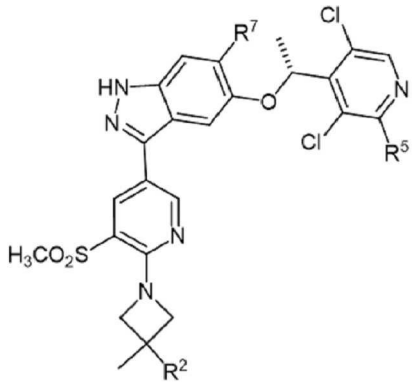


(IA-1-1),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-2)의 화합물:

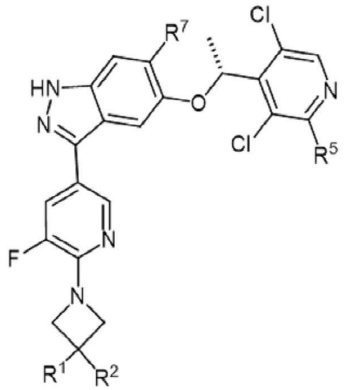


(IA-2),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-3-1)의 화합물:

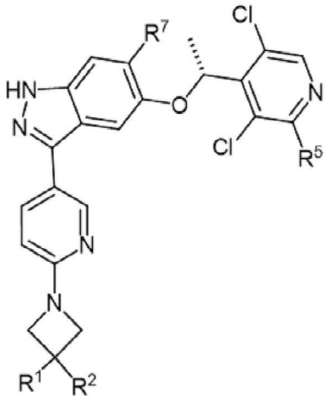


(IA-3-1),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-4-1)의 화합물:

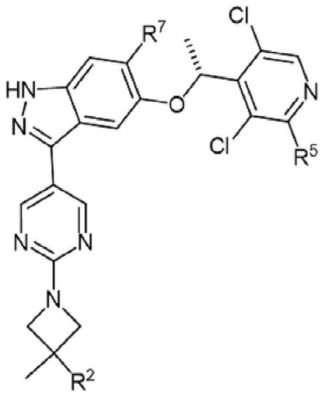


(IA-4-1),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 10

제5항에 있어서, 상기 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-5)의 화합물:

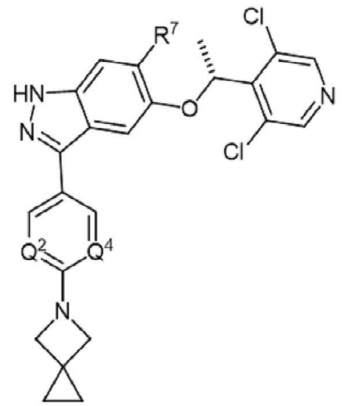


(IA-5),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 11

제5항에 있어서, 상기 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-6)의 화합물:

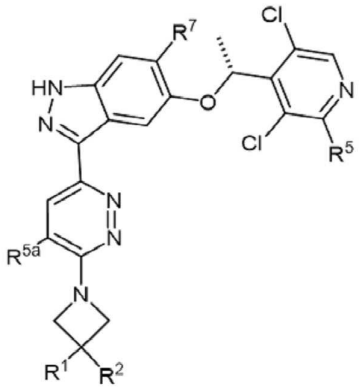


(IA-6),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물:



(IB),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서

R^{5a}는 H, F 또는 -CN인, 화합물.

청구항 13

제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 H인, 화합물.

청구항 14

제5항 내지 제10항 또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 CH_3인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 H인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 F인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 OCH_3인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제11항 또는 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Q^1 및 Q^3은 각각 CR^{5a}이고, 여기서 R^{5a}는 H인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제5항, 제10항 내지 제11항 또는 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Q^2 및 Q^4는 각각 N인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Q^3 및 Q^4는 각각 N인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제9항 또는 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Q^2는 N이고 Q^4는 CR^{5a}이고, 여기서 R^{5a}는 H 또는 F인, 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 R^{5a}는 H인, 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 R^{5a}는 F인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제9항 또는 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Q^2는 N이고 Q^4는 CR^{5a}이고, 여기서 R^{5a}는 CN, $S(O)_2C_1$-C_6 알킬, OC_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 알킬인, 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 R^{5a}는 CN 또는 SO_2CH_3인, 화합물.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 R^{5a}는 CN인, 화합물.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 R^{5a}는 SO_2CH_3인, 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, Q^4는 CR^{5a}이고, 여기서 R^{5a}는 OCF_3인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, Q^5 및 Q^9는 각각 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 Cl이고; Q^7은 N이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고; Q^8은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H 또는 CH_3인, 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, Q^8은 CR^5이고, R^5는 H인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1이고 m은 1인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n은 2이고 m은 1인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n은 2이고 m은 2인, 화합물.

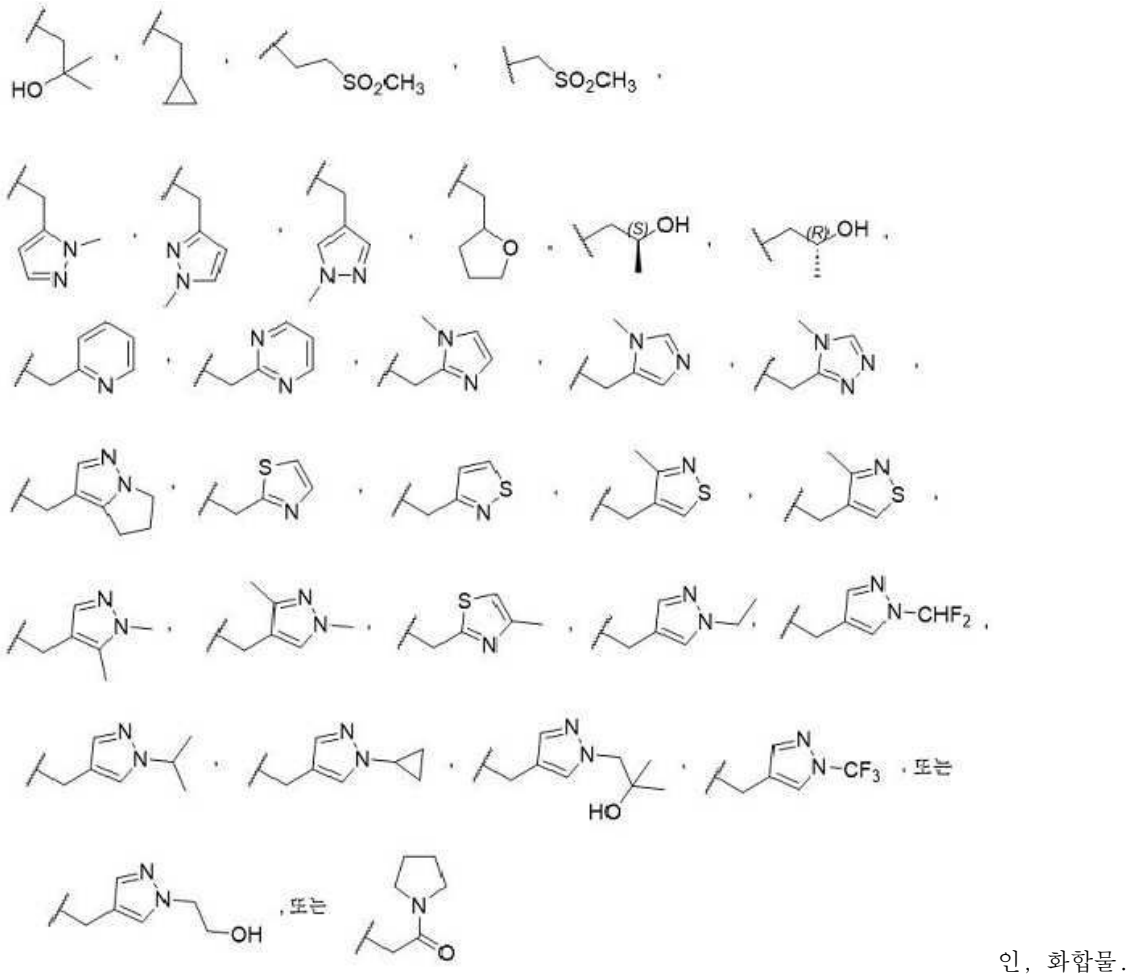
청구항 34

제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H인, 화합물.

청구항 35

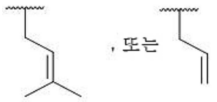
제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$,

$-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_3$,



인, 화합물.

청구항 36

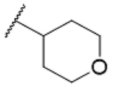
제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 예컨대 

인, 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_3-C_6 시클로알킬, 예컨대 시클로부틸인, 화합물.

청구항 38

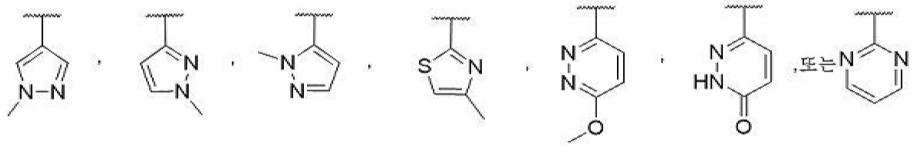
제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 예컨대 

인, 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 선택적으로 치환된 헤

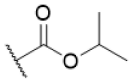
테로아릴, 예컨대



인, 화합물.

청구항 40

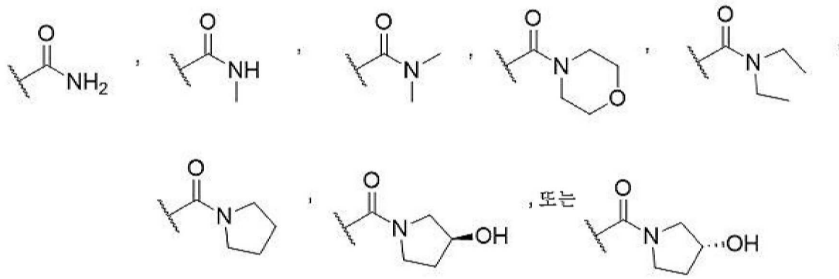
제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 $-C(O)OR^3$, 예컨대



인, 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 $-C(O)NR^3R^4$, 예컨대



인, 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제10항 또는 제12항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H인, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제10항 또는 제12항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대:

$-NHSO_2(C_1$-C_6 알킬), $-N(C_1$-C_6 알킬)$SO_2(C_1$-C_6알킬), 5- 내지 6-원 헤테로시클로아킬, $-NH(C_1$-C_6 알킬), $-N(C_1$-C_6 알킬)$_2$, 또는 $-P(O)(C_1$-C_6 알킬)$_2$로 치환된 C_1-C_6 알킬;

$-SO_2(C_1$-C_6알킬)로 치환된 C_1-C_6 알킬;

$-NHSO_2(C_1$-C_6 알킬), $NHSO_2(CH_3)$, $NHSO_2(CH_2CH_3)$, $NHSO_2(CH_2CH_2CH_3)$, 또는 $NHSO_2(CH_2CH_2CH_2CH_3)$로 치환된 C_1-C_6 알킬;

$-N(C_1$-C_6 알킬)$SO_2(C_1$-C_6 알킬), $-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, $-N(CH_3)SO_2(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)SO_2(CH_2$ $CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)SO_2(CH_3)$, 또는 $-N(CH_2CH_3)SO_2(CH_2CH_3)$로 치환된 C_1-C_6 알킬;

5- 내지 6-원 헤테로시클로아킬, 피롤릴, 푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐로 치환된 C_1-C_6 알킬;

$-NH(C_1$-C_6 알킬), $NH(CH_3)$, 또는 $NH(CH_2CH_3)$로 치환된 C_1-C_6 알킬;

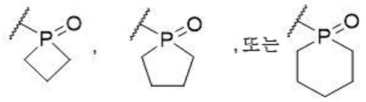
$N(C_1$-C_6 알킬)$_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, 또는 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$로 치환된 C_1-C_6 알킬;

NH_2, $-CH_2NH_2$로 치환된 C_1-C_6 알킬;

$-P(O)R^{4b}R^{4c}$로 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 $-OC_1$-C_6 알킬이거나; 또는 R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

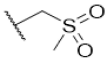
$-P(O)(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_2CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)(CH_2CH_3)$로 치환된 C_1-C_6 알킬;

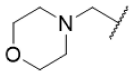
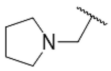
$P(O)(OCH_3)_2$, $-P(O)(OCH_2CH_3)_2$, $-P(O)(OCH_3)(OCH_2CH_3)$로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는



로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, R^2는 CH_3;  ; $-CH_2-NHSO_2(CH_3)$;

$-CH_2-N(CH_3)SO_2(CH_3)$;  ;  ;$-CH_2-NH(CH_3)$; $-CH_2-NH(CH(CH_3)_2)$; $-CH_2-NH(CH_2CH_2OH)$; $-CH_2-N(CH_3)_2$; $-CH_2-P(O)(CH_3)_2$; 또는 $-CH_2-P(O)(OCH_3)_2$인, 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제10항 또는 제12항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 $-OR^{4a}$이고, 여기서 R^{4a}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_5 시클로알킬인, 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, R^{4a}는 H인, 화합물.

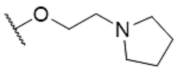
청구항 47

제45항에 있어서, R^{4a}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-CH(CH_3)$, $-CH_2CH_2OH$, 또는 $-CH_2C(CH_3)_2OH$인, 화합물.

청구항 48

제45항에 있어서, R^{4a}는 C_3-C_5 시클로알킬, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸인, 화합물.

청구항 49

제45항에 있어서, R^2는 $-OH$ 또는  인, 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제10항 또는 제12항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$이고, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서, R^{4b}는 C_1-C_6알킬, 또는 CH_3인, 화합물.

청구항 52

제50항에 있어서, R^{4c}는 C_1-C_6알킬, 또는 CH_3인, 화합물.

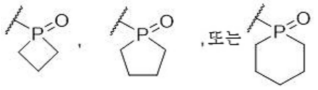
청구항 53

제50항에 있어서, R^2는 $-P(O)(CH_3)_2$인, 화합물.

청구항 54

제50항에 있어서, R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리, 4-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로시클로알킬, 또는 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하는, 화합물.

청구항 55

제50항에 있어서, R^2는: $-P(O)(CH_3)_2$, 

인, 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제10항 또는 제12항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 $-NR^3R^4$인, 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제10항 또는 제12항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 $-SO_2R^3$, 또는 $-SO_2CH_3$인, 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제10항 또는 제12항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, 또는 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$인, 화합물.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H인, 화합물.

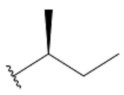
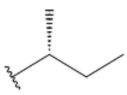
청구항 60

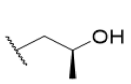
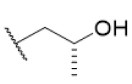
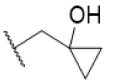
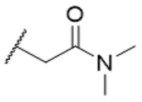
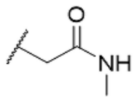
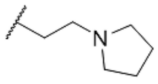
제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 또는 CH_3인, 화합물.

청구항 61

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H인, 화합물.

청구항 62

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, , 또는 , $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2O$-이소-Pr, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHCH_3OH$, $-CH_2CHOCH_3$,

, , , $-CH_2CH_2CN$, , , $-CH_2P(O)(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2P(O)(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2P(O)(CH_2CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2P(O)(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2P(O)$, $-CH_2CH_2P(O)$, $-CH_2CH_2P(O)$, $-CH_2CH_2P(O)$, 또는 인, 화합물.

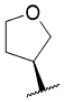
청구항 63

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 $-CH_2CH=CH_2$인, 화합물.

청구항 64

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_3-C_5 시클로알킬, 또는 시클로부틸인, 화합물.

청구항 65

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일-1,1-디옥사이드, 테트라하이드로푸란-3-일, , 또는 인. 화합물.

청구항 66

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$이고, 여기서 R^{4d} 및 R^{4e}는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, 예컨대 $C(O)CH_2N(CH_3)_2$이거나, 또는 R^{4d} 및 R^{4e}는 이들이 모두 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하는, 화합물.

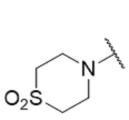
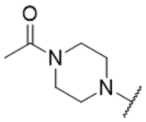
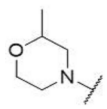
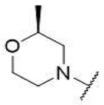
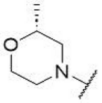
청구항 67

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $C(O)(CH_2)_{2-3}OH$, 또는 $C(O)CH_2CH_2OH$인, 화합물.

청구항 68

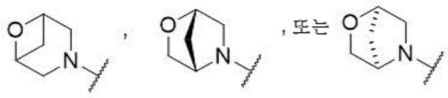
제56항 또는 제58항에 있어서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 비치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 피롤리딘-1-일, 아제티딘-1-일, 또는 모르폴린-4-일을 형성하는, 화합물.

청구항 69

제56항 또는 제58항에 있어서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 3,3-디메틸-아제티딘-1-일, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일, , , , , 또는 을 형성하는, 화합물.

청구항 70

제56항 또는 제58항에 있어서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 6- 내지 8-원 브릿지 헤테로시클로

알킬 고리 시스템, 

을 형성하는, 화합물.

청구항 71

제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 또는 제11항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 5-원 시클로알킬 고리 또는 시클로프로필 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 73

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 암인, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 암은 요로상피세포암종, 간세포암종, 유방암종, 자궁내막선암종, 난소암종, 원발성 신경교종, 담관암종, 위선암종, 비소세포폐암종, 췌장외분비암종, 구강암, 전립선암, 방광암, 직장암종, 신세포암종, 신경내분비암종, 골수증식성 신생물, 두경부(편평), 흑색종, 평활근육종 및/또는 육종인, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 암은 방광암인, 방법.

청구항 77

제75항에 있어서, 상기 암은 요로상피세포암종인, 방법.

청구항 78

제75항에 있어서, 상기 암은 간세포암종인, 방법.

청구항 79

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 FGFR-돌연변이 암인, 방법.

청구항 80

제73항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 발달 장애인, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 발달 장애는 연골무형성증(Ach) 및 연골형성저하증(Hch), 발달 지연 및 흑색극세포증을 동반한 중증 연골무형성증(SADDAN) 및 타나토포릭 이형성증(TD)을 포함하는 관련 연골이형성증 증후군인, 방법.

청구항 82

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항의 화합물과 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는 세포에서 FGFR을 억제하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2022년 6월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 63/356,585 및 2022년 12월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 63/476,051의 이익을 주장한다. 이들 출원 각각의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 본 개시내용은 암 치료에 유용한 인다졸 화합물, 하나 이상의 이러한 인다졸 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 암 치료에 이러한 인다졸 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

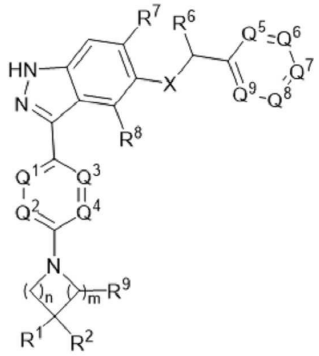
[0003] 키나제 억제제는 키나제의 활성을 차단하여 암을 치료하는 데 사용되어 왔다(예를 들어, 유사분열 과정을 억제함으로써). 이러한 키나제 억제제는 암의 발생, 성장 또는 확산을 차단하기 위해 키나제를 표적으로 하는 저분자인 경우가 많다.

[0004] 그러나, 다양한 키나제 억제제가 알려져 있음에도 불구하고, 현재 화합물에 비해 하나 이상의 이점을 제공하는 과다증식성 질환과 같은 질환의 치료에 사용되는 선택적 억제제에 대한 필요성이 여전히 남아 있다. 이러한 장점은 다음과 같다: 향상된 활성 및/또는 효능; 각각의 치료적 필요에 따른 유익한 키나제 선택성 프로파일; 바람직하지 않은 부작용 감소, 부작용 강도 감소 또는 (세포)독성 감소와 같은 개선된 부작용 프로파일; 질환에 걸린 세포에서 돌연변이 수용체의 향상된 표적화; 물, 체액 및/또는 약학적 제형에서의 용해도/안정성과 같은 개선된 물리화학적 특성; 예를 들어 용량 감소 또는 보다 쉬운 용량 계획을 위한 개선된 약동학적 특성; 예를 들어, 더 짧은 합성 경로 또는 더 쉬운 정제를 통한 용이한 원료의약품 제조.

발명의 내용

[0005] 본원에 개시된 화합물은 효과적이고 선택적인 저분자 키나제 억제제를 제공한다.

[0006] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물:



[0007] (I),

[0008] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서:

[0009] X = O, S 또는 NR;

[0010] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0011] n = 1 또는 2;

[0012] m = 1 또는 2;

[0013] R^1은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)OR^3$, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0014] R^9는 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0015] R^2는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-NR^3R^4$, $-OR^{4a}$, $-P(O)R^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^3$, 또는 $-C(O)NR^3R^4$이고;

[0016] R^3은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0017] R^4는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_3-C_5 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, $C(O)(CH_2)_{2-3}OH$, 또는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$이고;

[0018] 또는 R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, F 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0019] 또는 R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 6- 내지 8-원 브릿지 헤테로시클로알킬 고리 시스템을 형성하고;

[0020] R^{4a}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고;

[0021] R^{4b} 및 R^{4c}는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 -OC_1-C_6 알킬이고; 또는 R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0022] R^{4d} 및 R^{4e}는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, R^{4d} 및 R^{4e}는 이들이 모두 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0023] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 5-원 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0024] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 각각 독립적으로 CR^{5a}이고;

[0025] R^{5a}는 H,할로겐, -CN, $-S(O)_2C_1$-C_6 알킬, OCF_3, OC_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0026] Q^5, Q^6, Q^7, Q^8, 및 Q^9는 각각 독립적으로 N 또는 CR^5이고, 여기서 상기 Q^5, Q^6, Q^7, Q^8, 및 Q^9 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 CR^5이고;

[0027] R^5는 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕실, 또는 시클로알킬이고;

[0028] R^6은 C_1-C_6 알킬이고;

[0029] R^7은 H, 할로겐, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 알콕실 또는 -시클로알킬이고; 그리고

[0030] R^8은 H, 할로겐, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 알콕실 또는 -시클로알킬이다.

[0031] 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서:

[0032] X = O, S 또는 NR;

[0033] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0034] n = 1 또는 2;

[0035] m = 1 또는 2;

[0036] R^1은 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0037] R^2는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-NR^3R^4$, $-OR^{4a}$, $-P(O)R^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^3$, 또는 $-C(O)NR^3R^4$이고;

[0038] R^9는 H이다.

[0039] R^3은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0040] R^4는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_3-C_5 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는$C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$ 이고;

[0041] 또는 R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, F 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0042] R^{4a}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고;

[0043] R^{4b} 및 R^{4c}는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고; 또는 R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0044] R^{4d} 및 R^{4e}는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, R^{4d} 및 R^{4e}는 이들이 모두 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0045] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 5-원 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0046] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 각각 독립적으로 CR^{5a}이고;

[0047] R^{5a}는 H,할로겐, -CN, $-S(O)_2C_1$-C_3 알킬, OCF_3, OC_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0048] Q^5, Q^6, Q^7, Q^8, 및 Q^9는 각각 독립적으로 N 또는 CR^5이고, 여기서 상기 Q^5, Q^6, Q^7, Q^8, 및 Q^9 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 CR^5이고;

[0049] R^5는 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕실, 또는 시클로알킬이고;

[0050] R^6은 C_1-C_6 알킬이고;

[0051] R^7은 H, 할로겐, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 알콕실, 또는 -시클로알킬이고; 그리고

[0052] R^8은 H, 할로겐, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 알콕실, 또는 -시클로알킬이다.

[0053] 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체, 이의 약학적 염 및 용매화물 또한 기재되어 있다. 화학식 (I)의 화합물을 사용하는 방법뿐만 아니라 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 기재되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 본 개시내용은 하기 정의 및 실시예를 포함하는 하기 설명을 참조함으로써 더욱 완전하게 이해될 수 있다. 별도 측면의 맥락에서 본 명세서에 기재된 개시된 조성물 및 방법의 특정 특징이 또한 단일 측면으로 조합되어 제공될 수 있다. 간결성을 위해 단일 측면의 맥락에서 기재된 개시된 조성물 및 방법의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0055] 본원에 정의된 치환기를 설명하기 위해 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 치환기가 다음 중 하나 이상으로 치환될 수 있지만 반드시 치환될 필요는 없음을 의미한다: 할로(즉, -F, -Cl, -Br, -I), 시아노, -OH, -C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬, -C_3-C_6 스피로시클로알킬, 3- 내지 7-원 스피로헤테로시클로알킬, 브릿지된 시클로알킬, 브릿지 헤테로시클로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬(예를 들어, $-CF_3$; $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$ 등), -C_1-C_6 알콕시, -C_1-C_6 할로알콕시(예를 들어, $-OCF_3$; $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$ 등), C_1-C_6 알킬티오(예를 들어, $-SCH_3$; $-SCH_2CH_3$ 등), C_1-C_6 알킬아미노(예를 들어, $-CH_2NH_2$; $-CH_2CH_2NH_2$ 등), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)$_2$, -NH(C_1-C_6 알콕시), -C(O)NHC_1-C_6알킬,

-C(O)N(C_1-C_6 알킬)$_2$, -COOH, -C_1-C_6 알킬COOH, -C_3-C_6 시클로알킬COOH, -C(O)NH_2, -C_1-C_6 알킬$CONH_2$, -C_3-C_6 시클로알킬$CONH_2$, -C_1-C_6 알킬CONHC$_1$-C_6 알킬, -C_1-C_6 알킬CON(C_1-C_6 알킬)$_2$, -C(O)C_1-C_6 알킬, -C(O)OC_1-C_6 알킬, -NHCO(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)C(O)(C_1-C_6 알킬), -S(O)C_1-C_6 알킬, -S(O)$_2C_1$-C_6 알킬, 옥소(즉, =O), 6- 내지 12-원 아릴, 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴기. 다른 실시양태에서, "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 치환기가 -C(O)(C_1-C_6 할로알킬), -NHSO$_2$(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)SO$_2$(C_1-C_6 알킬), 또는 -P(O)(C_1-C_6 알킬)$_2$(예를 들어, -P(O)(CH_3)$_2$) 중 하나 이상으로 치환될 수 있지만 반드시 치환될 필요는 없음을 의미한다. 다른 실시양태에서, "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 치환기가 -P(O)(OC_1-$_6$알킬)$_2$기 중 하나 이상으로 치환될 수 있지만 반드시 치환될 필요는 없음을 의미한다. 다른 실시양태에서, "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 치환기가 -C(O)NR'R'' 중 하나 이상으로 치환될 수 있지만 반드시 치환될 필요는 없음을 의미하며, 여기서 R' 및 R''는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다. 다른 실시양태에서, "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 치환기가 -P(O)R' R'' 중 하나 이상으로 치환될 수 있지만 반드시 치환될 필요는 없음을 의미하며, 여기서 R' 및 R''는 이들이 모두 부착된 P 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 상기 선택적인 치환체 각각은 그 자체로 이들 기 중 하나 또는 두 개에 의해 선택적으로 치환된다.

[0056] 본원에서 탄소 원자의 범위(예를 들어, C_1-C_6)가 사용되는 경우 개별 탄소 원자 수뿐만 아니라 모든 범위가 포함된다. 예를 들어, "C_1-C_3"에는 C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_3, C_1, C_2, 및 C_3이 포함된다. 따라서, 예를 들어, "C_1 내지 C_4 알킬" 기는 1 내지 4개의 탄소(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개)를 갖는 모든 알킬기, 즉, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- 및 $(CH_3)_3C$-를 지칭한다. "C_1 내지 C_6 알킬" 기는 1 내지 6개의 탄소(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)를 갖는 모든 알킬기를 지칭한다. "C_0"은 탄소 원자가 존재하지 않음을 의미한다. 따라서, 예를 들어 "C_0-C_3 알킬" 기는 알킬기가 존재하지 않거나, 또는 존재하고 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 의미한다.

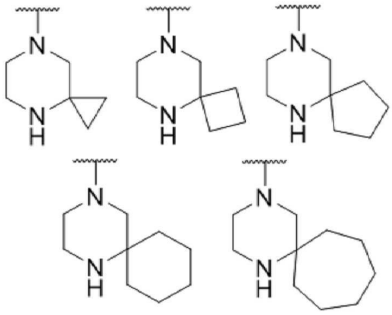
[0057] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 완전히 포화된 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 모이어티는 분지쇄 또는 직쇄일 수 있다. 분지쇄 알킬기의 예에는 이소-프로필, sec-부틸, t-부틸 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 직쇄 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 알킬기는 1 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나타날 때마다 "1 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 지칭하며; 예를 들어, "1 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬기가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 탄소 원자로 구성되어 있을 수 있음을 의미하나, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다). "알킬" 기는 또한 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. "알킬" 기는 또한 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있으며, 즉 선택적으로 치환될 수 있다. 단지 예로서, "C_1-C_5 알킬"은 알킬 사슬에 1 내지 5개의 탄소 원자가 있음을 나타낸다. 즉, 알킬 사슬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸(분지쇄 및 직쇄) 등으로부터 선택된다. 전형적인 알킬 그룹에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 펜틸 및 헥실이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 여러 실시양태에서, "Me"는 메틸(예를 들어, CH_3)이다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같이, "알케닐"은, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 알킬기를 지칭한다. 알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있으며, 즉 선택적으로 치환될 수 있다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, "알키닐"은, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소에 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 알킬기를 지칭한다. 알키닐기는 비치환되거나 치환될 수 있으며, 즉 선택적으로 치환될 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같이, "시클로알킬"은 완전히 포화된(이중 또는 삼중 결합 없음) 단환식 또는 다환식 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 두 개 이상의 고리로 구성된 경우, 고리는 융합 방식으로 결합되어 있을 수 있다. 시클로알킬기는 3 내지 12개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 예를 들어, C_3-C_6 시클로알킬기는 고리에 3 내지 6개의 탄소 원자가 있음을 나타낸다. 즉, 고리는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실기이다. 시클로알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있으며, 즉 선택적으로 치환될 수 있다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "스피로시클로알킬 고리"는 하나의 탄소 원자를 다른 환형 고리와 공유하는 시클로알킬 고리를 지칭한다. 예를 들어, 3-원 내지 7-원 스피로시클로알킬 고리는 다른 환형 고리와 공통으로 단일 탄소 원자를 공유하는 시클로알킬 고리에 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 원자가 있음을 나타낸다. 예로서, 피페리딘 고리에 부착된 예시적인 3- 내지 7-원 스피로시클로알킬기가 아래에 제시되어 있다:



[0062] .

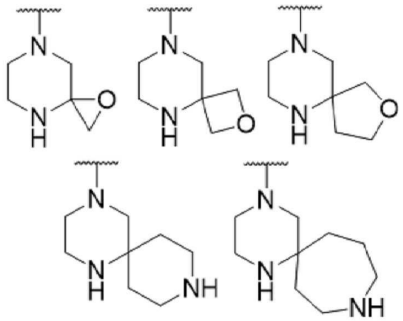
[0063] 본원에 사용된 바와 같이, "아릴"은 모든 고리 전체에 걸쳐 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 갖는 탄소환식(모든 탄소) 단환식 또는 다환식 방향족 고리 시스템(2개의 탄소환식 고리가 화학 결합을 공유하는 융합 고리 시스템을 포함)을 지칭한다. 아릴기의 탄소 원자의 수는 다를 수 있다. 예를 들어, 아릴기는 C_6-C_{14} 아릴기, C_6-C_{10} 아릴기, 또는 C_6 아릴기일 수 있다. 아릴기의 예는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자, 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하나 이에 국한되지 않는 탄소 이외의 원소를 함유하는 단환식 또는 다환식 방향족 고리 시스템(완전히 비편재화된 파이 전자계를 갖는 고리 시스템)을 지칭한다. 헤테로아릴기의 고리(들) 내의 원자의 수는 다를 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴기는 고리(들) 내에 4 내지 14개의 원자, 고리(들) 내에 5 내지 10개의 원자 또는 고리(들) 내에 5 내지 6개의 원자를 함유할 수 있다. 또한, 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 아릴 고리와 적어도 하나의 헤테로아릴 고리, 또는 적어도 2개의 헤테로아릴 고리와 같은 2개의 고리가 적어도 하나의 화학 결합을 공유하는 융합 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 퓨린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트리아진을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 헤테로아릴 고리는 또한 브릿지 헤드 질소 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피리딘 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘이며 이에 국한되지 않는다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

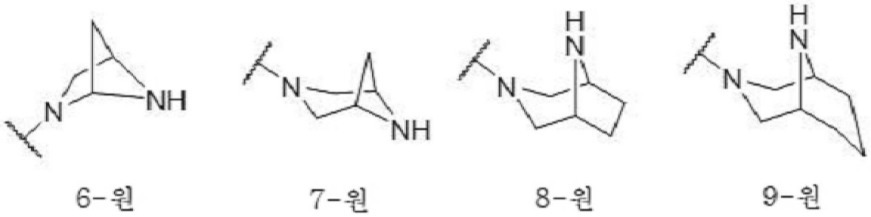
[0065] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로시클로알킬"은 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 최대 18-원의 단환식, 이환식 및 삼환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 탄소 원자는 1 내지 5개의 헤테로원자와 함께 상기 고리 시스템을 구성한다. 헤테로시클로알킬은 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템이 모든 고리 전체에 걸쳐 발생하지 않는 방식으로 위치된 하나 이상의 불포화 결합을 선택적으로 함유할 수 있다. 헤테로원자(들)는 산소, 황 및 질소를 포함하지만 이에 국한되지 않는 탄소 이외의 원소이다. 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오카르보닐 작용기를 추가로 함유할 수 있어서, 정의는 옥소-시스템 및 티오-시스템 예컨대 락탐, 락톤, 시클릭 이미드, 시클릭 티오이미드 및 시클릭 카르바메이트를 포함한다. 두 개 이상의 고리로 구성된 경우, 고리는 융합 방식으로 결합되어 있을 수 있다. 추가적으로, 헤테로시클로알킬 내의 임의의 질소는 4차화될 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 이러한 "헤테로시클로알킬" 기의 예는 1,3-다이옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,2-디옥솔란, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라히드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 히단토인, 디히드로우라실, 트리옥산, 헥사히드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 *N*-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라히드로피란, 4H-피란, 테트라히드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린술폭사이드, 티아모르폴린 술폰 및 이들의 벤조-융합 유사체(예를 들어, 벤즈

이미다졸리디논, 테트라히드로퀴놀린, 3,4-메틸렌디옥시페닐)를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "스피로헤테로시클로알킬 고리"는 하나의 탄소 원자를 다른 환형 고리와 공유하는 헤테로시클로알킬 고리를 지칭한다. 예를 들어, 3- 내지 7-원 스피로헤테로시클로알킬 고리는 헤테로시클로알킬 고리에 3, 4, 5, 6 또는 7개의 원자가 있고 해당 헤테로시클로알킬 고리의 탄소 원자 중 하나만 다른 환형 고리의 구성원임을 나타낸다. 예로서, 피페리딘 고리에 부착된 예시적인 3- 내지 7-원 스피로헤테로시클로알킬 기가 아래에 제시되어 있다:

[0067] 

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "브릿지된 이환식 고리"는 적어도 3개 이상의 원자를 공유하는 2개의 결합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 포함하는 고리 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 6- 내지 9-원 브릿지된 이환식 고리는 브릿지된 이환식 고리에 6, 7, 8 또는 9개의 원자가 있음을 나타낸다. 예로서, 예시적인 6-내지 9-원 브릿지된 이환식 고리가 아래에 제시되어 있다:

[0069] 

[0070] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.

[0071] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "히드록시"는 -OH 기를 지칭한다.

[0072] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로겐 원자" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.

[0073] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 그것이 투여되는 유기체에 상당한 자극을 일으키지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 없애지 않는 화합물의 염을 지칭한다. 여러 실시양태에서, 염은 화합물의 산 부가 염이다. 약학적 염은 화합물을 할화수소산 (예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산과 같은 무기산과 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 약학적 염은 또한 화합물을 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 설폰산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 트리플루오로아세트산 또는 나프탈렌설폰산과 같은 유기산과 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 약학적 염은 또한 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄염, 나트륨 또는 칼륨염과 같은 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘염과 같은 알칼리토금속염, 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C_1-C_7 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌다이아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써 얻을 수 있다.

[0074] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확하게 표시되지 않는 경우, 각각의 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열 또는 이의 혼합물일 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수, 거울상이성질체적으로 풍부, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체적으로 순수, 부분입체이성질체적으로 풍부, 또는 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 또한, E 또는 Z로서 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성하는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z 이들의 혼합물일 수 있는 것으로 이해된다. 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 모든 가능한 부분입체이성질체 또한 구상되는 것으로 이해된다. 본원에 기재된 임의의 화합물에서 모든 호변이성질체가 구상되는 것으로 이해된다. 또한, 본원에 기재된 임의의 화

합물에서 포함된 원자의 모든 동위원소가 구상되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 수소의 임의의 경우에는 수소-1(프로튬), 수소-2(중수소), 수소-3(삼중수소) 또는 기타 동위원소가 포함될 수 있으며; 탄소의 임의의 경우에는 탄소-12, 탄소-13, 탄소-14 또는 기타 동위원소가 포함될 수 있으며; 산소의 임의의 경우에는 산소-16, 산소-17, 산소-18 또는 기타 동위원소가 포함될 수 있으며; 불소의 임의의 경우에는 불소-18, 불소-19, 또는 기타 동위원소 중 하나 이상이 포함될 수 있으며; 황의 임의의 경우에는 황-32, 황-34, 황-35, 황-36 또는 기타 동위원소 중 하나 이상이 포함될 수 있다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "키나제 억제제"는 키나제의 활성을 억제하거나 감소시키는 모든 화합물, 분자 또는 조성물을 의미한다. 억제는 예를 들어 키나제의 인산화를 차단하거나(예를 들어, 인산화 엔티티인 아데노신 삼인산(ATP)과 경쟁), 활성 부위 외부의 부위에 결합하여 구조적 변화로 활성에 영향을 미치거나, 키나제가 세포 안정성에 의존하는 분자 샤페론 시스템에 대한 접근을 저해하여 유비퀴틴화 및 분해를 유도함으로써 달성할 수 있다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같이 "대상체", "숙주", "환자" 및 "개인"은 상호교환적으로 사용되고 일반적인 의미를 가지며, FGFR 단백질을 가진 유기체를 지칭해야 한다. 여기에는 포유류, 예를 들어 인간, 비인간 영장류, 유제류, 개, 고양이, 말, 마우스, 래트 등이 포함된다. 용어 "포유류"에는 인간과 비인간 포유류가 모두 포함된다.

[0077] 용어 "샘플" 또는 "생물학적 샘플"은 일반적인 의미를 가지며, 또한 유기체에서 얻은 다양한 샘플 유형을 포함하며 영상, 진단, 예후 또는 모니터링 검사에 사용할 수 있다. 용어에는 혈액 및 생물학적 기원의 기타 액체 샘플, 생검 표본 또는 조직 배양과 같은 고체 조직 샘플 또는 이에서 유래한 세포 및 이의 자손이 포함된다. 용어에는 시약 처리, 용해 또는 특정 성분에 대한 농축과 같이 입수 후 임의의 방식으로 조작된 샘플이 포함된다. 용어에는 임상 샘플이 포함되며 또한 세포 배양의 세포, 세포 상층액, 세포 용해물, 혈청, 혈장, 생물학적 유체 및 조직 샘플이 포함된다.

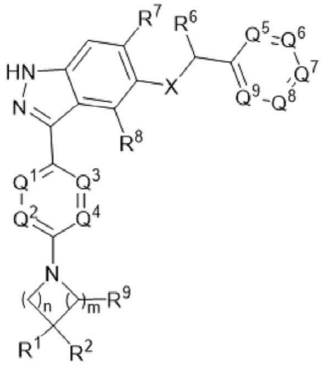
[0078] 용어 "치료", "치료하는", "치료하다" 등은 일반적인 의미를 가지며, 일반적으로 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭하는 것 또한 본원에 포함되어야 한다. 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 점에서 예방적일 수 있고/있거나 질환 및/또는 질환에 기인하는 부작용에 대한 부분적 또는 완전한 안정화 또는 치유의 관점에서 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 "치료"는 일반적인 의미를 가지며, 또한 포유동물, 특히 인간의 질환 치료를 포함하며 다음을 포함한다: (a) 질환 또는 증상에 걸리기 쉽지만 아직 진단을 받지 않은 대상체에서 질환 또는 증상의 발생을 예방하는 것; (b) 질환 증상을 억제하는 것, 예를 들어 질환의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환 증상을 완화시키는 것, 예를 들어 질환 또는 증상의 퇴행을 일으키는 것.

[0079] 용어 "암", "신생물" 및 "종양"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 일반적인 의미를 가지며, 상대적으로 자율적인 성장을 나타내어 세포 증식 제어의 현저한 상실로 특성화되는 비정상적인 성장 표현형을 나타내는 세포를 지칭한다. 일반적으로, 본 출원에서 검출 또는 치료를 위한 관심 세포에는 전구체, 전암성(예를 들어, 양성), 악성, 전이 전(pre-metastatic), 전이성 및 비전이성 세포가 포함된다. 본원에 사용된 바와 같이, "FGFR 관련 암"은 돌연변이 FGFR 키나제의 활성 증가, 예를 들어 FGFR의 지속적인 활성화와 관련된 암을 의미한다.

[0080] 용어 "대조군"은 일반적인 의미를 가지며 또한 검사, 처리, 특성화, 분석 등을 하는 샘플과의 비교에 사용되는 샘플 또는 표준을 포함해야 한다. 여러 실시양태에서, 대조군은 건강한 환자로부터 얻은 샘플 또는 종양 진단을 받은 환자로부터 얻은 비종양 조직 샘플이다. 여러 실시양태에서, 대조군은 과거 대조군, 표준 참조 값 또는 값의 범위이다. 여러 실시양태에서, 대조군은 야생형 FGFR 배열 또는 시나리오와 비교된다.

[0081] 본 명세서에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절하게 복수로부터 단수로 그리고/또는 단수로부터 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 순열은 명확성을 위해 본원에서 명시적으로 제시될 수 있다. 부정관사 “a” 또는 “an”은 복수형을 배제하지 않는다. 특정 조치가 서로 다른 종속항에 언급되어 있다는 단순한 사실만으로는 이러한 조치의 조합이 유리하게 사용될 수 없다는 것을 의미하지 않는다. 청구범위의 임의의 참조 기호는 범주를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.

[0082] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물:

[0083]  (I),

[0084] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0085] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^9는 H이다.

[0086] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^9는 C_1-C_3 알킬, 예를 들어 C_3 알킬,C_2 알킬, C_1 알킬, 메틸,에틸,프로필 등이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^9는 메틸이다.

[0088] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 X는 O, S, 또는 NR이고, 여기서 R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0089] 일부 실시양태에서, X는 O이다.

[0090] 다른 실시양태에서, X는 S이다.

[0091] 일부 실시양태에서, X는 NR이다.

[0092] 일부 실시양태에서, R은 H이다.

[0093] 다른 실시양태에서, R은 C_1-C_3 알킬, 예를 들어 C_3 알킬, C_2 알킬, C_1 알킬, 메틸, 에틸, 프로필 등이다.

[0094] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 n은 1 또는 2이다.

[0095] 일부 실시양태에서, n은 1이다.

[0096] 일부 실시양태에서, n은 2이다.

[0097] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 m은 1 또는 2이다.

[0098] 일부 실시양태에서, m은 1이다.

[0099] 일부 실시양태에서, m은 2이다.

[0100] 일부 실시예에서, n은 1이고 m은 1이다.

[0101] 일부 실시예에서, n은 1이고 m은 2이다.

[0102] 일부 실시예에서, n은 2이고 m은 1이다.

[0103] 일부 실시예에서, n은 2이고 m은 2이다.

[0104] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_3-C_5 시클로알킬, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)OR^3$, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

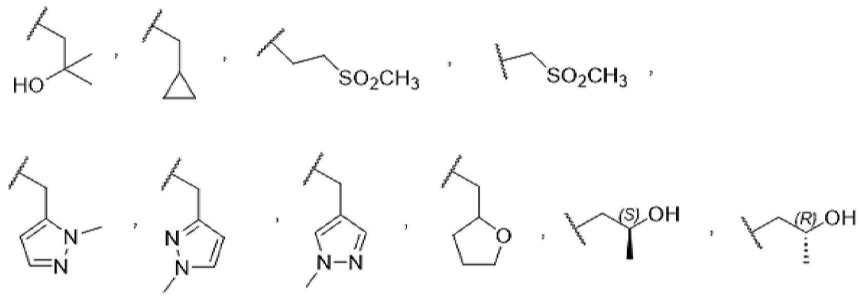
[0105] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0106] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

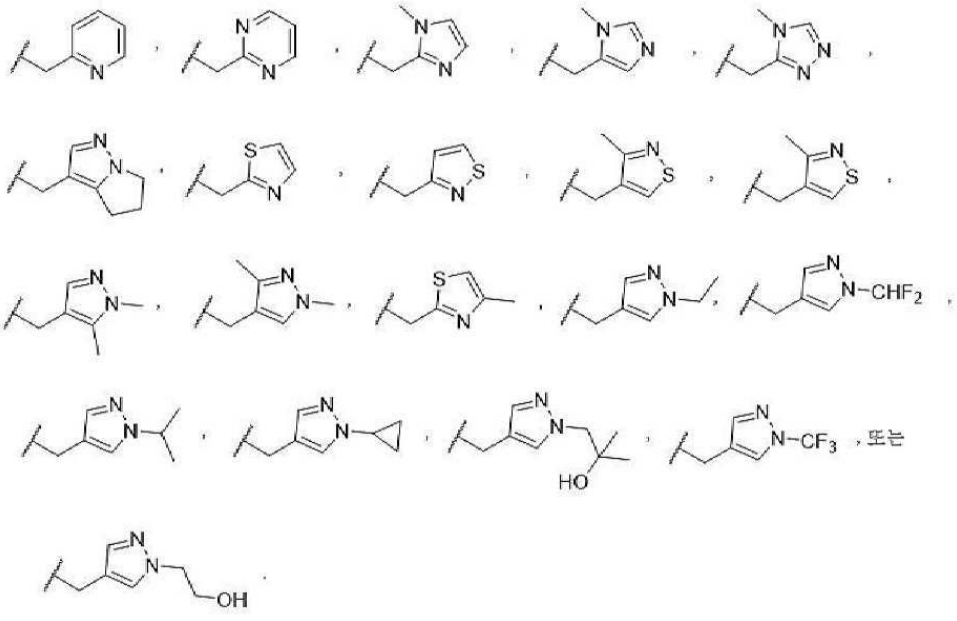
[0107] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 H이다.

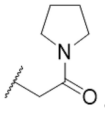
[0108] 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_5 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_5 알킬, 선택적으로 치환된 C_6 알킬, 선택적으로 치환된 메틸, 선택적으로 치환된 에틸, 선택적으로 치환된 n-프로필, 선택적으로 치환된 이소프로필, 선택적으로 치환된 n-부틸, 선택적으로 치환된 이소부틸, 선택적으로 치환된 sec-부틸, 선택적으로 치환된 펜타닐, 선택적으로 치환된 헥사닐 등이다.

[0109] 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 일부 실시양태에서, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬은 $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_3$,

[0110] 

[0111] 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 일부 실시양태에서, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬은

[0112] 

[0113] 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 일부 실시양태에서, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬은  이다.

[0114] 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬,

C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜타닐, 헥사닐 등이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 메틸이다.

[0116] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 이소프로필이다.

[0117] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 이소부틸이다.

[0118] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 *sec*-부틸이다.

[0119] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 *n*-프로필이다.

[0120] 일부 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물에서 R^1은 시아노로 치환된 메틸, 즉 $-CH_2CN$이다.

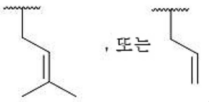
[0121] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 히드록실로 치환된 메틸, 즉 $-CH_2OH$이다.

[0122] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 에틸이다.

[0123] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_5 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_3 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2 알케닐, 선택적으로 치환된 C_3 알케닐, 선택적으로 치환된 C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_5 알케닐, 선택적으로 치환된 C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 에테닐, 선택적으로 치환된 n-프로페닐, 선택적으로 치환된 이소프로페닐, 선택적으로 치환된 n-부테닐, 선택적으로 치환된 이소부테닐, 선택적으로 치환된 sec-부테닐, 선택적으로 치환된 펜테닐, 선택적으로 치환된 헥세닐 등이다.

[0124] 일부 실시양태에서, R^1은 비치환된 C_2-C_6 알케닐이다.

[0125] 일부 실시양태에서, R^1은 치환된 C_2-C_6 알케닐이다.

[0126] 일부 실시양태에서, R^1은 

이다.

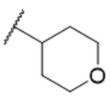
[0127] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 C_3-C_5 시클로알킬, 예를 들어, C_3 시클로알킬, C_4 시클로알킬, C_5 시클로알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 등이다.

[0128] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 시클로부틸이다.

[0129] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이다.

[0130] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 치환된 헤테로시클로알킬이다.

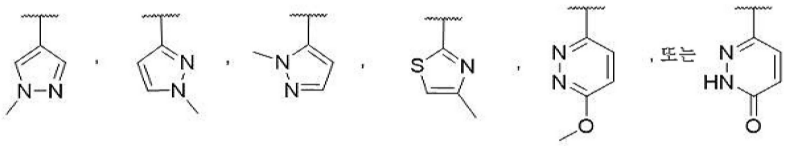
[0131] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 비치환된 헤테로시클로알킬이다.

[0132] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 
이다.

[0133] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

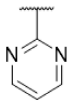
[0134] 일부 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물에서 R^1은 치환된 헤테로아릴이다.

[0135] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은

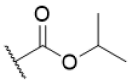


[0136] 이다.

[0137] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 비치환된 헤테로아릴이다.

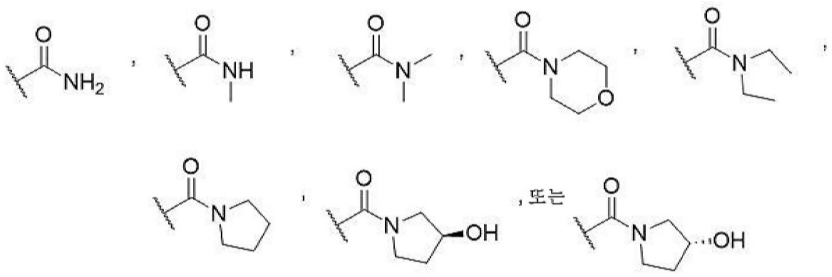
[0138] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은  이다.

[0139] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 $-C(O)OR^3$이다.

[0140] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은  이다.

[0141] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은 $-C(O)NR^3R^4$이다.

[0142] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1은



[0143] 이다.

[0144] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^2는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-NR^3R^4$, $-OR^{4a}$, $-P(O)R^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^3$, 또는 $-C(O)NR^3R^4$이다.

[0145] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^2는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-NR^3R^4$, 또는 $-OR^{4a}$이다.

[0146] 일부 실시양태에서, R^2는 H이다.

[0147] 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_5 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_5 알킬, 선택적으로 치환된 C_6 알킬, 선택적으로 치환된 메틸, 선택적으로 치환된 에틸, 선택적으로 치환된 n-프로필, 선택적으로 치환된 이소프로필, 선택적으로 치환된 n-부틸, 선택적으로 치환된 이소부틸, 선택적으로 치환된 sec-부틸, 선택적으로 치환된 펜타닐, 선택적으로 치환된 헥사닐 등이다.

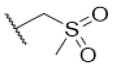
[0148] 일부 실시양태에서, R^2는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0149] 일부 실시양태에서, R^2는 CH_3이다.

[0150] 일부 실시양태에서, R^2는 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0151] 일부 실시양태에서, R^2는 $-NHSO_2(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬)$SO_2(C_1-C_6$ 알킬), 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬)$_2$, 또는 $-P(O)(C_1-C_6$ 알킬)$_2$로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0152] 일부 실시양태에서, R^2는 $-SO_2(C_1-C_6$ 알킬)로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0153] 일부 실시양태에서, R^2는  이다.

[0154] 일부 실시양태에서, R^2는 $-NH_2$, 예를 들어, $-CH_2NH_2$로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

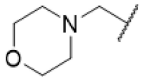
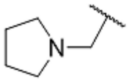
[0155] 일부 실시양태에서, R^2는 $-NHSO_2(C_1-C_6$ 알킬), 예를 들어, $NHSO_2(CH_3)$, $NHSO_2(CH_2CH_3)$, $NHSO_2(CH_2CH_2CH_3)$, $NHSO_2(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ 등으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0156] 일부 실시양태에서, R^2는 $-CH_2-NHSO_2(CH_3)$이다.

[0157] 일부 실시양태에서, R^2는 $-N(C_1-C_6$ 알킬)$SO_2(C_1-C_6$ 알킬), 예를 들어, $-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, $-N(CH_3)SO_2(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)SO_2(CH_2\ CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)SO_2(CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)SO_2(CH_2CH_3)$ 등으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0158] 일부 실시양태에서, R^2는 $-CH_2-N(CH_3)SO_2(CH_3)$이다.

[0159] 일부 실시양태에서, R^2는 5- 내지 6-원 헤테로시클로아킬, 예를 들어 피롤릴, 푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 등으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0160] 일부 실시양태에서, R^2는  , 또는  이다.

[0161] 일부 실시양태에서, R^2는 $-NH(C_1-C_6$ 알킬), 예를 들어, $-NH(C_6$ 알킬), $-NH(C_5$ 알킬), $-NH(C_4$ 알킬), $-NH(C_3$ 알킬), $-NH(C_2$ 알킬), $-NH(C_1$ 알킬), $NH(CH_3)$, $NH(CH_2CH_3)$ 등으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0162] 일부 실시양태에서, R^2는 $-CH_2-NH(CH_3)$ 또는 $-CH_2-NH(CH(CH_3)_2)$이다.

[0163] 일부 실시양태에서, R^2는 $-CH_2-NH(CH_2CH_2OH)$이다.

[0164] 일부 실시양태에서, R^2는 $-N(C_1-C_6$ 알킬)$_2$, 예를 들어, $-N(C_6$ 알킬)$_2$, $-N(C_5$ 알킬)$_2$, $-N(C_4$ 알킬)$_2$, $-N(C_3$ 알킬)$_2$, $-N(C_2$ 알킬)$_2$, $-N(C_1$ 알킬)$_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 등으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0165] 일부 실시양태에서, R^2는 $-CH_2-N(CH_3)_2$이다.

[0166] 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}은 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬이거나; 또는 R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0167] 일부 실시양태에서, R^{4b}는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜타닐, 헥사닐 등이다.

[0168] 일부 실시양태에서, R^{4b}는 CH_3이다.

[0169] 일부 실시양태에서, R^{4b}는 $-OC_1-C_6$ 알킬, 예를 들어, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-OC_1-C_5$ 알킬, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-OC_1-C_3$ 알킬, $-OC_1-C_2$ 알킬, $-OC_1$ 알킬, $-OC_2$ 알킬, $-OC_3$ 알킬, $-OC_4$ 알킬, $-OC_5$ 알킬, $-OC_6$ 알킬, 메톡실, 에톡실, n-프로폭실, 이소프로폭실, n-부톡실, 이소부톡실, sec-부톡실 등이다.

[0170] 일부 실시양태에서, R^{4b}는 $-OCH_3$이다.

[0171] 일부 실시양태에서, R^{4c}는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜타닐, 헥사닐 등이다.

[0172] 일부 실시양태에서, R^{4c}는 CH_3이다.

[0173] 일부 실시양태에서, R^{4c} 는 $-OC_1-C_6$ 알킬, 예를 들어, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-OC_1-C_5$ 알킬, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-OC_1-C_3$ 알킬, $-OC_1-C_2$ 알킬, $-OC_1$ 알킬, $-OC_2$ 알킬, $-OC_3$ 알킬, $-OC_4$ 알킬, $-OC_5$ 알킬, $-OC_6$ 알킬, 메톡실, 에톡실, n-프로폭실, 이소프로폭실, n-부톡실, 이소부톡실, sec-부톡실 등이다.

[0174] 일부 실시양태에서, R^{4c}는 $-OCH_3$이다.

[0175] 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)(C_6$ 알킬$)_2$, $-P(O)(C_5$ 알킬$)_2$, $-P(O)(C_4$ 알킬$)_2$, $-P(O)(C_3$ 알킬$)_2$, $-P(O)(C_2$ 알킬$)_2$, $-P(O)(C_1$ 알킬$)_2$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_2CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)(CH_2CH_3)$ 등으로 치환된 C_1-C_6알킬이다.

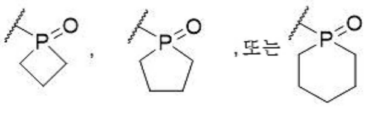
[0176] 일부 실시양태에서, R^2는 $-CH_2-P(O)(CH_3)_2$이다.

[0177] 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)(OC_6$ 알킬$)_2$, $-P(O)(OC_5$ 알킬$)_2$, $-P(O)(OC_4$ 알킬$)_2$, $-P(O)(OC_3$ 알킬$)_2$, $-P(O)(OC_2$ 알킬$)_2$, $-P(O)(OC_1$ 알킬$)_2$, $-P(O)(OCH_3)_2$, $-P(O)(OCH_2CH_3)_2$, $-P(O)(OCH_3)(OCH_2CH_3)$ 등으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0178] 일부 실시양태에서, R^2는 $-CH_2-P(O)(OCH_3)_2$이다.

[0179] 일부 실시양태에서, R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리, 예를 들어, 4-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로시클로알킬, 또는 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0180] 일부 실시양태에서, R^2는 다음으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다:

[0181] 

.

[0182] 일부 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이고, 여기서 R^3은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_3-C_5 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, $C(O)(CH_2)_{2-3}OH$, 또는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$이거나; 또는 R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, F 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0183] 다른 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이고, 여기서 R^3은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_3-C_5 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는 $C(O)CH_2NR^{4d}R^{4e}$이거나; 또는 R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, F 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0184] 일부 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이고, 여기서 R^3은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는 $C(O)CH_2NR^{4d}R^{4e}$이거나; 또는 R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, F 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0185] 일부 실시형태에서, R^3은 H이다.

[0186] 일부 실시양태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜타닐, 헥사닐 등이다.

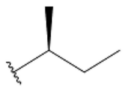
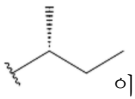
[0187] 일부 실시양태에서, R^3은 CH_3이다.

[0188] 일부 실시형태에서, R^4는 H이다.

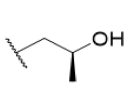
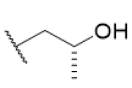
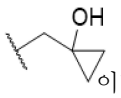
[0189] 일부 실시양태에서, R^4는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_5 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_5 알킬, 선택적으로 치환된 C_6 알킬, 선택적으로 치환된 메틸, 선택적으로 치환된 에틸, 선택적으로 치환된 n-프로필, 선택적으로 치환된 이소프로필, 선택적으로 치환된 n-부틸, 선택적으로 치환된 이소부틸, 선택적으로 치환된 sec-부틸, 선택적으로 치환된 펜타닐, 선택적으로 치환된 헥사닐 등이다.

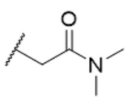
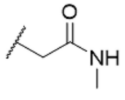
[0190] 일부 실시양태에서, R^4는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0191] 일부 실시양태에서, R^4는 CH_3, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다.

[0192] 다른 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, , 또는 이다.

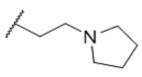
[0193] 일부 실시양태에서, R^4는 치환된 C_1-C_6알킬이다.

[0194] 일부 실시양태에서, R^4는 $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2O$-이소-Pr, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHCH_3OH$, $-CH_2CHOCH_3$, , , 또는 이다.

[0195] 일부 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH_2CN$, , 이다.

[0196] 일부 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_{1-3}P(O)(C_1$-C_6 알킬$)_2$, 예를 들어, $-CH_2P(O)(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2P(O)(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2P(O)(CH_2CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2P(O)(CH_3)(CH_2CH_3)$ 등이다.

[0197] 일부 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_{1-3}P(O)$, 예를 들어, $-CH_2P(O)$, $-CH_2CH_2P(O)$, $-CH_2CH_2P(O)$, $-CH_2CH_2P(O)$ 등이다.

[0198] 일부 실시양태에서, R^4는 이다.

[0199] 일부 실시양태에서, R^4는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_5 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_3 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2 알케닐, 선택적으로 치환된 C_3 알케닐, 선택적으로 치환된 C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_5 알케닐, 선택적으로 치환된 C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 에테닐, 선택적으로 치환된 n-프로페닐, 선택적으로 치환된 이소프로페닐, 선택적으로 치환된 n-부테닐, 선택적으로 치환된 이소부테닐, 선택적으로 치환된 sec-부테닐, 선택적으로 치환된 펜테닐, 선택적으로 치환된 헥세닐 등이다.

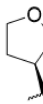
[0200] 일부 실시양태에서, R^4는 비치환된 C_2-C_6 알케닐이다.

[0201] 일부 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[0202] 일부 실시양태에서, R^4 는 C_3-C_5 시클로알킬, 예를들어, 시클로프로필,시클로부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0203] 일부 실시양태에서, R^4는 시클로부틸이다.

[0204] 일부 실시양태에서, R^4는 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 예를 들어, 3-원 헤테로시클로알킬, 4-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로시클로알킬, 6-원 헤테로시클로알킬, 아지리디닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 등이다.

[0205] 일부 실시양태에서, R^4는 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일-1,1-디옥사이드, 테트라히드로푸란-3-일,  또는 이다.

[0206] 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$, 예를 들어, $C(O)NR^{4d}R^{4e}$, $C(O)(CH_2)NR^{4d}R^{4e}$, $C(O)(CH_2)_2NR^{4d}R^{4e}$, 또는 $C(O)(CH_2)_3NR^{4d}R^{4e}$이다.

[0207] 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$이고, 여기서 R^{4d} 및 R^{4e}는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R^{4d} 및 R^{4e}는 이들이 모두 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0208] 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$이고, 여기서 R^{4d} 및 R^{4e}는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0209] 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)CH_2N(C_1$-C_6 알킬$)_2$, 예를 들어 $C(O)CH_2N(C_6$ 알킬$)_2$, $C(O)CH_2N(C_5$ 알킬$)_2$, $C(O)CH_2N(C_4$ 알킬$)_2$, $C(O)CH_2N(C_3$ 알킬$)_2$, $C(O)CH_2N(C_2$ 알킬$)_2$, $C(O)CH_2N(C_1$ 알킬$)_2$, $C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 등이다.

[0210] 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0211] 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$이고, 여기서 R^{4d} 및 R^{4e}은 이들이 모두 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리, 예를 들어, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 등을 형성한다.

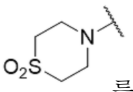
[0212] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, F 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

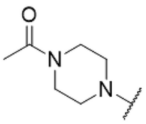
[0213] 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)(CH_2)_{2-3}OH$, 예를 들어, $C(O)CH_2CH_2OH$, 또는 $C(O)CH_2CH_2CH_2OH$이다. 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)CH_2CH_2OH$이다.

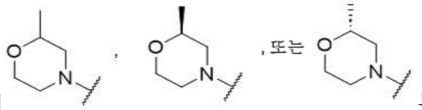
[0214] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 비치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 예를 들어, 3-원 헤테로시클로알킬, 4-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로시클로알킬, 6-원 헤테로시클로알킬, 아지리디닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 등을 형성한다.

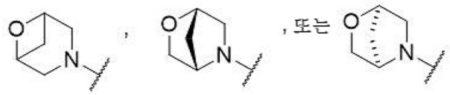
[0215] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 비치환된 피롤리딘-1-일, 아제티딘-1-일 또는 모르폴린-4-일을 형성한다.

[0216] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 예를 들어, 치환된 3-원 헤테로시클로알킬, 치환된 4-원 헤테로시클로알킬, 치환된 5-원 헤테로시클로알킬, 치환된 6-원 헤테로시클로알킬, 치환된 아지리디닐, 치환된 옥시라닐, 치환된 아제티디닐, 치환된 옥세타닐, 치환된 피롤리디닐, 치환된 테트라히드로푸라닐, 치환된 테트라히드로피라닐, 치환된 피페리디닐, 치환된 피페라지닐, 치환된 모르폴리닐 등을 형성한다.

[0217] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 3,3-디메틸-아제티딘-1-일, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 또는 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 또는  를 형성한다.

[0218] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께  를 형성한다.

[0219] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께  를 형성한다.

[0220] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 6- 내지 8-원 브릿지 헤테로시클로알킬 고리 시스템, 예를 들어  를 형성한다.

[0221] 일부 실시양태에서, R^2는 $-OR^{4a}$이고, 여기서 R^{4a}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_5 시클로알킬이다.

[0222] 일부 실시형태에서, R^2는 -OH이다.

[0223] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 H이다.

[0224] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_5 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_5 알킬, 선택적으로 치환된 C_6 알킬, 선택적으로 치환된 메틸, 선택적으로 치환된 에틸, 선택적으로 치환된 n-프로필, 선택적으로 치환된 이소프로필, 선택적으로 치환된 n-부틸, 선택적으로 치환된 이소부틸, 선택적으로 치환된 sec-부틸, 선택적으로 치환된 펜타닐, 선택적으로 치환된 헥사닐 등이다.

[0225] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0226] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 $-CH(CH_3)$이다.

[0227] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

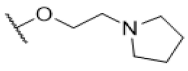
[0228] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 $-CH_2CH_2OH$, 또는 $-CH_2C(CH_3)_2OH$이다.

[0229] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 C_3-C_5 시클로알킬, 예를들어, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0230] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 시클로프로필이다.

[0231] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 시클로부틸이다.

[0232] 일부 실시양태에서, R^{4a}는 시클로펜틸이다.

[0233] 일부 실시양태에서, R^2는  이다.

[0234] 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$이고, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0235] 일부 실시양태에서, R^{4b}는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜타닐, 헥사닐 등이다.

[0236] 일부 실시양태에서, R^{4b}는 CH_3이다.

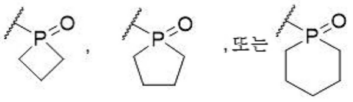
[0237] 일부 실시양태에서, R^{4c} 는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜타닐, 헥사닐 등이다.

[0238] 일부 실시양태에서, R^{4c}는 CH_3이다.

[0239] 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)(CH_3)_2$이다.

[0240] 일부 실시양태에서, R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리, 예를 들어, 4-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로시클로알킬, 또는 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0241] 일부 실시양태에서, R^2는:

[0242] 

.

[0243] 일부 실시양태에서, R^2는 $-SO_2R^3$, 예를 들어, $-SO_2H$, 또는 $-SO_2C_1$-C_6 알킬, 예를 들어, $-SO_2C_6$ 알킬, $-SO_2C_5$ 알킬, $-SO_2C_4$ 알킬, $-SO_2C_3$ 알킬, $-SO_2C_2$ 알킬, $-SO_2C_1$ 알킬, 또는 $-SO_2CH_3$이다.

[0244] 일부 실시양태에서, R^2는 $-C(O)NR^3R^4$, 예를 들어, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 알킬), $-C(O)N(C_1$-C_6 알킬)(C_1-C_6 알킬), $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 등이다.

[0245] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물의 R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 5-원 시클로알킬 고리, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸을 형성한다.

[0246] 일부 실시양태에서,화학식 (I)의 화합물의 R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0247] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 시클로부틸 고리를 형성한다.

[0248] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 시클로펜틸 고리를 형성한다.

[0249] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0250] 일부 실시양태에서, Q^1은 N이고, Q^2, Q^3 및 Q^4는 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0251] 일부 실시양태에서, Q^2는 N이고, Q^1, Q^3 및 Q^4는 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0252] 일부 실시양태에서, Q^3은 N이고, Q^1, Q^2 및 Q^4는 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0253] 일부 실시양태에서, Q^4는 N이고, Q^1, Q^2 및 Q^3은 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0254] 다른 실시양태에서, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 중 두 개는 N이고 나머지는 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0255] 일부 실시양태에서, Q^1 및 Q^2는 각각 N이고, Q^3 및 Q^4는 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0256] 일부 실시양태에서, Q^1 및 Q^3은 각각 N이고, Q^2 및 Q^4는 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0257] 일부 실시양태에서, Q^1 및 Q^4는 각각 N이고, Q^2 및 Q^3은 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0258] 일부 실시양태에서, Q^2 및 Q^3은 각각 N이고, Q^1 및 Q^4는 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0259] 일부 실시양태에서, Q^2 및 Q^4는 각각 N이고, Q^1 및 Q^3은 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0260] 일부 실시양태에서, Q^3 및 Q^4는 각각 N이고, Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 CR^{5a}이다.

[0261] 화학식 (I)의 화합물의 일부 측면에서, 각각의 R^{5a}는 독립적으로 H, 할로겐, -CN, $-S(O)_2C_1$-C_3 알킬, OCF_3, OC_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0262] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{5a}는 H이다.

[0263] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{5a}는 할로겐, 즉 -F, -Cl, -Br 또는 -I이다.

[0264] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{5a}는 -F이다.

[0265] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{5a}는 -CN이다.

[0266] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{5a}는 $-SO_2C_1$-C_3 알킬, 예를 들어, $-SO_2C_1$ 알킬, $-SO_2C_2$ 알킬, $-SO_2C_3$ 알킬, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$ 등이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{5a}는 $-SO_2CH_3$이다.

[0267] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 OCF_3이다.

[0268] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{5a}는 OC_1-C_3 알킬, 예를 들어, OC_1-C_3 알킬, OC_1-C_2 알킬, OC_1 알킬, OC_2 알킬, OC_3 알킬, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -O프로필 등이다. 일부 실시양태에서 적어도 하나의 R^{5a}는 $-OCH_3$이다.

[0269] 일부 실시양태에서 적어도 하나의 R^{5a}는 C_1-C_3 알킬, 예를 들어, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -프로필 등이다. 일부 실시양태에서 적어도 하나의 R^{5a}는 $-CH_3$이다.

[0270] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 Q^5, Q^6, Q^7, Q^8 및 Q^9는 각각 독립적으로 N 또는 CR^5이고, 여기서 Q^5, Q^6, Q^7, Q^8 및 Q^9 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0271] 일부 실시양태에서, Q^5, Q^6, Q^7, Q^8 또는 Q^9 중 하나는 N이고, 나머지는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0272] 일부 실시양태에서, Q^5는 N이고 Q^6, Q^7, Q^8 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0273] 일부 실시양태에서, Q^6은 N이고 Q^5, Q^7, Q^8 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0274] 일부 실시양태에서, Q^7은 N이고 Q^5, Q^6, Q^8 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0275] 일부 실시양태에서, Q^8은 N이고 Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0276] 일부 실시양태에서, Q^9는 N이고 Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8은 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0277] 다른 실시양태에서, Q^5, Q^6, Q^7, Q^8 또는 Q^9 중 두 개는 N이고, 나머지는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0278] 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^6은 각각 N이고, Q^7, Q^8 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0279] 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^7은 각각 N이고, Q^6, Q^8 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0280] 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^8은 각각 N이고, Q^6, Q^7 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0281] 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 N이고, Q^6, Q^7 및 Q^8은 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0282] 일부 실시양태에서, Q^6 및 Q^7은 각각 N이고, Q^5, Q^8 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0283] 일부 실시양태에서, Q^6 및 Q^8은 각각 N이고, Q^5, Q^7 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0284] 일부 실시양태에서, Q^6 및 Q^9는 각각 N이고, Q^5, Q^7 및 Q^8은 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0285] 일부 실시양태에서, Q^7 및 Q^8은 각각 N이고, Q^5, Q^6 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0286] 일부 실시양태에서, Q^7 및 Q^9는 각각 N이고, Q^5, Q^6 및 Q^8은 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0287] 일부 실시양태에서, Q^8 및 Q^9는 각각 N이고, Q^5, Q^6 및 Q^7은 각각 독립적으로 CR^5이다.

[0288] 본 개시내용의 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕실 또는 시클로알킬이다.

[0289] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5는 H이다.

[0290] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5는 할로겐,예컨대 -F, -Cl, -Br 또는 -I이다.

[0291] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5는 -Cl이다.

[0292] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5는 C_1-C_3 알킬, 예를 들어, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -프로필 등이다.

[0293] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5는 $-CH_3$이다.

[0294] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5는 C_1-C_3 알콕실, 예를 들어, C_1-C_3 알콕실, C_1-C_2 알콕실, C_1 알콕실, C_2 알콕실, C_3 알콕실, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -프로폭실 등이다.

[0295] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5는 $-OCH_3$이다.

[0296] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5는 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸 등이다.

[0297] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 두 개의 R^5는 할로겐이고 나머지 R^5는 H이다.

[0298] 화학식 (I)의 화합물의 다른 실시양태에서, 두 개의 R^5는-Cl이고 나머지 R^5는 H이다.

[0299] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 독립적으로 할로겐이고; Q^6 및 Q^8은 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 H이고; Q^7은 N이다.

[0300] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5, Q^8, 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 독립적으로 할로겐이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고; Q^7은 N이다.

[0301] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 -Cl이고; Q^6 및 Q^8은 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고; Q^7은 N이다.

[0302] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 -Cl이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고; Q^8은 CR^5이고, 여기서 R^5는 -F이고; Q^7은 N이다.

[0303] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 독립적으로 할로겐이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고, Q^8은 CR^5이고, 여기서 R^5는 C_1-C_3 알킬이고; Q^7은 N이다.

[0304] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 -Cl이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고, Q^8은 CR^5이고, 여기서 R^5는 $-CH_3$이고; Q^7은 N이다.

[0305] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 할로겐이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고, Q^8은 N이고; Q^7은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이다.

[0306] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 -Cl이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고, Q^8은 N이고; Q^7은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이다.

[0307] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 독립적으로 할로겐이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고, Q^8은 N이고; Q^7은 N이다.

[0308] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 -Cl이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고, Q^8은 N이고; Q^7은 N이다.

[0309] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_3 알킬이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고, Q^8은 N이고; Q^7은 N이다.

[0310] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^5 및 Q^9는 각각 독립적으로 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 $-CH_3$이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고, Q^8은 N이고; Q^7은 N이다.

[0311] 본 개시내용의 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^6은 is C_1-C_6 알킬, 예를 들어, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜타닐, 헥사닐 등이다.

[0312] 본 개시내용의 화합물의 일부 실시양태에서, R^6은 $-CH_3$이다.

[0313] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^7은 H, 할로겐, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 알콕실, 또는 -시클로알킬이다.

[0314] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^7은 H이다.

[0315] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^7은 할로겐, 예를 들어 -F, -Cl, -Br 또는 -I이다.

[0316] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^7은 -F이다.

[0317] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^7은 -Cl이다.

[0318] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^7은 $-C_1$-C_6알킬, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜타닐, 헥사닐 등이다.

[0319] 일부 실시양태에서, R^7은 $-CH_3$이다.

[0320] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^7은 $-C_1$-C_6 알콕실, 예를 들어, $-C_1$-C_6 알콕실, $-C_1$-C_5 알콕실, $-C_1$-C_4 알콕실, $-C_1$-C_3 알콕실, $-C_1$-C_2 알콕실, $-C_1$ 알콕실, $-C_2$ 알콕실, $-C_3$ 알콕실, $-C_4$ 알콕실, $-C_5$ 알콕실, $-C_6$ 알콕실, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -프로폭실 등이다.

[0321] 일부 실시양태에서, R^7은 $-OCH_3$이다.

[0322] 일부 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물에서 R^7은 -시클로알킬, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸 등이다.

[0323] 일부 측면에서, R^8은 H, 할로겐, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 알콕실 또는 -시클로알킬이다.

[0324] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^8은 H이다.

[0325] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^8은 할로겐, 예를 들어 -F, -Cl, -Br 또는 -I이다.

[0326] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^8은 -F이다.

[0327] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^8은 $-C_1$-C_6알킬, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜타닐, 헥사닐 등이다.

[0328] 일부 실시양태에서, R^8은 $-CH_3$이다.

[0329] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^8은 $-C_1$-C_6 알콕실, 예를 들어, $-C_1$-C_6 알콕실, $-C_1$-C_5 알콕실, $-C_1$-C_4 알콕실, $-C_1$-C_3 알콕실, $-C_1$-C_2 알콕실, $-C_1$ 알콕실, $-C_2$ 알콕실, $-C_3$ 알콕실, $-C_4$ 알콕실, $-C_5$ 알콕실, $-C_6$ 알콕실, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -프로폭실 등이다.

[0330] 일부 실시양태에서, R^8은 $-OCH_3$이다.

[0331] 일부 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물에서 R^8은 -시클로알킬, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸 등이다.

[0332] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 -F이고 R^8은 H이다.

[0333] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은-Cl이고 R^8은 H이다.

[0334] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 $-CH_3$이고 R^8은 H이다.

[0335] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 $-OCH_3$이고 R^8은 H이다.

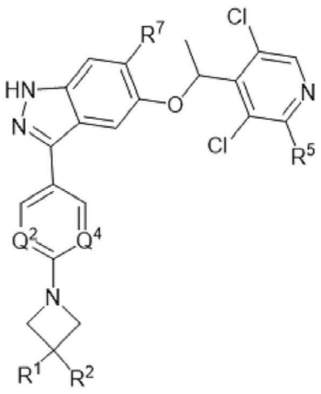
[0336] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 -H이고 R^8은 -F이다.

[0337] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 -H이고 R^8은 -Cl이다.

[0338] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 -H이고 R^8은 $-CH_3$이다.

[0339] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 -H이고 R^8은 OCH_3이다.

[0340] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (IA)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물:



[0341] (IA),

[0342] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0343] Q^2 및 Q^4는 각각 N이거나, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 나머지는 CR^{5a}이고;

[0344] R^{5a}는 H, F, $-SO_2CH_3$ 또는 -CN이고;

[0345] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0346] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고,

[0347] R^1 및 R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0348] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

[0349] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

[0350] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

[0351] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

[0352] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

[0353] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^2 및 Q^4는 각각 N이다.

[0354] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 다른 하나는 CR^{5a}이다.

[0355] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 다른 하나는 CR^{5a}이고, R^{5a}는 H 또는 F이다.

[0356] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 다른 하나는 CR^{5a}이고, R^{5a}는 H이다.

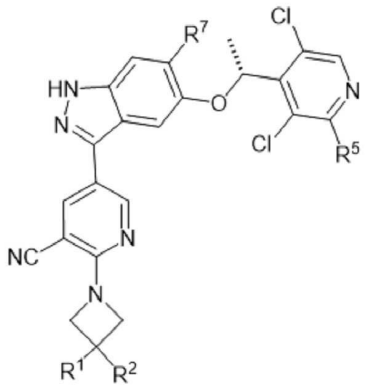
[0357] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 다른 하나는 CR^{5a}이고, R^{5a}는 F이다.

[0358] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 다른 하나는 CR^{5a}이고, R^{5a}는 CN 또는 SO_2CH_3이다.

[0359] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 다른 하나는 CR^{5a}이고, R^{5a}는 CN이다.

[0360] 화학식 (IA)의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 다른 하나는 CR^{5a}이고, R^{5a}는 SO_2CH_3이다.

[0361] 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-1-1)의 화합물:



[0362] (IA-1-1),

[0363] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0364] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0365] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고; 그리고

[0366] R^1 및 R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0367] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

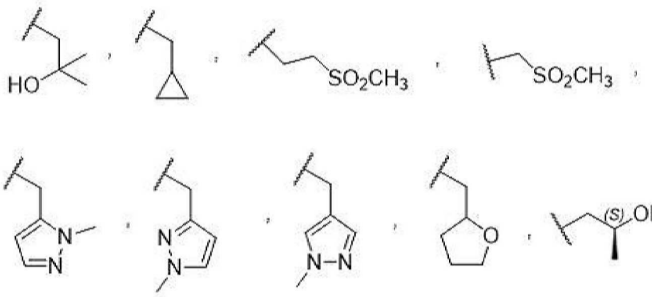
[0368] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

[0369] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

[0370] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

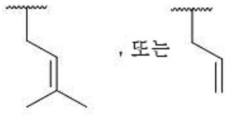
[0371] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

[0372] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_3$,



[0373] 이다.

[0374] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 예를 들어,



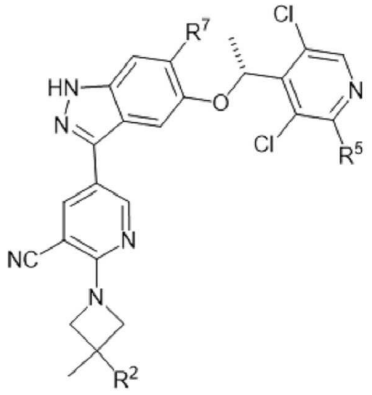
이다.

[0375] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 C_3-C_6 시클로알킬, 예를 들어, 시클로부틸이다.

[0376] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 H이다.

[0377] 화학식 (IA-1-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6알킬, $-NR^3R^4$, 또는 $-OR^{4a}$이다.

[0378] 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-1)의 화합물:



[0379] (IA-1),

[0380] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0381] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0382] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고; 그리고

[0383] R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0384] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

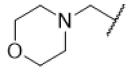
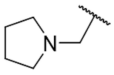
[0385] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

[0386] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

[0387] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

[0388] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

[0389] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

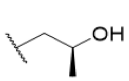
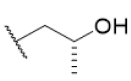
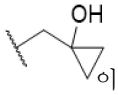
[0390] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 CH_3, $-CH_2-NHSO_2(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, , , $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH(-CH(CH_3)_2)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2-P(O)(CH_3)_2$이다.

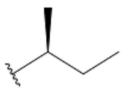
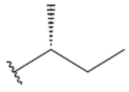
[0391] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이고, 여기서 R^3 및 R^4는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0392] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 H이다.

[0393] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 CH_3이다.

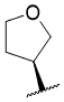
[0394] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 H이다.

[0395] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)$, $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHOCH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, , , 이다.

[0396] 화학식 (IA-1)의 화합물의 다른 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, , 또는 이다.

[0397] 일부 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[0398] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 시클로프로필,시클로부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0399] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일-1,1-디옥사이드, 테트라히드로푸란-3-일,  또는 이다.

[0400] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0401] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

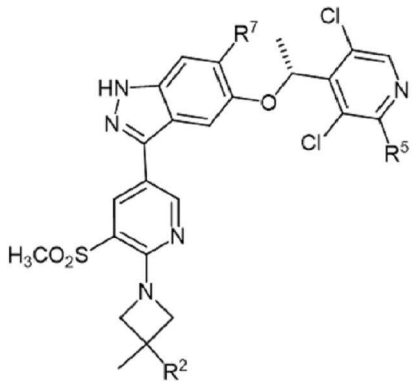
[0402] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 3,3-디메틸-아제티딘-1-일, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 또는 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일을 형성한다.

[0403] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$이고, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0404] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-OR^{4a}$이고, 여기서 R^{4a}는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0405] 화학식 (IA-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{4a}는 $-CH(CH_3)$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이다.

[0406] 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-2)의 화합물:



[0407] (IA-2),

[0408] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0409] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0410] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고; 그리고

[0411] R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0412] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

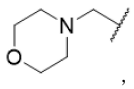
[0413] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

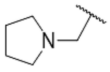
[0414] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

[0415] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

[0416] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

[0417] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0418] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 CH_3, $-CH_2-NHSO_2(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, ,

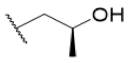
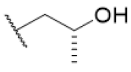
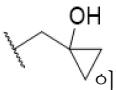
, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH(-CH(CH_3)_2)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2-P(O)(CH_3)_2$이다.

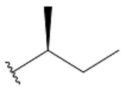
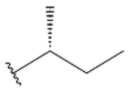
[0419] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이고, 여기서 R^3 및 R^4는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0420] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 H이다.

[0421] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 CH_3이다.

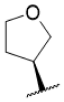
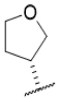
[0422] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 H이다.

[0423] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)$, $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHOCH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, , , 이다.

[0424] 화학식 (IA-2)의 화합물의 다른 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, , 또는 이다.

[0425] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[0426] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 시클로프로필,시클로부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0427] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일-1,1-디옥사이드, 테트라히드로푸란-3-일,  또는 이다.

[0428] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0429] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

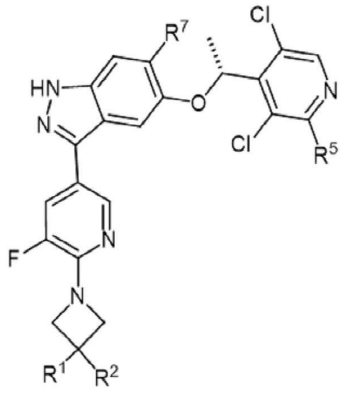
[0430] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 3,3-디메틸-아제티딘-1-일, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 또는 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일을 형성한다.

[0431] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$이고, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0432] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-OR^{4a}$이고, 여기서 R^{4a}는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0433] 화학식 (IA-2)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{4a}는 $-CH(CH_3)$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이다.

[0434] 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-3-1)의 화합물:



[0435] (IA-3-1),

[0436] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0437] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0438] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고; 그리고

[0439] R^1 및 R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0440] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

[0441] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

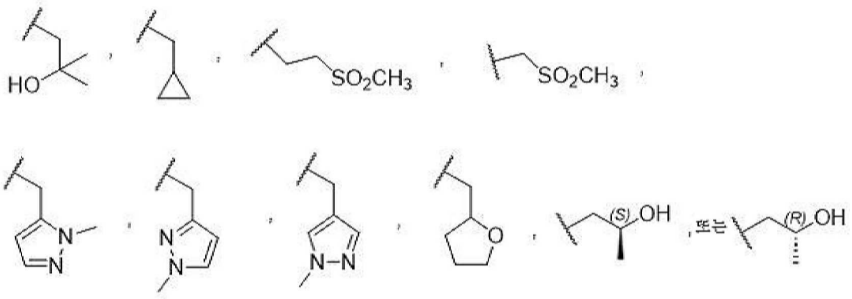
[0442] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

[0443] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

[0444] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

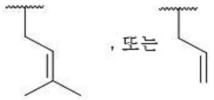
[0445] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 H이다.

[0446] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_3$,



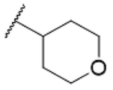
[0447] 이다.

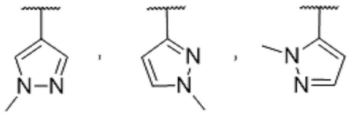
[0448] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 예를 들어,

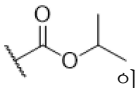


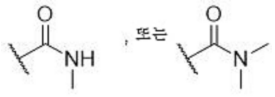
이다.

[0449] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 C_3-C_6 시클로알킬, 예를 들어, 시클로부틸이다.

[0450] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 예를 들어,  이다.

[0451] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어,  이다.

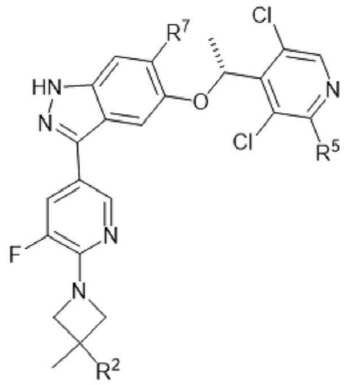
[0452] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 $-C(O)OR^3$, 예를 들어,  이다.

[0453] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 $-C(O)NR^3R^4$, 예를 들어,  이다.

[0454] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-NR^3R^4$, $-OR^{4a}$, 또는 $-C(O)NR^3R^4$이다.

[0455] 화학식 (IA-3-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이다.

[0456] 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-3)의 화합물:



[0457] (IA-3),

[0458] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0459] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0460] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고; 그리고

[0461] R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0462] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

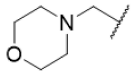
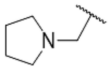
[0463] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

[0464] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

[0465] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

[0466] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

[0467] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

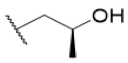
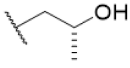
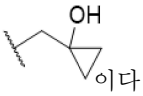
[0468] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 CH_3, $-CH_2-NHSO_2(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, , , $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH(-CH(CH_3)_2)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2-P(O)(CH_3)_2$이다.

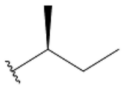
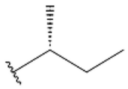
[0469] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이고, 여기서 R^3 및 R^4는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0470] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 H이다.

[0471] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 CH_3이다.

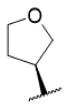
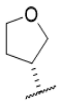
[0472] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 H이다.

[0473] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)$, $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHOCH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, , , 이다.

[0474] 화학식 (IA-3)의 화합물의 다른 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, , 또는 이다.

[0475] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[0476] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 시클로프로필,시클로부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0477] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일-1,1-디옥사이드, 테트라히드로푸란-3-일,  또는 이다.

[0478] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0479] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0480] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 3,3-디메틸-아제티딘-1-일, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 또는 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일을 형성한다.

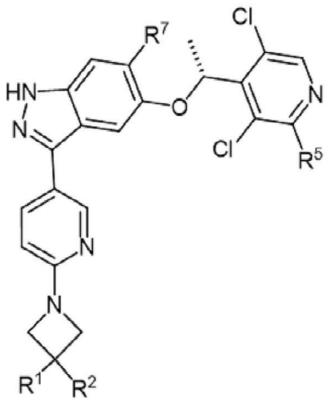
[0481] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$이고, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}는 화학식 (I)에 대해 상

기 정의한 바와 같다.

[0482] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-OR^{4a}$이고, 여기서 R^{4a}는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0483] 화학식 (IA-3)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{4a}는 $-CH(CH_3)$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이다.

[0484] 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-4-1)의 화합물:



[0485] (IA-4-1),

[0486] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0487] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0488] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고; 그리고

[0489] R^1 및 R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0490] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

[0491] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

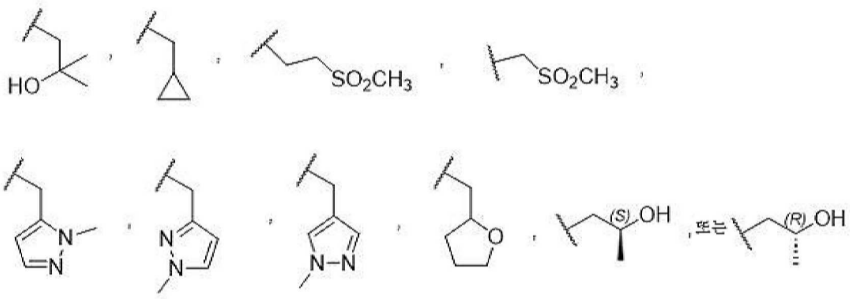
[0492] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

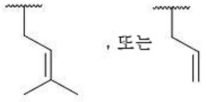
[0493] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

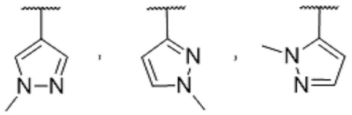
[0494] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

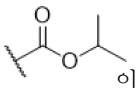
[0495] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1는 H이다.

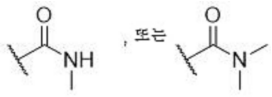
[0496] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알길, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_3$,

[0497]  이다.

[0498] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 예를 들어,  이다.

[0499] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어,  이다.

[0500] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 $-C(O)OR^3$, 예를 들어,  이다.

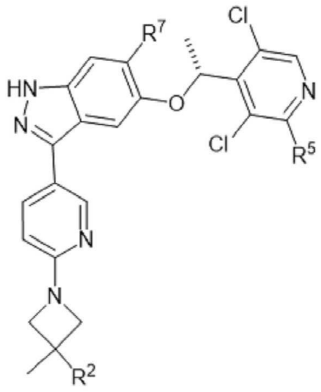
[0501] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1은 $-C(O)NR^3R^4$, 예를 들어,  이다.

[0502] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6알킬, $-NR^3R^4$, 또는 $-OR^{4a}$이다.

[0503] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이다.

[0504] 화학식 (IA-4-1)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0505] 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-4)의 화합물:

[0506]  (IA-4),

[0507] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0508] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0509] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고; 그리고

[0510] R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0511] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

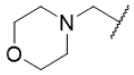
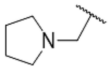
[0512] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

[0513] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

[0514] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

[0515] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

[0516] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

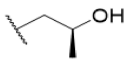
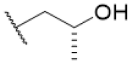
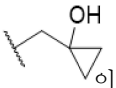
[0517] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 CH_3, $-CH_2-NHSO_2(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, , , $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH(-CH(CH_3)_2)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2-P(O)(CH_3)_2$이다.

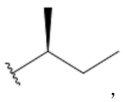
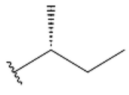
[0518] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이고, 여기서 R^3 및 R^4는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0519] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 H이다.

[0520] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 CH_3이다.

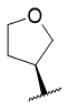
[0521] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 H이다.

[0522] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)$, $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHOCH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, , , 이다.

[0523] 화학식 (IA-4)의 화합물의 다른 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, , 또는 이다.

[0524] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[0525] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 시클로프로필,시클로부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0526] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일-1,1-디옥사이드, 테트라히드로푸란-3-일,  또는 이다.

[0527] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0528] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

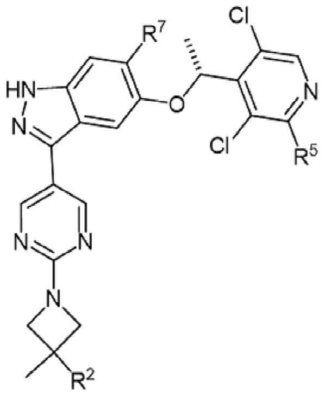
[0529] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 3,3-디메틸-아제티딘-1-일, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 또는 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일을 형성한다.

[0530] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$이고, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0531] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-OR^{4a}$이고, 여기서 R^{4a}는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0532] 화학식 (IA-4)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{4a}는 $-CH(CH_3)$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이다.

[0533] 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-5)의 화합물:



[0534] (IA-5),

[0535] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0536] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0537] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고; 그리고

[0538] R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0539] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

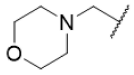
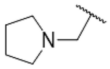
[0540] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

[0541] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

[0542] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

[0543] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

[0544] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

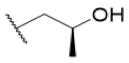
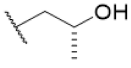
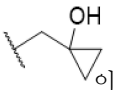
[0545] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 CH_3, $-CH_2-NHSO_2(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, , , $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH(-CH(CH_3)_2)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2-P(O)(CH_3)_2$이다.

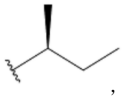
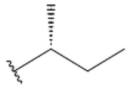
[0546] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-NR^3R^4$이고, 여기서 R^3 및 R^4는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0547] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 H이다.

[0548] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 CH_3이다.

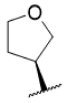
[0549] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 H이다.

[0550] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)$, $-CH_2-$시클로프로필, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHOCH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, , , 이다.

[0551] 화학식 (IA-5)의 화합물의 다른 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, , 또는 이다.

[0552] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[0553] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 시클로프로필,시클로부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0554] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일-1,1-디옥사이드, 테트라히드로푸란-3-일,  또는 이다.

[0555] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4는 $C(O)CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0556] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

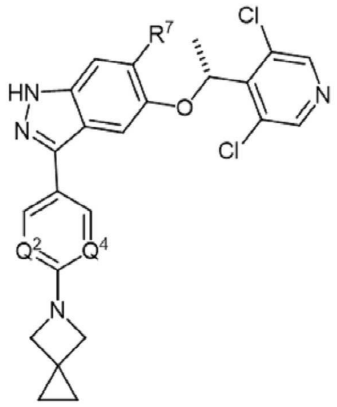
[0557] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 3,3-디메틸-아제티딘-1-일, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 또는 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일을 형성한다.

[0558] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$이고, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0559] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2는 $-OR^{4a}$이고, 여기서 R^{4a}는 화학식 (I)에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0560] 화학식 (IA-5)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{4a}는 $-CH(CH_3)$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이다.

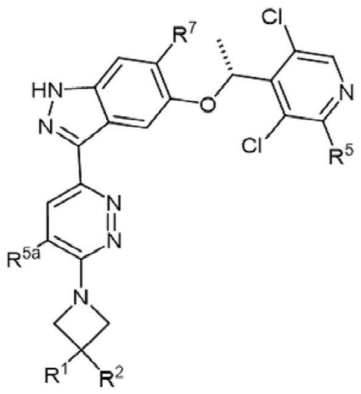
[0561] 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-6)의 화합물:



[0562] (IA-6),

[0563] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0564] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (IB)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물:



[0565] (IB),

[0566] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0567] R^{5a}는 H,F 또는 -CN이고;

[0568] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0569] R^7은 H, F 또는 OCH_3이고,

[0570] R^1 및 R^2는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0571] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

[0572] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5는 CH_3이다.

[0573] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 H이다.

[0574] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 F이다.

[0575] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7은 OCH_3이다.

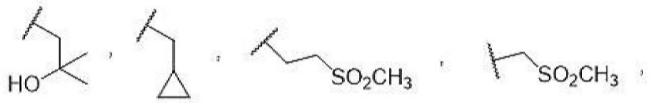
[0576] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{5a}는 H 또는 F이다.

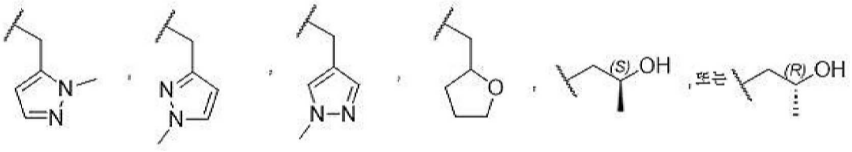
[0577] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{5a}는 H이다.

[0578] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{5a}는 F이다.

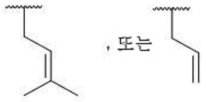
[0579] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1}은 H이다.

[0580] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1}은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_3$,

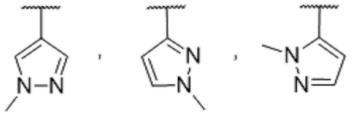


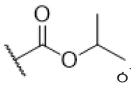
[0581] 
이다.

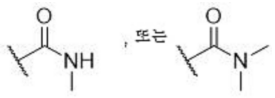
[0582] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1}은 선택적으로 치환된 C_2-C_6알케닐, 예를 들어,


이다.

[0583] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1}은 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어,


이다.

[0584] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1}은 $-C(O)OR^{3}$, 예를 들어, 
이다.

[0585] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1}은 $-C(O)NR^{3}R^{4}$, 예를 들어, 
이다.

[0586] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{2}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-NR^{3}R^{4}$, 또는 $-OR^{4a}$이다.

[0587] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{2}는 $-NR^{3}R^{4}$이다.

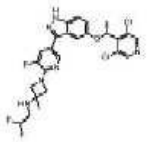
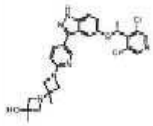
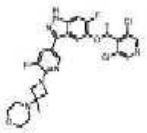
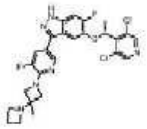
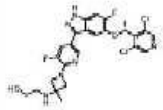
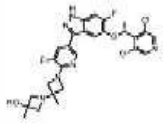
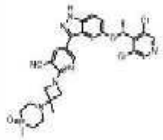
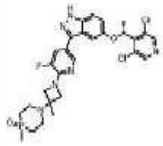
[0588] 화학식 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{2}는 $-OR^{4a}$이다.

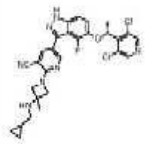
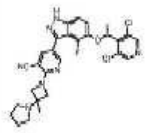
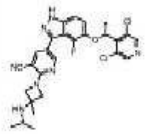
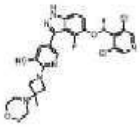
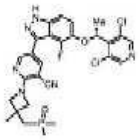
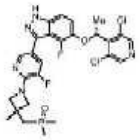
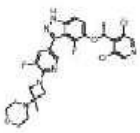
[0589] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 실시예 1-153의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0590] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 실시예 154-449의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

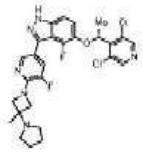
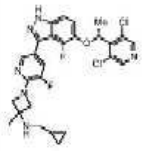
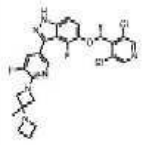
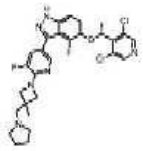
[0591] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 표에 나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

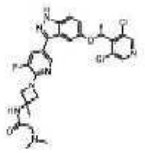
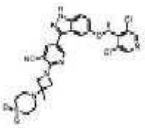
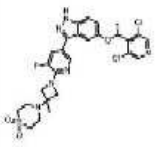
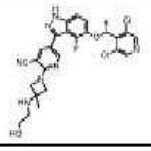
[0592]

1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-(2,2-디플루오로에틸)-3-메틸-아제티딘-3-아민	
1-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-3-메틸-아제티딘-3-올	
4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]모르폴린	
3-[6-[3-(아제티딘-1-일)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-플루오로-3-피리딜]-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸	
2-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]에탄올	
1-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-3-메틸-아제티딘-3-올	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(4-메틸-4-옥소-1,4λ⁵-아자포스피난-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	
1-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-	

피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-4-메틸-1,4λ⁵-아자포스피난 4-옥사이드	
2-[3-(시클로프로필메틸-아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-(3-메틸-3-피롤리딘-1-일-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(이소프로필아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-(3-메틸-3-모르폴리노-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(디메틸포스포릴-메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	
5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[6-[3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-플루오로-3-피리딜]-4-플루오로-1H-인다졸	
4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-	

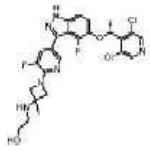
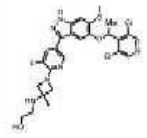
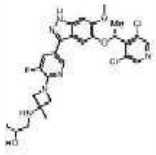
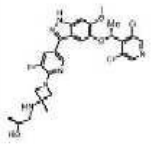
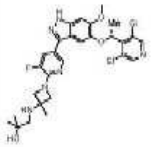
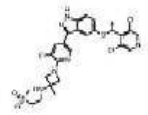
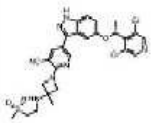
[0593]

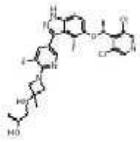
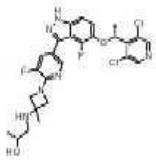
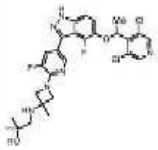
플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]모르폴린	
5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-3-[5-플루오로-6-(3-메틸-3-피롤리딘-1-일-아제티딘-1-일)-3-피리딜]-1H-인다졸	
N-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-아민	
3-[6-[3-(아제티딘-1-일)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-플루오로-3-피리딜]-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸	
5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-3-[5-플루오로-6-[3-	

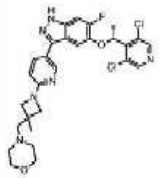
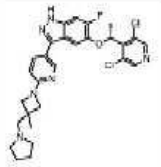
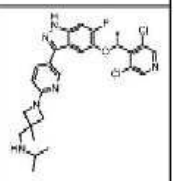
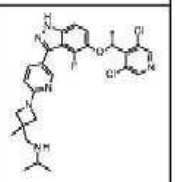
메틸-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1H-인다졸	
N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-2-(디메틸아미노)-아세트아미드	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(1,1-디옥소-1,4 -티아지난-4-일)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	
4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-1,4-티아지난 1,1-디옥사이드	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-	

[0594]

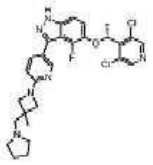
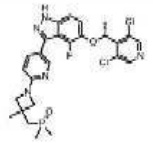
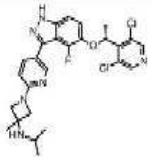
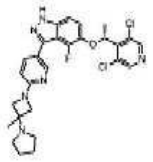
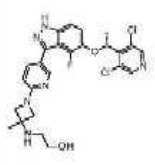
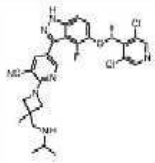
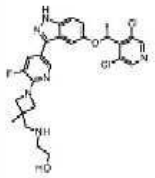
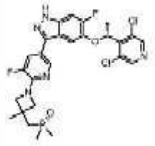
[0595]

플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2-히드록시에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	
2-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]에탄올	
2-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]에탄올	
(2R)-1-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]프로판-2-올	
(2S)-1-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]프로판-2-올	
1-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]-2-메틸-프로판-2-올	
ADE-661 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-N-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-아민	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(2-메틸술포닐에틸아미노)아제티딘-1-	

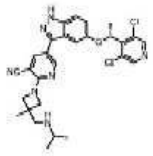
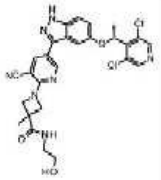
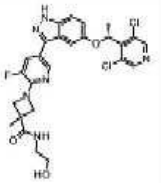
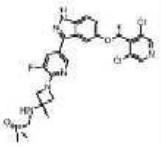
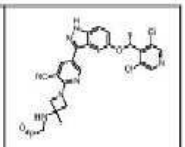
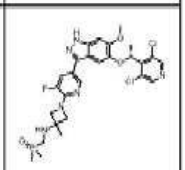
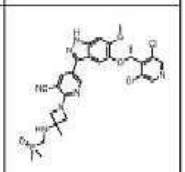
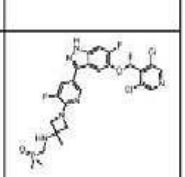
일]피리딘-3-카르보니트릴	
(2S)-1-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]프로판-2-올	
(2R)-1-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]프로판-2-올	
1-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]-2-메틸-프로판-2-올	

4-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]메틸]모르폴린	
5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-3-[6-[3-메틸-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1H-인다졸	
N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]메틸]프로판-2-아민	
N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]메틸]프로판-2-아민	

[0596]

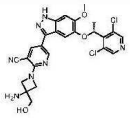
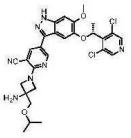
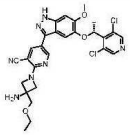
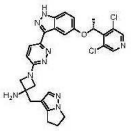
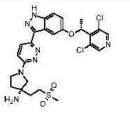
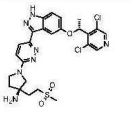
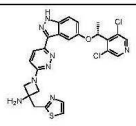
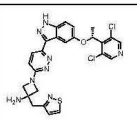
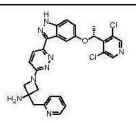
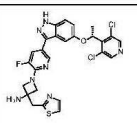
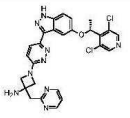
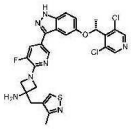
5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-3-[6-[3-메틸-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1H-인다졸	
5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[6-[3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]-3-피리딜]-4-플루오로-1H-인다졸	
1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N-이소프로필-3-메틸-아제티딘-3-아민	
5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-3-[6-(3-메틸-3-피롤리딘-1-일-아제티딘-1-일)-3-피리딜]-1H-인다졸	
2-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]에탄올	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-[3-[(이소프로필아미노)-메틸]-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	
2-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]메틸아미노]에탄올	
5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[6-[3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-플루오로-3-	

[0597]

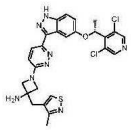
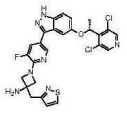
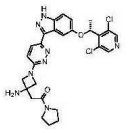
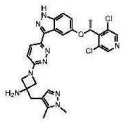
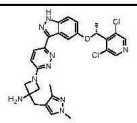
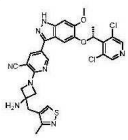
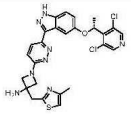
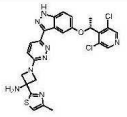
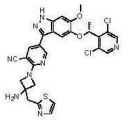
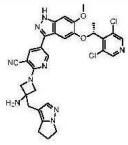
피리딜]-6-플루오로-1H-인다졸	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-[(이소프로필아미노)메틸]-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	
1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N-(2-히드록시에틸)-3-메틸-아제티딘-3-카르복스아미드	
1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-(2-히드록시에틸)-3-메틸-아제티딘-3-카르복스아미드	
1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틴-아제티딘-3-아민	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(포스포로소메틴-아미노)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	
1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-3-아민	
5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(디메틸포스포릴-메틸아미노)-3-메틴-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	
1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-(디메틴-포스포릴메틸)-3-메틴-아제티딘-3-아민	

[0598]

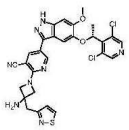
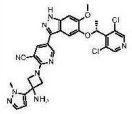
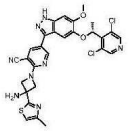
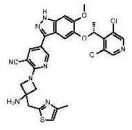
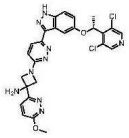
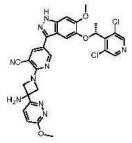
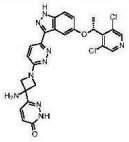
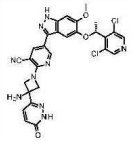
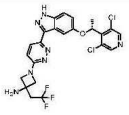
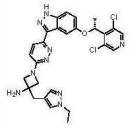
[0599] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 표에 나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

2-[3-아미노-3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		2-[3-아미노-3-(이소프로폭시메틸)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	
2-[3-아미노-3-(에톡시메틸)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일메틸)아제티딘-3-아민	
(3S)-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(2-메틸술포닐에틸)-피롤리딘-3-아민		(3R)-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(2-메틸술포닐에틸)피롤리딘-3-아민	
1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(티아졸-2-일메틸)아제티딘-3-아민		1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(이소티아졸-3-일메틸)아제티딘-3-아민	
1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)아제티딘-3-아민		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(티아졸-2-일메틸)아제티딘-3-아민	
1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(피리미딘-2-일메틸)아제티딘-3-아민		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-[(3-메틸이소티아졸-4-일)메틸]아제티딘-3-아민	

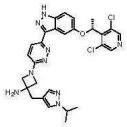
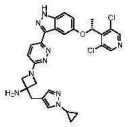
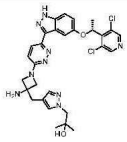
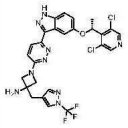
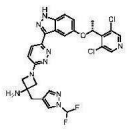
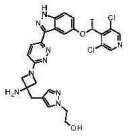
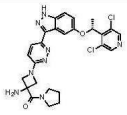
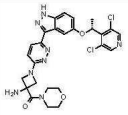
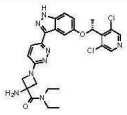
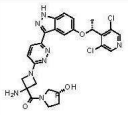
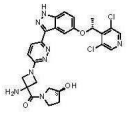
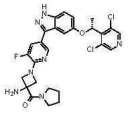
[0600]

1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(3-메틸이소티아졸-4-일)메틸]아제티딘-3-아민		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(이소티아졸-3-일메틸)아제티딘-3-아민	
2-[3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-일]-1-피롤리딘-1-일-에타논		1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-4-일)메틸]아제티딘-3-아민	
1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(1,3-디메틸피라졸-4-일)메틸]아제티딘-3-아민		2-[3-아미노-3-[(3-메틸이소티아졸-4-일)메틸]아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	
1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(4-메틸티아졸-2-일)메틸]아제티딘-3-아민		1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(4-메틸티아졸-2-일)아제티딘-3-아민	
2-[3-아미노-3-(티아졸-2-일메틸)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		2-[3-아미노-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일메틸)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	

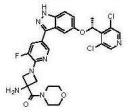
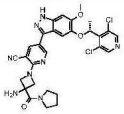
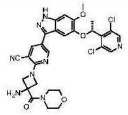
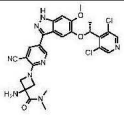
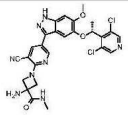
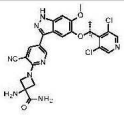
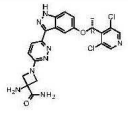
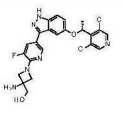
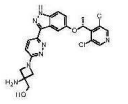
[0601]

2-[3-아미노-3-(이소티아졸-3-일메틸)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		2-[3-아미노-3-(2-메틸피라졸-3-일)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	
2-[3-아미노-3-(4-메틸티아졸-2-일)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		2-[3-아미노-3-[(4-메틸티아졸-2-일)메틸]아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	
1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(6-메톡시피리다진-3-일)아제티딘-3-아민		2-[3-아미노-3-(6-메톡시피리다진-3-일)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	
3-[3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-일]-1H-피리다진-6-온		2-[3-아미노-3-(6-옥소-1H-피리다진-3-일)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	
1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-아민		1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(1-에틸피라졸-4-일)메틸]아제티딘-3-아민	

[0602]

1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(1-이소프로필피라졸-4-일)메틸]아제티딘-3-아민		3-[(1-시클로프로필피라졸-4-일)메틸]-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-아민	
1-[4-[[3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-일]메틸]피라졸-1-일]-2-메틸-프로판-2-올		1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[[1-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일]메틸]아제티딘-3-아민	
1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]메틸]아제티딘-3-아민		2-[4-[[3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-일]메틸]피라졸-1-일]에탄올	
[3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-일]-피롤리딘-1-일-메탄온		[3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-일]-모르폴리노-메탄온	
3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-N,N-디에틸-아제티딘-3-카르복스아미드		[3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-일]-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]메탄온	
[3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-일]-[(3S)-3-		[3-아미노-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]-피롤리딘-1-일-메탄온	

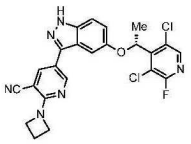
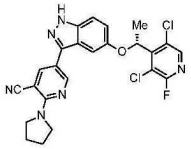
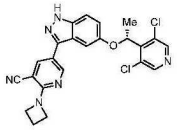
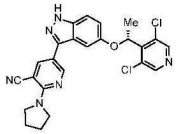
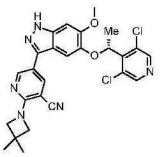
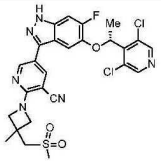
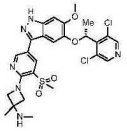
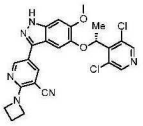
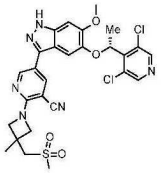
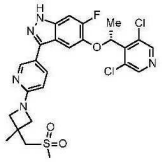
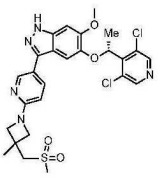
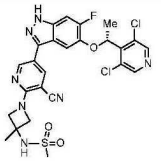
[0603]

히드록시피롤리딘-1-일]메탄온			
[3-아미노-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]-모르폴리노-메탄온		2-[3-아미노-3-(피롤리딘-1-카르보닐)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	
2-[3-아미노-3-(모르폴린-4-카르보닐)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		3-아미노-1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N,N-디메틸-아제티딘-3-카르복스아미드	
3-아미노-1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N-메틸-아제티딘-3-카르복스아미드		3-아미노-1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]아제티딘-3-카르복스아미드	
3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-카르복스아미드		[3-아미노-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]메탄올	
[3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-일]메탄올			

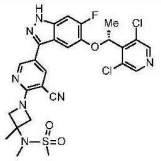
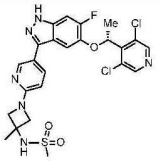
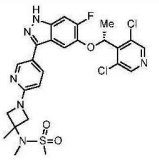
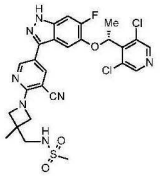
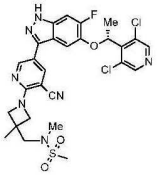
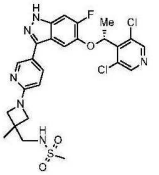
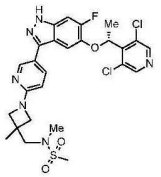
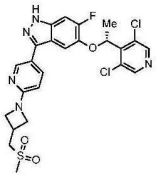
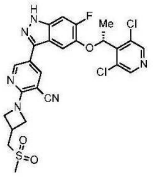
[0604]

[0605] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 (I) 및 이의 임의의 하위속은 단서로서 2021년 12월 30일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2021/065679에 개시된 임의의 화합물을 제외한다.

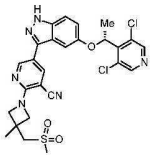
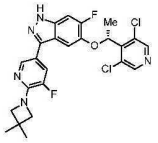
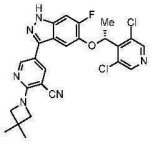
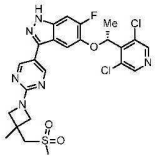
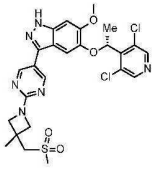
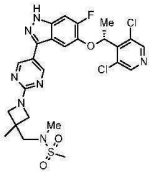
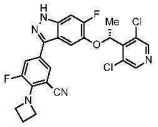
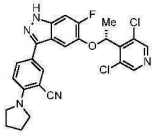
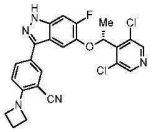
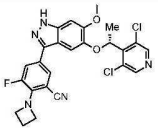
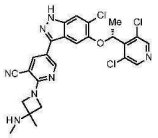
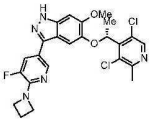
[0606] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 (I) 및 이의 임의의 하위속은 단서로서 다음 표에 나타낸 화합물 중 어느 하나를 제외한다:

		
	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴
 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-3-메틸술포닐-2-피리딜]-N,3-디메틸-아제티딘-3-아민	 2-(아제티딘-1-일)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴
 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-3-[6-[3-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-	 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-3-[6-[3-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-	 N-[1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-

[0607]

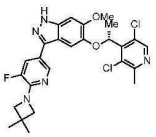
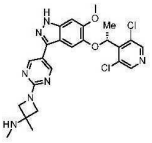
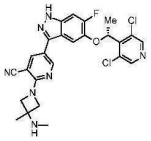
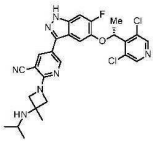
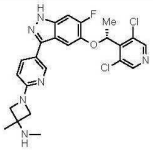
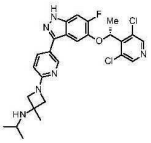
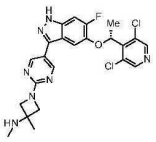
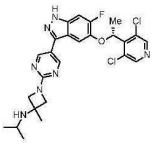
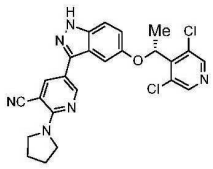
1-일]-3-피리딜]-1H-인다졸	1-일]-3-피리딜]-1H-인다졸	아제티딘-3-일]메탄술폰아미드
		
N-[1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-N-메틸-메탄술폰아미드	N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]메탄술폰아미드	N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-N-메틸-메탄술폰아미드
		
N-[[1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]메틸]메탄술폰아미드	N-[[1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]메틸]-N-메틸-메탄술폰아미드	N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]메틸]메탄술폰아미드
		
N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]메틸]-N-메틸-메탄술폰아미드	5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-3-[6-[3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1H-인다졸	5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴

[0608]

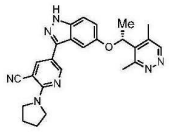
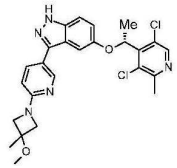
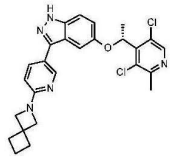
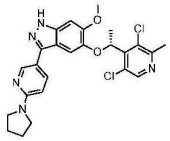
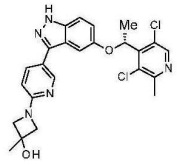
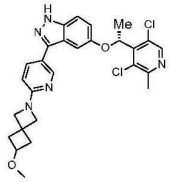
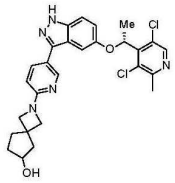
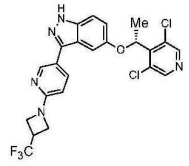
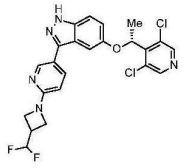
 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[6-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-5-플루오로-3-피리딜]-6-플루오로-1H-인다졸	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴
 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-3-[2-[3-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]-1H-인다졸	 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-3-[2-[3-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]-1H-인다졸	 N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]피리미딘-2-일]-3-메틸-아제티딘-3-일]메틸]-N-메틸-메탄술폰아미드
 2-(아제티딘-1-일)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-벤조니트릴	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴	 2-(아제티딘-1-일)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]벤조니트릴
 2-(아제티딘-1-일)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-	 5-[6-클로로-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-	 3-[6-(아제티딘-1-일)-5-플루오로-3-피리딜]-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-

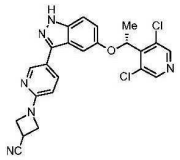
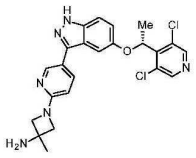
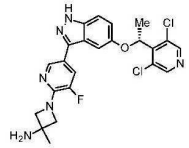
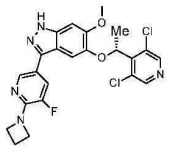
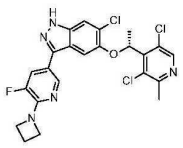
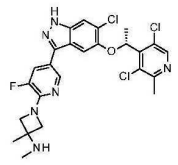
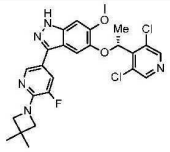
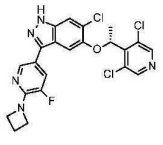
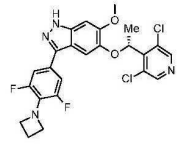
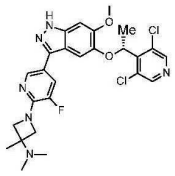
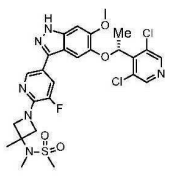
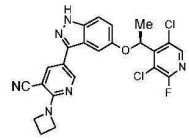
[0609]

[0610]

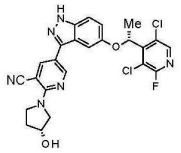
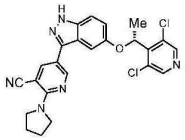
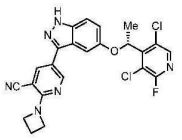
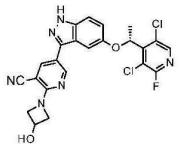
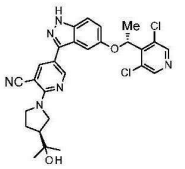
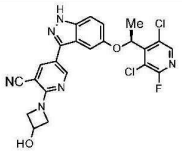
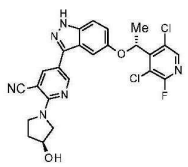
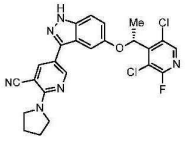
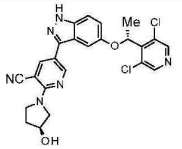
1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-벤조니트릴	피리딜)에록시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(메틸아미노)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	메틸-4-피리딜)에록시]-6-메록시-1H-인다졸
 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에록시]-3-[6-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-5-플루오로-3-피리딜]-6-메록시-1H-인다졸	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-6-메록시-1H-인다졸-3-일]피리미딘-2-일]-N,3-디메틸-아제티딘-3-아민	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(메틸아미노)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴
 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(이소프로필아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N,3-디메틸-아제티딘-3-아민	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N-이소프로필-3-메틸-아제티딘-3-아민
 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]피리미딘-2-일]-N,3-디메틸-아제티딘-3-아민	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]피리미딘-2-일]-N-이소프로필-3-메틸-아제티딘-3-아민	

[0611]

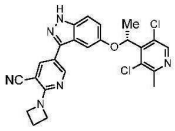
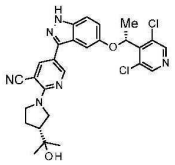
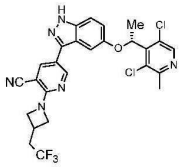
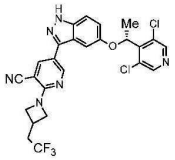
 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디메틸피리다진-4-일)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피롤리딘-1-일-피리딘-3-카르보니트릴	 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-3-[6-(3-메톡시-3-메틸-아제티딘-1-일)-3-피리딜]-1H-인다졸	 3-[6-(2-아자스피로[3.3]-헵탄-2-일)-3-피리딜]-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸
 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-3-(6-피롤리딘-1-일-3-피리딜)-1H-인다졸	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-올	 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-3-[6-(6-메톡시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-피리딜]-1H-인다졸
 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-2-아자스피로[3.4]옥탄-6-올	 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(6-(3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(6-(3-(디플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸

 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)아제티딘-3-카르보니트릴	 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민
 (R)-3-(6-(아제티딘-1-일)-5-플루오로피리딘-3-일)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸	 3-[6-(아제티딘-1-일)-5-플루오로-3-피리딜]-6-클로로-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸	 1-[5-[6-클로로-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N,3-디메틸-아제티딘-3-아민
 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(6-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-5-플루오로피리딘-3-일)-6-메톡시-1H-인다졸	 (R)-3-(6-(아제티딘-1-일)-5-플루오로피리딘-3-일)-6-클로로-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸	 (R)-3-(4-(아제티딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸
		 (S)-2-(아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로-2-

[0612]

(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N,N,3-트리메틸아제티딘-3-아민	(R)-N-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-N-메틸메탄술폰아미드	플루오로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴
 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로-2-플루오로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)니코티노니트릴	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피롤리딘-1-일-피리딘-3-카르보니트릴	 (R)-2-(아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로-2-플루오로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴
 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로-2-플루오로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-히드록시아제티딘-1-일)니코티노니트릴	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[(3S)-3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	 (S)-5-(5-(1-(3,5-디클로로-2-플루오로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-히드록시아제티딘-1-일)니코티노니트릴
 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로-2-플루오로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-((S)-3-	 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로-2-플루오로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(피롤리딘-1-일)니코티노니트릴	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴

[0613]

히드록시피롤리딘-1-일)니코티노니트릴		
 2-(아제티딘-1-일)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[(3R)-3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴
 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		

[0614]

[0615] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 실시예에 제시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0616] 본원에서 화학식 (I) 또는 이의 하위속을 언급하는 것은 확인된 화학식 및 본원에 개시된 이들 화학식의 임의의 하위속을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 화학식 (I)에 대한 언급은 또한 하위속 화학식 IA, IA-1-1, IA-1, IA-2, IA-3-1, IA-3, IA-4-1, IA-4, IA-5, IA-6, IB를 포함한다.

[0617] 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체도 본 개시내용에 의해 고려된다. 따라서, 본 개시내용은 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물을 포함하여 본원에 개시되거나 청구된 임의의 화합물의 모든 입체이성질체 및 구조 이성질체를 포함한다.

[0618] 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물 또한 본 개시의 범위 내에 있다.

[0619] 명료함을 위해, 별개의 실시양태의 맥락에서 본원에 기재되는 본 발명의 특정 특징이 또한 단일 실시양태에서 조합하여 제공될 수 있음이 인식되어야 한다. 즉, 명백히 양립할 수 없거나 특별히 배제되지 않는 한, 각 개별 실시양태는 다른 실시양태(들)와 결합될 수 있는 것으로 간주되며, 이러한 결합은 다른 실시양태로 간주된다. 역으로, 간결함을 위해, 단일 실시양태의 맥락에서 기재되는 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 하위 조합으로 제공될 수도 있다. 실시양태는 일련의 단계의 일부 또는 보다 일반적인 구조의 일부로 기재될 수 있지만, 각각의 상기 단계는 또한 그 자체로 다른 단계와 결합 가능한 독립적인 실시양태로 간주될 수 있다.

[0620] 약학적 조성물 및 투여 방법

[0621] 대상 약학적 조성물은 일반적으로 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 제공하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제, 담체(불활성 고체 희석제 및 충전제를 포함함), 희석제(멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함함), 침투 강화제, 가용화제 및 보조제를 함유한다.

[0622] 대상 약학적 조성물은 단독으로 투여될 수 있거나, 또한 일반적으로 약학적 조성물의 형태로 투여되는 하나 이상의 다른 제제와 조합하여 투여될 수 있다. 원하는 경우, 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 기타 제제(들)를 제조물(preparation)로 혼합할 수 있거나, 두 성분 모두를 별도의 제조물로 제형화하여 별도로 또는 동시에 조합하여 사용할 수 있다.

[0623] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물에 제공되는 하나 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%,

60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001%(또는 임의의 위의 두 숫자로 정의되고 이를 포함하는 범위의 숫자) w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.

[0624] 일부 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25% , 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001%(또는 임의의 위의 두 숫자로 정의되고 이를 포함하는 범위의 숫자) w/w, w/v 또는 v/v 이상이다.

[0625] 일부 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0626] 일부 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0627] 일부 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 10g, 9.5g, 9.0g, 8.5g, 8.0g, 7.5g, 7.0g, 6.5g, 6.0g, 5.5g, 5.0g, 4.5g, 4.0g, 3.5g, 3.0g, 2.5g, 2.0g, 1.5g, 1.0g, 0.95g, 0.9g, 0.85g, 0.8g, 0.75g, 0.7g, 0.65g, 0.6g, 0.55g, 0.5g, 0.45g, 0.4g, 0.35g, 0.3g, 0.25g, 0.2g, 0.15g, 0.1g, 0.09g, 0.08g, 0.07g, 0.06g, 0.05g, 0.04g, 0.03g, 0.02g, 0.01g, 0.009g, 0.008g, 0.007g, 0.006g, 0.005g, 0.004g, 0.003g, 0.002g, 0.001g, 0.0009g, 0.0008g, 0.0007g, 0.0006g, 0.0005g, 0.0004g, 0.0003g, 0.0002g, 또는 0.0001g(또는 임의의 위의 두 숫자로 정의되고 이를 포함하는 범위의 숫자)과 같거나 그 미만이다.

[0628] 일부 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001g, 0.0002g, 0.0003g, 0.0004g, 0.0005g, 0.0006g, 0.0007g, 0.0008g, 0.0009g, 0.001g, 0.0015g, 0.002g, 0.0025g, 0.003g, 0.0035g, 0.004g, 0.0045g, 0.005g, 0.0055g, 0.006g, 0.0065g, 0.007g, 0.0075g, 0.008g, 0.0085g, 0.009g, 0.0095g, 0.01g, 0.015g, 0.02g, 0.025g, 0.03g, 0.035g, 0.04g, 0.045g, 0.05g, 0.055g, 0.06g, 0.065g, 0.07g, 0.075g, 0.08g, 0.085g, 0.09g, 0.095g, 0.1g, , 0.15g, 0.2g, , 0.25g, 0.3g, , 0.35g, 0.4g, , 0.45g, 0.5g, 0.55g, 0.6g, , 0.65g, 0.7g, 0.75g, 0.8g, 0.85g, 0.9g, 0.95g, 1g, 1.5g, 2g, 2.5, 3g, 3.5, 4g, 4.5g, 5g, 5.5g, 6g, 6.5g, 7g, 7.5g, 8g, 8.5g, 9g, 9.5g, 또는 10g(또는 임의의 위의 두 숫자로 정의되고 이를 포함하는 범위의 숫자) 이상이다.

[0629] 일부 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001-10g, 0.0005-9g, 0.001-8g, 0.005-7g, 0.01-6g, 0.05-5g, 0.1-4g, 0.5-4g 또는 1-3g의 범위이다.

[0630] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 넓은 용량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 하루 0.01 내지 1000mg, 0.5 내지 100mg, 하루 1 내지 50mg, 하루 5 내지 40mg의 용량이 사용될 수 있는 용량의 예이다. 예시적인 용량은 하루 10 내지 30mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료할 대상체, 치료할 대상체의 체중, 담당의의 선호도 및 경험에 따라 달라질 것이다.

[0631] 달리 명시하지 않는 한, 본원에 기재된 화합물의 양은 유리 염기 기준으로 제시된다. 즉, 양은 예를 들어 용

매(예를 들어, 용매화물) 또는 반대이온(예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염)을 제외한 투여된 화합물의 양을 나타낸다.

[0632] 비제한적인 예시적 약학적 조성물 및 이를 제조하는 방법이 하기에 기재되어 있다.

[0633] 경구 투여용 약학적 조성물.

[0634] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경구 투여에 적합한 약학적 부형제를 함유하는 경구 투여용 약학적 조성물을 제공한다.

[0635] 일부 실시양태에서, 본 발명은 다음을 함유하는 고체 경구 투여용 약학적 조성물을 제공한다: (i) 유효량의 본 발명의 화합물; 선택적으로 (ii) 유효량의 제2 제제; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 약학적 부형제. 일부 실시양태에서, 조성물은 다음을 추가로 함유한다: (iv) 유효량의 제3 제제.

[0636] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 경구 섭취에 적합한 액체 약학적 조성물일 수 있다. 경구 투여에 적합한 본 발명의 약학적 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 분말 또는 과립, 용액, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 현탁액, 수중유 에멀젼, 또는 유중수 액체 에멀젼으로 함유하는 캡슐, 카세(cachets), 또는 정제, 또는 액체 또는 에어로졸 스프레이와 같은 별개의 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 투여 형태는 약제학의 방법 중 임의의 것으로 제조될 수 있지만, 모든 방법에는 활성 성분을 하나 이상의 필수 성분으로 구성된 담체와 결합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 긴밀하게 혼합한 후, 필요한 경우 제품을 원하는 형태로 성형함으로써 제조된다. 예를 들어, 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압축 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하고 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 같으나 이에 국한되지 않는 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 만들 수 있다.

[0637] 물이 일부 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문에 본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 약학적 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함한다. 예를 들어, 시간 경과에 따른 제형의 품질 수명 또는 안정성과 같은 특성을 결정하기 위해 장기 보관을 시뮬레이션하는 수단으로 제약 분야에서 물을 첨가할 수 있다(예를 들어, 5%). 본 발명의 무수 약학적 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스를 함유하는 본 발명의 약학적 조성물 및 투여 형태는 제조, 포장 및/또는 보관 중에 수분 및/또는 습기와의 실질적 접촉이 예상되는 경우 무수물로 만들어질 수 있다. 무수 약학적 조성물은 이의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 보관될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 처방 키트(formulary kit)에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적합한 포장의 예로는 용봉한 포일(hermetically sealed foil), 플라스틱 등, 단위 투여 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0638] 활성 성분은 통상적인 약학적 배합 기술에 따라 약학적 담체와 긴밀한 혼합물로 조합될 수 있다. 담체는 투여하기를 원하는 조제물의 형태에 따라 광범위하게 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태용 조성물을 제조할 때, 경구 액제(현탁액, 용액, 엘릭서 등) 또는 에어로졸의 경우 일반적인 약학적 매질 중 임의의 것이 담체, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 착색제 등으로서 사용될 수 있으며; 또는 전분, 당, 미정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 붕해제와 같은 담체가 경구 고형 제조물의 경우 일부 실시양태에서는 락토스를 사용하지 않고 사용될 수 있다. 예를 들어, 적합한 담체에는 고체 경구 제조물과 함께 분말, 캡슐 및 정제가 포함된다. 원하는 경우 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0639] 약학적 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제에는 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 기타 전분, 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 기타 알기네이트, 분말 트라가칸트와 같은 천연 및 합성 검, 구아검, 셀룰로오스 및 이의 유도체(예를 들어, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 전호화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

[0640] 본원에 개시된 약학적 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제의 예에는 활석, 탄산칼슘(예를 들어, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 전호화 전분 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

[0641] 붕해제는 수성 환경에 노출될 때 붕해되는 정제를 제공하기 위해 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 붕해제를 너무 많이 사용하면 병 안에서 정제가 붕해될 수 있다. 너무 적으면 붕해가 발생하기에 불충분할 수 있으며, 이

에 따라 투여 형태에서 활성 성분의 방출 속도와 정도가 변경될 수 있다. 따라서, 활성 성분(들)의 방출을 유해하게 변경하기에 너무 적지도 너무 많지도 않은 충분한 양의 붕해제가 본원에 개시된 화합물의 투여 형태를 형성하는데 사용될 수 있다. 사용되는 붕해제의 양은 제형의 유형 및 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 당업자가 쉽게 식별할 수 있다. 약 0.5 내지 약 15 중량%의 붕해제, 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 붕해제가 약학적 조성물에 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물 및 투여 형태를 형성하는데 사용될 수 있는 붕해제에는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 전분 글리콜산 나트륨, 감자 또는 타피오카 전분, 기타 전분, 전호화 전분, 기타 전분, 클레이, 기타 알긴, 기타 셀룰로오스, 검 또는 이들의 혼합물이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

[0642] 본 발명의 약학적 조성물 및 투여 형태를 형성하는데 사용될 수 있는 윤활제에는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 라우릴 황산 나트륨, 활석, 경화식물성유(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올리에이트 에틸, 에틸 라우레이트, 한천 또는 이들의 혼합물이 포함되나 이에 국한되지 않는다. 추가 윤활제에는 예를 들어 실로이드 실리카겔, 합성 실리카의 응고된 에어로졸 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 선택적으로 윤활제는 약학적 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 첨가될 수 있다.

[0643] 경구 투여를 위해 수성 현탁액 및/또는 엘릭서가 필요한 경우, 그 안의 활성 성분은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료, 원하는 경우 유화제 및/또는 현탁제와 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 조합과 같은 희석제와 함께 조합될 수 있다.

[0644] 정제는 코팅되지 않거나 위장관에서 붕해 및 흡수를 지연시키고, 이로 인해 더 긴 기간에 걸쳐 지속적 작용을 제공하기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 경구용 제형은 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매체, 예를 들어 땅콩유, 유동 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수도 있다.

[0645] 본 발명의 약학적 조성물 및 투여 형태를 형성하는데 사용될 수 있는 계면활성제는 친수성 계면활성제, 친유성 계면활성제 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 적어도 하나의 친수성 계면활성제와 적어도 하나의 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0646] 적합한 친수성 계면활성제는 일반적으로 적어도 10의 HLB 값을 가질 수 있는 반면, 적합한 친유성 계면활성제는 일반적으로 약 10 이하의 HLB 값을 가질 수 있다. 비이온성 양친매성 화합물의 상대적 친수성 및 소수성을 특성화하는 데 사용되는 경험적 매개변수는 친수성-친유성 균형("HLB" 값)이다. HLB 값이 낮은 계면활성제는 친유성 또는 소수성이 더 크고 오일에 대한 용해도가 더 큰 반면, HLB 값이 더 높은 계면활성제는 친수성이 더 크고 수용액에 대한 용해도가 더 높다.

[0647] 친수성 계면활성제는 일반적으로 약 10보다 큰 HLB 값을 갖는 화합물뿐만 아니라 HLB 척도가 일반적으로 적용되지 않는 음이온성, 양이온성 또는 양성이온성 화합물이 고려된다. 유사하게, 친유성(즉, 소수성) 계면활성제는 약 10과 같거나 그 미만의 HLB 값을 갖는 화합물이다. 그러나 계면활성제의 HLB 값은 산업, 제약 및 화장품 에멀전의 제형을 가능하게 하는 데 일반적으로 사용되는 대략적인 지침일 뿐이다.

[0648] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제에는 다음이 포함되나 이에 국한되지 않는다: 알킬암모늄 염; 푸시산 염; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 글리세리드 유도체; 레시틴 및 수소화 레시틴; 리소레시틴 및 수소화 리소레시틴; 인지질 및 이의 유도체; 리소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르염; 알킬황산염의 염; 지방산 염; 도큐세이트 나트륨; 아실 락틸레이트; 모노- 및 디-글리세리드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노- 및 디-글리세리드; 모노- 및 디-글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물.

[0649] 전술한 그룹 내에서, 이온성 계면활성제에는 예로서 다음이 포함된다: 레시틴, 리소레시틴, 인지질, 리소인지질 및 이들의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르염; 알킬황산염의 염; 지방산 염; 도큐세이트 나트륨; 아실락틸레이트; 모노- 및 디-글리세리드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노- 및 디-글리세리드; 모노- 및 디-글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물.

[0650] 이온성 계면활성제는 레시틴, 리소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티드산, 리소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸산 에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 숙시닐화 모노글리세리드, 모노/디글리세리드의 모노/디아세틸화 타르타르산 에스테르, 모노/디글리세리드의 시트르산 에스테르, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올리에이트, 리시놀레이트, 리놀레이트, 리놀레네이트, 스테아레이트, 라우릴 술페이트, 테라세실 술페이트, 도큐세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 및 이들의 염 및 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.

[0651] 친수성 비이온성 계면활성제는 다음을 포함할 수 있으나 이에 국한되지 않는다: 알킬글루코시드; 알킬말토시드; 알킬티오글루코시드; 라우릴 마크로골글리세리드; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르와 같은 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀과 같은 폴리옥시알킬렌 알킬페놀; 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 디에스테르와 같은 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 지방산 에스테르와 같은 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르; 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 구성된 그룹 중 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 친수성 에스테르교환 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 이의 유도체 및 유사체; 폴리옥시에틸화 비타민 및 이의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이들의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르 및 트리글리세리드, 식물성 오일 및 수소화 식물성 오일로 구성된 그룹 중 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 친수성 에스테르교환 생성물. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨 또는 당류일 수 있다.

[0652] 다른 친수성-비이온성 계면활성제에는 PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 디라우레이트, PEG-12 올리에이트, PEG-15 올리에이트, PEG-20 올리에이트, PEG-20 디올리에이트, PEG-32 올리에이트, PEG-200 올리에이트, PEG-400 올리에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 디라우레이트, PEG-25 글리세릴 트리올리에이트, PEG-32 디올리에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜핵유, PEG-50 경화피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 경화피마자유, PEG-60 경화피마자유, PEG-60 옥수수유, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 파이토스테롤, PEG-30 소야스테롤 , PEG-20 트리올리에이트, PEG-40 소르비탄 올리에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에테르, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토코페릴 PEG-100 숙시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올리에이트, 트윈 40, 트윈 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈 및 폴록사머가 비제한적으로 포함된다.

[0653] 적합한 친유성 계면활성제에는 단지 예로서 다음이 포함된다: 지방 알코올; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화 글리세롤 지방산 에스테르; 저급 알코올 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노- 및 디-글리세리드의 락트산 유도체; 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 구성된 그룹 중 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 소수성 에스테르교환 생성물; 지용성 비타민/비타민 유도체; 및 이들의 혼합물. 이러한 그룹 내에서, 바람직한 친유성 계면활성제는 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 포함하거나, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일 및 트리글리세리드로 구성된 그룹 중 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 소수성 에스테르교환 생성물이다.

[0654] 일 실시양태에서, 조성물은 본 발명의 화합물의 우수한 가용화 및/또는 용해를 보장하고 본 발명의 화합물의 침전을 최소화하기 위해 가용화제를 포함할 수 있다. 이는 비경구용 조성물, 예를 들어 주사용 조성물에 특히 중요할 수 있다. 친수성 약물 및/또는 계면활성제와 같은 다른 성분의 용해도를 증가시키거나 조성물을 안정하거나 균질한 용액 또는 분산액으로 유지하기 위해 가용화제를 첨가할 수도 있다.

[0655] 적합한 가용화제의 예에는 다음이 포함되나 이에 국한되지 않는다: 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질 알코올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄디올 및 이들의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 디메틸 이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알코올, 히드록

시프로필 메틸셀룰로오스 및 기타 셀룰로오스 유도체, 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체와 같은 알코올 및 폴리올; 테트라히드로푸르푸릴 알코올 PEG 에테르(글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG와 같은 평균 분자량이 약 200 내지 약 6000인 폴리에틸렌 글리콜의 에테르; 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ε-카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-히드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 디메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈과 같은 아미드 및 기타 질소 함유 화합물; 에틸 프로피오네이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, ε-카프로락톤 및 이의 이성질체, δ-발레로락톤 및 이성질체, β-부티로락톤 및 이의 이성질체와 같은 에스테르; 및 디메틸 아세트아미드, 디메틸 이소소르비드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 물과 같은 당업계에 알려진 다른 가용화제.

[0656] 가용화제의 혼합물 또한 사용될 수 있다. 예로는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 디메틸 이소소르비드가 포함되나 이에 국한되지 않는다. 특히 바람직한 가용화제로는 소르비톨, 글리세롤, 트리아세틴, 에틸 알코올, PEG-400, 글리코푸롤 및 프로필렌 글리콜이 포함된다.

[0657] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 특별히 제한되지 않다. 주어진 가용화제의 양은 생물학적으로 허용되는 양으로 제한될 수 있으며, 이는 당업자가 쉽게 결정할 수 있다. 어떤 상황에서는 예를 들어 약물의 농도를 최대화하기 위해 생물학적으로 허용되는 양을 훨씬 초과하는 양의 가용화제를 포함하는 것이 유리할 수 있으며, 증류 또는 증발과 같은 기존 기술을 사용하여 대상체에게 조성물을 제공하기 전에 과도한 가용화제를 제거한다. 따라서 가용화제가 존재하는 경우 약물과 다른 부형제의 합산 중량을 기준으로, 중량 기준으로 10%, 25%, 50%, 100% 또는 최대 약 200%>의 중량 비율일 수 있다. 원하는 경우 5%>, 2%>, 1%) 또는 그 이하와 같이 매우 소량의 가용화제를 사용할 수도 있다. 일반적으로 가용화제는 중량 기준으로 약 1%>에서 약 100%, 더 일반적으로 약 5%>에서 약 25%>의 양으로 존재할 수 있다.

[0658] 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제에는 점착 방지제(detackifiers), 소포제, 완충제, 중합체, 항산화제, 방부제, 킬레이트제, 점도 조절제, 토니시피어(tonicifiers), 향미제, 착색제, 취기제, 유백제, 현탁제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제 및 이들의 혼합물이 비제한적으로 포함된다.

[0659] 또한, 가공을 용이하게 하거나, 안정성을 향상시키거나, 기타 이유로 산 또는 염기를 조성물에 혼입시킬 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기의 예에는 아미노산, 아미노산 에스테르, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 규산알루미늄마그네슘, 합성 규산알루미늄, 합성 히드로칼사이트, 수산화마그네슘알루미늄, 디이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리이소프로판올아민, 트리메틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄(TRIS) 등이 포함된다. 또한 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르빈산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔술폰산, 요산 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 산의 염인 염기도 적합하다. 인산나트륨, 인산수소이나트륨, 인산이수소나트륨 등 다양성자산의 염도 사용할 수 있다. 염기가 염인 경우, 양이온은 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등과 같은 임의의 편리하고 약학적으로 허용 가능한 양이온일 수 있다. 예에는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

[0660] 적합한 산은 약학적으로 허용 가능한 유기산 또는 무기산이다. 적합한 무기산의 예에는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등이 포함된다. 적합한 유기산의 예에는 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르빈산, 락트산, 말레산, 메탄술폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔술폰산, 요산 등이 포함된다.

[0661] 주사용 약학적 조성물.

[0662] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 주사에 적합한 약학적 부형제를 함유하는 주사용 약학적 조성물을 제공한다. 조성물 중 제제의 성분 및 양은 본원에 기재된 바와 같다.

[0663] 본 발명의 신규 조성물을 주사로 투여하기 위해 사용할 수 있는 형태에는 수성 또는 유성 현탁액이나 에멀션(참기름, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유 포함)뿐만 아니라, 엘릭서제, 만니톨, 덱스트로스, 또는 멸균 수용액 및 이와 유사한 약학적 비히클이 포함된다.

[0664] 식염수에 포함된 수용액도 통상적으로 주사용으로 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등(및 이들의 적합한 혼합물), 시클로덱스트린 유도체 및 식물성 오일도 사용될 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지하기 위해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살 등에 의해 이루어질 수 있다.

[0665] 멸균 주사용 용액은 필요하다면 위에 열거된 다양한 다른 성분을 갖는 적절한 용매 중에서 본 발명의 화합물을 필요한 양으로 혼입시킨 후에 필터 멸균시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질과 위에 열거된 것 중 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균 활성 성분을 혼입하여 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 특정 바람직한 제조 방법은 활성 성분과 원하는 임의의 부가 성분의 분말을 미리 멸균-여과한 이의 용액으로부터 진공 건조 및 동결-건조 기술로 수득하는 것이다.

[0666] 국소(예를 들어 경피) 전달용 약학적 조성물.

[0667] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경피 전달에 적합한 약학적 부형제를 함유하는 경피 전달용 약학적 조성물을 제공한다.

[0668] 본 발명의 조성물은 겔, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 폼, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌약, 스프레이, 에멀전, 식염수 용액, 디메틸술폭사이드(DMSO) 기반 용액과 같은 국부 또는 국소 투여에 적합한 고체, 반고체 또는 액체 형태의 제조물로 제형화될 수 있다. 일반적으로 밀도가 높은 담체는 활성 성분에 장기간 노출되는 부위를 제공할 수 있다. 대조적으로, 용액 제형은 선택된 부위에 활성 성분의 보다 즉각적인 노출을 제공할 수 있다.

[0669] 약학적 조성물은 또한 피부의 각질층 투과성 장벽을 가로질러 치료 분자의 침투를 증가시키거나 전달을 돕는 화합물인 적합한 고체 또는 겔상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 국소 제형 분야의 숙련가에게 알려진 이러한 침투 강화 분자가 여럿 존재한다.

[0670] 이러한 담체 및 부형제의 예에는 보습제(예를 들어, 우레아), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알코올(예를 들어, 에탄올), 지방산(예를 들어, 올레산), 계면활성제(예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 라우릴황산나트륨), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 술폭사이드, 테르펜(예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체가 포함되나 이에 국한되지 않는다.

[0671] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 또 다른 예시적인 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 다른 제제와 함께 또는 다른 제제 없이 제어된 양으로 본 발명의 화합물의 연속 또는 불연속 주입을 제공하는 데 사용될 수 있다.

[0672] 약학적 제제 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139를 참조한다. 이러한 패치는 연속적, 박동성 또는 주문형 약학적 제제 전달을 위해 구성될 수 있다.

[0673] 흡입용 약학적 조성물.

[0674] 흡입 또는 통기용 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재된 바와 같이 적합한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로로 투여된다. 바람직하게는 약학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물은 불활성 가스 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 분무 장치를 안면 마스크, 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기계에 부착할 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0675] 기타 약학적 조성물.

[0676] 약학적 조성물은 또한 본원에 기재된 조성물과 설하, 협측, 직장, 골내, 안구내, 비강내, 경막외 또는 척수내

투여에 적합한 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제로부터 제조될 수 있다. 이러한 약학적 조성물의 제조는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001 ; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition(The Pharmaceutical Press, London, 1999); 을 참조하며, 이들 모두는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0677] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물의 투여는 작용 부위로 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 방법에는 경구 경로, 십이지장 내 경로, 비경구 주사(정맥 내, 동맥 내, 피하, 근육 내, 혈관 내, 복강 내 또는 주입 포함), 국소(예를 들어, 경피 적용), 직장 투여, 카테터나 스텐트를 통한 국소 전달 또는 흡입을 통한 투여가 포함된다. 화합물은 또한 지방세포내 또는 척수강내로 투여될 수 있다.

[0678] 투여되는 화합물의 양은 치료되는 대상체, 장애 또는 병태의 중증도, 투여 속도, 화합물의 성향 및 처방 의사의 재량에 따라 달라질 것이다. 그러나, 효과적인 투여량은 단일 또는 분할 투여량으로 1일 체중 kg당 약 0.001 내지 약 100mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 35mg/kg/일 범위이다. 70kg의 인간의 경우 이는 약 0.05 내지 7g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5g/일에 해당한다. 어떤 경우에는 앞서 언급한 범위의 하한보다 낮은 투여량으로도 충분할 수 있으며, 다른 경우에는 예를 들어, 이러한 큰 용량을 여러 번의 작은 용량으로 나누어 하루 종일 투여함으로써 임의의 유해한 부작용을 야기하지 않고 큰 용량을 사용할 수 있다.

[0679] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단일 용량으로 투여된다.

[0680] 일반적으로, 이러한 투여는 제제를 신속하게 도입하기 위해 주사, 예를 들어 정맥내 주사에 의해 이루어질 것이다. 그러나 필요에 따라 다른 경로를 사용할 수도 있다. 본 발명의 화합물의 단일 용량은 또한 급성 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0681] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다중 용량으로 투여된다. 하루에 한 번, 두 번, 세 번, 네 번, 다섯 번, 여섯 번 또는 여섯 번 이상 투여할 수 있다. 약 한 달에 한 번, 2주에 한 번, 일주일에 한 번, 또는 이틀에 한 번 투여할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 또 다른 제제는 약 1일 1회 내지 약 1일 6회 함께 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만 동안 지속된다. 또 다른 실시양태에서 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년 이상 동안 지속된다. 어떤 경우에는 필요한 만큼 지속적인 투여가 이루어지고 유지된다.

[0682] 본 발명의 화합물의 투여는 필요한 만큼 계속될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 또는 28일 이상 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 만성 효과의 치료를 위해 지속적으로 만성적으로 투여된다.

[0683] 본 발명의 화합물의 유효량은 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로를 포함하여 유사한 유용성을 갖는 제제의 허용되는 투여 방식 중 임의의 것에 의해, 동맥내 주사, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소로 또는 흡입제로서 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

[0684] 본 발명의 조성물은 또한 예를 들어 스텐트 또는 동맥 삽입 원통형 중합체와 같은 함침되거나 코팅된 장치를 통해 전달될 수 있다. 이러한 투여 방법은 예를 들어 풍선 혈관성형술과 같은 시술 후 재협착증의 예방 또는 개선에 도움이 될 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 본 발명의 화합물은 재협착증에 기여하는 동맥벽의 평활근 세포의 이동 및 증식을 늦추거나 억제할 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 스텐트의 스트럿, 스텐트 그래프트, 그래프트 또는 스텐트의 커버 또는 덮개로부터 국소 전달을 통해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 매트릭스와 혼합된다. 이러한 매트릭스는 중합체 매트릭스일 수 있으며, 화합물을 스텐트에 결합시키는 역할을 할 수 있다. 이러한 용도에 적합한 중합체 매트릭스는 예를 들어 락톤 기반 폴리에스테르 또는 폴리락티드, 폴리카프로락톤글리콜리드, 폴리오르토에스테르, 폴리안히드라이드, 폴리아미노산, 폴리사카라이드, 폴리포스파젠, 폴리(에테르-에스테르) 공중합체(예를 들어, PEO-PLLA)와 같은 공중합 에스테르; 폴리디메틸실록산, 폴리(에틸렌-비닐아세테이트), 아크릴레이트 기반 중합체 또는 공중합체(예를 들어, 폴리히드록시에틸 메틸메타크릴레이트, 폴리비닐 피롤리디논), 폴리테트라플루오로에틸렌 및 셀룰로스 에스테르

와 같은 불소화 중합체를 포함한다. 적합한 매트릭스는 분해되지 않거나 시간이 지남에 따라 분해되어 화합물 또는 화합물들을 방출할 수 있다. 본 발명의 화합물은 딥/스핀 코팅, 스프레이 코팅, 딥 코팅 및/또는 브러시 코팅과 같은 다양한 방법으로 스텐트 표면에 적용될 수 있다. 화합물은 용매에 적용될 수 있으며 용매가 증발하여 스텐트에 화합물 층을 형성할 수 있다. 대안적으로, 화합물은 스텐트 또는 그래프트의 본체, 예를 들어 마이크로채널 또는 마이크로기공에 위치할 수 있다. 이식 시 화합물은 스텐트 본체 밖으로 확산되어 동맥벽과 접촉한다. 이러한 스텐트는 이러한 마이크로기공 또는 마이크로채널을 함유하도록 제조된 스텐트를 적합한 용매의 본 발명의 화합물 용액에 담근 다음 용매를 증발시켜 제조할 수 있다. 스텐트 표면의 과도한 약물은 추가적인 간단한 용매 세척을 통해 제거할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 스텐트 또는 그래프트에 공유적으로 연결될 수 있다. 생체 내에서 분해되어 본 발명의 화합물을 방출시키는 공유 링커가 사용될 수 있다. 에스테르, 아미드 또는 무수물 결합과 같은 임의의 생체불안정성(bio-labile) 결합이 이러한 목적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 혈관성형술 동안 사용되는 풍선으로부터 혈관내로 추가로 투여될 수 있다. 심막을 통한 또는 본 발명의 제형의 외막 적용을 통한 화합물의 혈관외 투여는 또한 재협착증을 감소시키기 위해 수행될 수 있다.

[0685] 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 다양한 스텐트 장치는 예를 들어 다음의 참고문헌에 개시되어 있으며, 이들 모두는 본원에 참고로 포함된다: 번호 5451233; 미국 특허 번호 5040548; 미국 특허 번호 5061273; 미국 특허 번호 5496346; 미국 특허 번호 5292331; 미국 특허 번호 5674278; 미국 특허 번호 3657744; 미국 특허 번호 4739762; 미국 특허 번호 5195984; 미국 특허 번호 5292331; 미국 특허 번호 5674278; 미국 특허 번호 5879382; 미국 특허 번호 6344053.

[0686] 본 발명의 화합물은 투여량에 따라 투여될 수 있다. 화합물 약동학의 대상체간 가변성으로 인해 최적의 치료법을 위해서는 투여 요법의 개별화가 필요하다는 것은 당업계에 알려져 있다. 본 발명의 화합물의 투여는 본 개시 내용에 비추어 일상적인 실험에 의해 발견될 수 있다.

[0687] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 제제를 포함하는 조성물로 투여되고, 제제가 본 발명의 화합물보다 더 짧은 반감기를 갖는 경우, 제제 및 본 발명의 화합물의 단위 용량 형태가 이에 따라 조정될 수 있다.

[0688] 대상 약학적 조성물은 예를 들어, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 서방성 제형, 용액, 현탁액으로서 경구 투여용, 멸균 용액으로서 비경구 주사용, 현탁액 또는 에멀젼, 연고나 크림으로서 국소 투여용 또는 좌약으로 직장 투여용으로 적합한 형태일 수 있다. 약학적 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태일 수 있다. 약학적 조성물은 통상적인 약학적 담체 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함할 것이다. 또한, 기타 의약 또는 약학적 제제, 담체, 보조제 등이 포함될 수 있다.

[0689] 예시적인 비경구 투여 형태에는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 덱스트로스 용액 중의 활성 화합물의 용액 또는 현탁액이 포함된다. 이러한 제형은 필요에 따라 적합하게 완충될 수 있다.

[0690] 사용 방법

[0691] FGFR 수용체(FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4)는 세 개의 세포외 면역글로불린 유사(Ig) 도메인, 소수성 막횡단 도메인 및 키나제 삽입 도메인에 의해, 그 후 세포질 c-말단 꼬리에 의해 분할된 세포내 티로신 키나제 도메인을 비롯한 여러 구조적 특징을 공통으로 공유한다(Johnson 등, Adv. Cancer Res. 60:1-40, 1993; 및 Wilkie 등, Curr. Biol. 5:500-507, 1995). FGFR1에서, 키나제 삽입 도메인은 FGFR1의 알파 A1 이소형의 위치 582 내지 595에 걸쳐 있다. FGFR2에서 키나제 삽입 도메인은 FGFR2 Ille 이소형의 위치 585 내지 598에 걸쳐 있다. FGFR3에서 키나제 삽입 도메인은 FGFR3 Ille 이소형의 위치 576 내지 589에 걸쳐 있다. FGFR4에서 키나제 삽입 도메인은 FGFR4 이소형 1의 위치 571 내지 584에 걸쳐 있다. FGFR의 c-말단 꼬리는 티로신 키나제 도메인의 끝에서 시작하여 단백질의 c-말단까지 확장된다. 각각의 FGFR의 여러 이소형이 확인되었으며 이는 이들 mRNA의 대체 스플라이싱의 결과이다(Johnson 등, Mol. Cell. Biol. 11:4627-4634, 1995; 및 Chellaiah 등, J. Biol. Chem. 269:11620-11627, 1994).

[0692] 이러한 대체 스플라이싱으로 인해 발생하는 수용체 변이체 중 일부는 서로 다른 리간드 결합 특이성 및 친화성을 갖는다(Zimmer 등, J. Biol. Chem. 268:7899-7903, 1993; Cheon 등, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:989-993, 1994; 및 Miki 등, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:246-250, 1992). FGFR 단백질에 대한 단백질 서열 및 FGFR 단백질을 코딩하는 핵산은 당업계에 공지되어 있다. FGFR에 의한 신호 전달은 세포 증식, 생존, 이동 및 분화를 포함한 주요 생물학적 과정을 조절한다. FGFR 유전자, FGFR 단백질, 또는 동일한 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애는 많은 유형의 암과 관련되어 있다. 예를 들어, FGFR의 조절 장애는 FGFR

유전자 과발현, FGFR 유전자 증폭, 돌연변이 활성화(예를 들어, 점 돌연변이 또는 절단), FGFR 융합 단백질로 이어지는 염색체 재배열과 같은 여러 메커니즘에 의해 발생할 수 있다. FGFR 유전자, FGFR 단백질, 또는 동일한 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애는 다양한 서로 다른 FGFR 관련 암의 발병을 초래할 수 있다(또는 부분적으로 유발할 수 있다).

[0693] FGFR 융합 단백질은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Baroy 등, *PloS One;* 11(9):e0163859. doi: 10.1371/journal.pone.0163859, 2016; Ren 등, *Int. J. Cancer,* 139(4):836-40, 2016; Marchwicka 등, *Cell Biosci.,* 6:7. doi: 10.1186/s13578-016-0075-9, 2016; PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2014/071419A2; 미국 특허 출원 공개 번호 2015/0366866A1; PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2016/084883A1; PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2016/030509A1; PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2015/150900A2; PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2015/120094A2; Kasaian 등, *BMC Cancer.,* 15:984, 2015; Vakil 등, *Neuro-Oncology,* 18:Supp. Supplement 3, pp. iii93. 요약서 번호: LG-64, 17th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Liverpool, United Kingdom, 2016; Astsaturov 등, *Journal of Clinical Oncology,* 34:Supp. Supplement 15, 요약서 번호: 11504, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; Heinrich 등, *Journal of Clinical Oncology,* 34:Supp. Supplement 15, 요약서 번호: 11012, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; Hall 등, *Molecular Cancer Therapeutics,* Vol. 14, No. 12, Supp.2, 요약서 번호 B151, AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2015; Reuther 등, *Journal of Molecular Diagnostics,* Vol. 17, No. 6, pp. 813, 요약서 번호 ST02, 2015 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Austin, TX; Moeini 등, *Clin. Cancer. Res.,* 22(2):291-300, 2016; Schrock 등, *J Thorac. Oneal.* pii S1556-0864(18)30674-9, 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.027; Pekmezci 등, *Acta Nurotapho/. Commun.* 6(1):47. doi: 10.1186/s40478-018-0551-z; Lowery 등, *Clin Cancer Res.* pii: clincanres.0078.2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0078; Ryland 등, *J Clin Patho/* pii: jclinpath-2018-205195, 2018. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205195; Ferguson 등, *J Neuropatho/ Exp Neural* 77(6):437-442, 2018. doi: 10.1093/jnen/nly022; Wu 등, *BMC Cancer* 18(1):343, 2018. doi: 10.1186/s12885-018-4236-6; Shibata 등, *Cancer Sci* 109(5):1282-1291, 2018. doi: 10.1111/cas.13582; Papdopoulos 등, *Br J Cancer,* 1117(11):1592-1599, 2017. doi: 10.1038/bjc.2017.330; Hall 등, *PLoS One,* 11(9):e1062594, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0162594; Johnson 등, *Oncologist,* 22(12):1478-1490, 2017. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0242; Yang 등, *Am J Hum Genet,* 98(5):843-856, 2016. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.017; 미국 특허 출원 공개 번호 2013/009621; Babina 및 Turner, *Nat Rev Cancer* 17(5):318-332, 2017. doi: 10.1038/nrc.2017.8; Ryland 등, *J Clin Patho/.,* 2018 May 14. pii: jclinpath-2018-205195. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205195; Kumar 등, *Am J Clin Patho/.* 143(5):738-748, 2015. doi: 10.1309/AJCPUD6W1JLQQMNA; Grand 등, *Genes Chromosomes* Cancer40(1):78-83, 2004. doi: 10.1002/gcc.20023; Reeser, 등, *J Mo/ Diagn,* 19(5):682-696, 2017. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006; Basturk, 등, *Mod Patho/,* 30(12):1760-1772, 2017. doi: 10.1038/modpathol.2017.60; Wang, 등, *Cancer* 123(20):3916-3924, 2017. doi: 10.1002/cncr.30837; Kim, 등,*Oncotarget,*8(9):15014-15022, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.14788; Busse, 등, *Genes Chromosomes Cancer,* 56(10):730-749, 2017. doi: 10.1002/gcc.22477; Shi, 등, *J Transl Med.,* 14(1):339, 2016. doi: 10.1186/s12967-016-1075-6을 참조하며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0694] FGFR 점 돌연변이는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, UniParc 항목 UPI00000534B8; UniParc 항목 UPI0000001COF; UniParc 항목 UPI000002A99A; UniParc 항목 UPI000012A72A; UniParc 항목 UPI000059D1C2; UniParc 항목 UPI000002A9AC; Uniparc 항목 UPI000012A72C; Uniparc 항목 UPI000012A72D; Uniparc 항목 UPI000013EOB8; Uniparc 항목 UPI0001CE06A3; Gen 은행 항목 BAD92868.1; Ang 등, *Diagn. Mo/. Patho/.* 2014년 2월 24일; 미국 특허 출원 공개 번호 2011/0008347; Gallo 등, *Cytokine Growth Factor Rev.* 26:425-449, 2015; Davies 등, *J. Cancer Res.* 65:7591, 2005; Kelleher 등, *Carcinogenesis* 34:2198, 2013; Cazier 등, *Nat. Commun.* 5:3756, 2014; Liu 등, *Genet. Mo/. Res.* 13:1109, 2014; Trudel 등, *Blood* 107:4039, 2006; Gallo 등, *Cytokine Growth Factor Rev.* 26:425, 2015; Liao 등, Cancer Res. 73:5195-5205, 2013; Martincorena 등, Science 348:880 (2015); 미국 특허 출원 공개 번호 US2016/0235744A1; 미국 특허 번호 9254288B2; 미국 특허 번호 9267176B2; 미국 특허 출원 공개 번호 S2016/0215350A1; 유럽 특허 출원 공개 번호 EP3023101A1; PCT 특허 출원 공개 번호 WO2016105503A1; Rivera 등, *Acta. Neuropatho/.,131(6):847-63,* 2016; Lo Iacono 등, *Oncotarget.,* 7(12):14394-404, 2016; Deeken 등, *Journal of Clinical Oncology,* 34:Supp. Supplement 15, pp. iii93. 요약서 번호: el 7520, 2016 Annual Meeting of the American Society

of Clinical Oncology, Chicago, IL; Sullivan 등, *Journal of Clinical Oncology,* 34:Supp. Supplement 15, pp. iii93. 요약서 번호: 11596, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; Nguyen 등, *Molecular Cancer Therapeutics,* Vol. 14, No. 12, Supp.2, 요약서 번호: C199, AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2015; Li 등, *Hum. Patho/.,* 55:143-50, 2016; 유럽 특허 번호 EP2203449B1; Yoza 등, *Genes Cells.,* (10):1049-1058, 2016; 미국 특허 번호 9,254,288B2; 유럽 특허 출원 공개 번호 3023101A1; PCT 출원 공개 번호 WO 2015/099127A1; 유럽 특허 번호 EP2203449B1; Yoza 등, *Genes Cells.,* (10):1049-1058, 2016; Bunney 등, *EbioMedicine,* 2(3):194-204, 2015; Byron 등, *Neop/asia,* 15(8):975-88, 2013; 유럽 특허 출원 공개 번호 EP3023101A1; PCT 출원 공개 번호 WO 2015/099127A1; Thussbas 등, *J. Clin. Oneal.,* 24(23):3747-55, 2006; Chell 등, *Oncogene,* 32(25):3059-70, 2013; Tanizaki 등, *Cancer Res.* 75(15):3149-3146 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3771; Yang 등, *EBioMedicine* pii S2352-3964(18)30218-4. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.011; Jakobsen 등, *Oncotarget* 9(40):26195-26208, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.25490; Stone 등, *Acta Neuropatho/* 135(1):115-129, 2017. doi: 10.1007/s00401-017-1773-z; Pekmezci 등, Acta Nurotaphol. Commun. 6(1):47. doi: 10.1186/s40478-018-0551-z; De Mattos-Arruda 등, *Oncotarget* 9(29):20617-20630, 2018. doi:10.18632/oncotarget.25041; Oliveira 등, *J Exp Clin Cancer Res* 37(1):84, 2018. doi: 10.1186/s13046-018-0746-y; Cha 등, *Mo/ Oneal* 12(7):993-1003, 2018. doi: 10.1002/1878-0261.12194; Ikeda 등, *Oncologist,* 23(5):586-593, 2018. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0479; Pelaez-Garda 등, *PLoS One,* 8(5):e63695, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0063695; Shimada 등, *Oncotarget,* 8(55):93567-93579, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.20510; Welander 등, *World J Surg,* 42(2):482-489, 2018. doi: 10.1007/s00268-017-4320-0; Chandrani 등, *Ann Oneal,* 28(3):597-603, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdw636; Dalin 등, *Nat Commun,* 8(1):1197, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-01178-z; Taurin 등, *Intl Gyneco/ Cancer,* 28(1):152-160, 2018. doi: 10.1097/IGC.0000000000001129; Haugh 등, *J Invest Dermatol* 138(2):384-393, 2018. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.022; Babina 및 Turner, *Nat Rev Cancer* 17(5):318-332, 2017. doi: 10.1038/nrc.2017.8; Greenman 등, *Nature* 446(7132):153-158, 2007. doi: 10.1038/nature05610; Helsten 등, *Clin Cancer Res,* 22(1):259-267, 2016. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212; Kim 등, BMC Urol, 18:68, 2018. doi: 10.1186/s12894-018-0380-1; Goyal 등, *Cancer Discov,* 7(3):252-263, 2017. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1000; Premov 등, *Oncogene,* 36(22):3168-3177, 2017. doi: 10.1038/onc.2016.464; Geelvink 등, *Int J Mo/ Sci.* 19(9): pii:E2548, 2018. doi: 10.3390/ijms19092548; Lee 등, *Exp Ther Med.* 16(2):1343-1349, 2018. doi: 10.3892/etm.2018.6323; Kas 등, *Cancer Res,* 78(19):5668-5679, 2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0757; Chesi 등, *Blood,* 97(3):729-736, 2001. PMID: 11157491. *FGFR3 이소형 Ille 잔기 795-808의 결실은 정지 코돈을 삭제하여 단백질을 99개 아미노산만큼 연장한다 (ATGPQQCEGSLAAHPAAGAQPLPGMRLSADGETATQSFGLCVCVCVCVCVCTSACACVRAHLASRCRGTLGVPAA VQRSPDWCCSTEGPLFWGDPVQNVSGPTRWDPVGQGAGPDMARPLPLHHGTSQGALGPSHTQS);* Ge, 등, *Am J Cancer Res.* 7(7):1540-1553, 2017. PMID: 28744403; Jiao 등, *Nat Genet,* 45(12):1470-1473, 2013. doi: 10.1038/ng.2813; Jusakul 등, *Cancer Discov.* 7(10):1116-1135, 2017. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0368; Guyard 등, *Respir Res.,* 18(1):120, 2018. doi: 10.1186/s12931-017-0605-y; Paik 등, *Clin Cancer Res.,* 23(18):5366-5373, 2017. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0645; Roy 등, *Mod Patho/.,* 30(8):1133-1143, 2017. doi: 10.1038/modpathol.2017.33; Chakrabarty 등, *Br J Cancer,* 117(1):136-143, 2017. doi: 10.1038/bjc.2017.148; Hoang 등, *Sci Transl Med.,* 5(197):197ra102. doi: 10.1126/scitranslmed.3006200; Kim 등, *Ann Oneal.,* 28(6):1250-1259. doi: 10.1093/annonc/mdx098을 참조하며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0695] 본 개시내용의 화합물은 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4를 억제하는 것으로 밝혀졌으며, 따라서 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 억제제로 치료될 수 있는 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 것으로 여겨진다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 FGFR 관련 질환 및 장애, 예를 들어 혈액암 및 고형 종양을 포함하는 암과 같은 증식성 장애, 및 혈관신생 관련 장애를 치료하는데 유용할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 발달 장애를 포함하는 FGFR, 예를 들어 FGFR3의 상염색체 우성 돌연변이로부터 발생하는 장애를 치료하는데 유용할 수 있다. 본 개시내용의 화합물로 치료될 발달 장애에는 연골무형성증(Ach) 및 연골형성저하증(Hch), 발달 지연 및 흑색극세포증을 동반한 중증 연골무형성증(SADDAN) 및 타나토포릭 이형성증(TD)을 포함하는 관련 연골이형성증 증후군이 포함된다.

[0696] FGFR 관련 질환 및 장애의 비제한적 예에는 흑색극세포증, 연골무형성증, 에이퍼트 증후군, 베어-스티븐슨 증후

군(BSS), 굴지증, 고신장 및 청력 상실 증후군(CATSHL) 증후군, 구순구개열, 선천성 심장 질환(예를 들어, 모호 생식기와 관련됨), 두개골조기유합증, 크루존 증후군, 손발가락결손증, 뇌두개피부 지방 침착증, 하츠필드 증후군, 연골형성저하증, 저성선자극호르몬 성선저하증(예를 들어, 후각 상실증을 동반하거나 동반하지 않는 저성선자극호르몬 성선저하증 2, 칼만 증후군), 심상어린선 및/또는 아토피성 피부염, 잭슨-와이즈 증후군, 치명적인 폐선방 이형성증, 소안구증, 뮈엔케 관상 두개골조기유합증, 골파임 이형성증, 파이퍼 증후군, 지루성 각화증, 합지증, 타나토포릭 이형성증(예를 들어, 유형 I 또는 유형 II), 삼각두증 1(전두봉합 두개골조기유합증이라고도 함) 및 종양 유발 골연화증이 포함된다.

[0697] FGFR1 관련 질환 및 장애의 비제한적 예에는 선천성 심장 질환(예를 들어, 모호 생식기와 관련됨), 두개골조기유합증, 뇌두개피부 지방 침착증, 하츠필드 증후군, 저성선자극호르몬 성선저하증(예를 들어, 후각 상실증을 동반하거나 동반하지 않는 저성선자극호르몬 성선저하증 2, 칼만 증후군), 심상어린선 및/또는 아토피성 피부염, 잭슨-와이즈 증후군, 골파임 이형성증, 파이퍼 증후군, 삼각두증 1(전두봉합 두개골조기유합증이라고도 함) 및 종양 유발 골연화증이 포함된다.

[0698] FGFR2 관련 질환 및 장애의 비제한적 예에는 에이퍼트 증후군, 베어-스티븐슨 증후군(BSS), 크루존 증후군, 손발가락결손증, 잭슨-와이즈 증후군, 치명적인 폐선방 이형성증, 파이퍼 증후군 및 합지증이 포함된다. FGFR3 관련 질환 및 장애의 비제한적 예에는 흑색극세포증, 연골무형성증, 굴지증, 고신장 및 청력 상실 증후군(CATSHL) 증후군, 구순구개열, 두개골조기유합증, 연골형성저하증, 소안구증, 뮈엔케 관상 두개골조기유합증, 지루성 각화증 및 타나토포릭 이형성증(예를 들어, 유형 I 또는 유형 II)이 포함된다. 참조, UniParc 항목 UPI00000534B8; UniParc 항목 UPI0000001C0F;Uni Pare 항목 UPI000002A99A;UniParc 항목 UPI000012A72A;Yong-Xing 등, Hum. Mol. Genet. 9(13):2001-2008, 2000; Eeva-Maria Laitinen 등, PLoS One 7(6):e39450, 2012; Hart 등, Oncogene 19(29):3309-3320, 2000; Shiang 등, Cell 76:335-342, 1994; Rosseau 등, Nature 371:252-254, 1994; Tavormina 등, Nature Genet. 9:321-328, 1995; Bellus 등, Nature Genet. 10:357-359, 1995; Muenke 등, Nature Genet. 8:269-274, 1994; Rutland 등, Nature Genet. 9:173-176, 1995; Reardon 등, Nature Genet. 8:98-103, 1994; Wilkie 등, Nature Genet. 9:165-172, 1995; Jabs 등, Nature Genet. 8:275-279, 1994; 일본 특허 번호 JP05868992B2; Ye 등, Plast. Reconstr. Surg., 137(3):952-61, 2016; 미국 특허 번호 9447098B2; Bellus 등, Am. J. Med. Genet. 85(1):53-65, 1999; PCT 특허 출원 공개 번호 WO2016139227A1; 호주 특허 출원 공개 번호 AU2014362227A1; 중국 특허 번호 CN102741256B; Ohishi 등, Am. J. Med. Genet. A., doi: 10.1002/ajmg.a.37992, 2016; Nagahara 등, Clin. Pediatr. Endocrinol., 25(3): 103-106, 2016; Hibberd 등, Am. J. Med. Genet. A., doi: 10.1002/ajmg.a.37862, 2016; Dias 등, Exp. Mol. Pathol., 101(1):116-23, 2016; Lin 등, Mol. Med. Rep., 14(3):1941-6, 2016; Barnett 등, Hum. Mutat., 37(9):955-63, 2016; Krstevska-Konstantinova 등, Med. Arch., 70(2):148-50, 2016; Kuentz 등, Br. J. Dermatol., doi: 10.1111/bjd.14681, 2016; Ron 등, Am. J. Case Rep., 15;17:254-8, 2016; Fernandes 등., Am. J. Med. Genet. A., 170(6):1532-7, 2016; Lindy 등, Am. J. Med. Genet. A., 170(6):1573-9, 2016; Bennett 등, Am. J. Hum. Genet., 98(3):579-87, 2016; Ichiyama 등, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereal., 30(3):442-5, 2016; Zhao 등, Int. J. Clin. Exp. Med., 8(10):19241-9, 2015; Hasegawa 등, Am. J. Med. Genet. A., 170A(5):1370-2, 2016; Legeai-Mallet, Endocr. Dev., 30:98-105, 2016; Takagi, Am. J. Med. Genet. A., 167A(11):2851-4, 2015; Goncalves, Fertil. Steril., 104(5):1261-7.e1, 2015; Miller 등, Journal of Clinical Oncology, 34:Supp. Supplement 15, pp. iii93. 요약서 번호: e22500, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; Sarabipour 등, J. Mol. Biol., 428(20):3903-3910, 2016; Escobar 등, Am. J. Med. Genet. A., 170(7):1908-11, 2016; Mazen 등, Sex Dev., 10(1):16-22, 2016; Taylan 등, *J Allergy Clin Immunol,* 136(2):507-9, 2015. doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.010; Kant 등, *EuroJourn Endocrinol,* 172(6):763-770, 2015. doi: 10.1530/EJE-14-0945; Gonzalez-Del Angel 등, *Am J med Genet A,* 176(1):161-166, 2018. doi: 10.1002/ajmg.a.38526; Lei 및 Deng, *Int J Biol Sci* 13(9):1163:1171, 2017. doi: 10.7150/ijbs.20792; Lajeunie 등, *Eur J Hum Genet,* 14(3):289-298, 2006. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201558; Karadimas 등, *Prenat Diagn,* 26(3):258-261, 2006. doi: 10.1002/pd.1392; Ibrahimi 등, *Hum Mo/ Genet* 13(19):2313-2324, 2004. doi: 10.1093/hmg/ddh235; Trarbach 등, *J Clin Endocrinol Metab.,* 91(10):4006-4012, 2006. doi: 10.1210/jc.2005-2793; Dode 등, *Nat Genet,* 33(4):463-465, 2003. doi: 10.1038/ng1122을 참조하며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0699] "혈관신생 관련 장애"라는 용어는 질환을 앓고 있지 않은 대상체의 유사한 조직과 비교하여 대상체 또는 환자의 조직에서 혈관의 수 또는 크기가 부분적으로 증가한 것을 특징으로 하는 질환을 의미한다. 혈관신생 관련 장애의 비제한적 예에는 암(예를 들어, 전립선암, 폐암, 유방암, 방광암, 신장암, 직장암, 결장암, 위암, 췌장암,

난소암, 흑색종, 간종양, 육종 및 림프종과 같은 본원에 기재된 예시적인 암 중 임의의 것), 삼출성 황반변성, 증식성 당뇨병성 망막병증, 허혈성 망막병증, 미숙아 망막병증, 신생혈관 녹내장, 홍채조홍, 각막 혈관신생, 모양체염, 낫적혈구망막병증 및 익상편이 포함된다.

[0700] 본 개시내용의 화합물은 야생형 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4를 억제한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 돌연변이된 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4를 억제한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR 키나제 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4를 억제한다.

[0701] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암(예를 들어, FGFR 관련 암)은 혈액암이다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암(예를 들어, FGFR 관련 암)은 고형 종양이다.

[0702] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암(예를 들어, FGFR 관련 암)은 폐암(예를 들어, 소세포 폐암종, 비소세포 폐암종, 편평세포암종, 폐선암종, 대세포암종, 중피종, 폐신경내분비암종, 흡연 관련 폐암), 전립선암, 결장직장암(예를 들어, 직장선암종), 자궁내막암(예를 들어, 자궁내막양 자궁내막암, 자궁내막선암종), 유방암(예를 들어, 호르몬 수용체 양성 유방암, 삼중 음성 유방암, 유방의 신경내분비암종), 피부암(예를 들어, 흑색종, 피부 편평세포암종, 기저세포암종, 대편평세포암종), 담낭암, 지방육종(예를 들어, 미분화 지방육종, 점액성 지방육종), 크롬친화성세포종, 근상피암종, 요로상피세포암종, 정모세포고환종, 위암, 두경부암(예를 들어, 두경부(편평세포)암종, 두경부 선양낭성 선암종), 뇌암(예를 들어, 신경절신경 종양, 신경교종, 신경모세포종, 교모세포종, 털모양 성상세포종, 로제트 형성 신경절신경 종양, 배태이형성성 신경상피종, 역형성 성상세포종, 수모세포종, 신경절교종, 핍지교종), 악성 말초신경초 종양, 육종(예를 들어, 연조직 육종(예를 들어, 평활근육종), 골육종), 식도암(예를 들어, 식도 선암종), 림프종, 방광암(예를 들어, 방광 요로상피(전이 세포)암종), 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 편평세포 암종, 자궁경부 선암종), 나팔관암(예를 들어, 나팔관암종), 난소암(예를 들어, 난소장액성암, 난소 점액암), 담관암종, 선양낭포암종, 췌장암(예를 들어, 췌장 외분비암종, 췌장관 선암종, 췌장암 상피내 신생물), 타액선암(예를 들어, 다형성 타액선 선암종, 타액선 선양낭포암), 구강암(예를 들어, 구강 편평세포 암), 자궁암, 위암(예를 들어, 위선암종), 위장관 기질 종양, 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 림프상피종, 항문암(예를 들어, 항문 편평세포 암종), 전립선암(예를 들어, 전립선 선암종), 신세포 암, 흉선암, 위식도 접합부 선암종, 고환암, 횡문근육종(예를 들어, 폐포 횡문근육종, 배아 횡문근육종), 신장 유두암종, 간암(예를 들어, 간세포암종, 간내 담관암종), 카르시노이드, 골수 증식성 장애(골수 증식성 신생물(MPN)이라고도 함); 예를 들어, 8p11 골수증식 증후군(EMS, 줄기세포 백혈병/림프종이라고도 함), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML)), 림프종(예를 들어, T 세포 림프종, T 림프구성 림프종, 급성 림프구성 백혈병(ALL), B세포 림프종), 골수성 및 림프성 신생물, 만성 호중구성 백혈병, 인산 뇨증 중간엽 종양, 갑상선암(예를 들어, 역형성 갑상선암종), 또는 담도암이다.

[0703] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암(예를 들어, FGFR 관련 암)은 다음의 그룹으로부터 선택된다: 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 청소년 암, 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형/횡문근 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 미지의 원발성 암종, 심장 종양, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수구성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 신생물, 부위별 신생물, 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 피부 혈관육종, 담관암, 관 제자리 암종, 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포 종양, 생식선외 생식세포 종양, 간외 담관암, 안암, 나팔관암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신 영양막 질환, 신경교종, 털세포 종양, 털세포 백혈병, 두경부암, 흉부 신생물, 두경부 신생물, CNS 종양, 원발성 CNS 종양, 심장암, 간세포암, 조직구증가증, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시 육종, 콩팥암, 랑게르한스 세포 조직구증가증, 후두암, 백혈병, 입술 및 구강암, 간암, 폐암, 림프종, 거대 글로불린혈증, 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 골암종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 전이성 편평 경부암, 정중선 암종(midline tract carcinoma), 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 부위별 신생물, 신생물, 골수구성 백혈병, 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 골수증식성 신생물, 비강 및 부비강암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 폐 신생물, 폐암, 폐 신생물, 호흡기관 신생물, 기관지원성 암종, 기관지 신생물, 구강암(oral cancer), 구강암(oral cavity cancer), 입술암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 褐색세포종(pheochromosytoma), 뇌하수체암, 형질세포 신생물, 흉막폐 모세포종, 임신-연관된 유방암, 원발성 중

추신경계 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 직장암, 결장암, 결장 신생물, 신장세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 스피츠 종양, 소 세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포암종, 편평 경부암, 위암, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 수뇨관의 이행세포암, 미지의 원발성 암종, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암 및 윌름스 종양.

[0704] 일부 실시양태에서, 혈액암 (예컨대, FGFR 관련 암인 혈액암)은 백혈병, 림프종(비호지킨 림프종), 호지킨 질환(호지킨 림프종으로 또한 칭함) 및 골수종, 예를 들어, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수구 백혈병(APL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수단구성 백혈병(CMML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 급성 미분화 백혈병(AUL), 역형성 대-세포 림프종(ALCL), 전림프구성 백혈병(PML), 청소년 골수단구성 백혈병(JMML), 성인 T-세포 ALL, 삼계통 골수이형성증을 동반한 AML(AML/TMDS), 혼합 계통 백혈병(MLL), 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 장애(MPD) 및 다발성 골수종 (MM)으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0705] 혈액학적 암의 추가적인 예는 골수증식성 장애 (MPD), 예컨대, 진성적혈구증가증 (PV), 본태성 혈소판감소증 (ET) 및 특발성 원발성 골수섬유증 (IMF/IPF/PMF)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혈액암(예를 들어, FGFR 관련 암인 혈액암)은 AML 또는 CMML이다.

[0706] 일부 실시양태에서, 암(예를 들어, FGFR-관련 암)은 고형 종양이다. 고형 종양(예를 들어, FGFR 관련 암인 고형 종양)의 예에는 예를 들어 폐암(예를 들어 폐 선암종, 비소세포 폐암종, 편평 세포 폐암), 방광암, 결장직장암, 뇌암, 고환암, 담관암, 자궁경부암, 정모세포고환종이 포함된다. 예를 들어, Turner 및 Grose, *Nat. Rev. Cancer*, 10(2):116-129, 2010을 참조한다.

[0707] 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 뇌암, 유방암, 담관암종, 두경부암, 폐암, 다발성 골수종, 횡문근육종, 요도암, 자궁암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 유방암 및 뇌암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0708] 일부 실시양태에서, 암은 간세포암종이다.

[0709] 일부 실시양태에서, FGFR1 관련 암은 폐암, 유방암 및 뇌암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0710] 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 자궁암, 담관암종 및 폐암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0711] 일부 실시양태에서, FGFR2 관련 암은 유방암, 자궁암, 담관암종 및 폐암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 방광암, 요도암, 다발성 골수종 및 두경부암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0712] 일부 실시양태에서, FGFR3 관련 암은 폐암, 방광암, 요도암, 다발성 골수종 및 두경부암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0713] 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 횡문근육종 및 유방암으로부터 선택된다.

[0714] 일부 실시양태에서, FGFR4 관련 암은 간세포암종, 폐암, 횡문근육종 및 유방암으로부터 선택된다.

[0715] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR1의 증폭 또는 과발현과 관련된 암, 예를 들어 유방암 또는 암종(예를 들어, 호르몬 수용체 양성 유방암, 상피내관암종(유방)), 췌장관 선암종, 췌장외분비암종, 흡연 관련 폐암, 소세포 폐암, 폐선암종, 비소세포 폐암, 편평 세포 폐암 또는 암종, 전립선 암 또는 암종, 난소암, 나팔관 암종, 방광암, 횡문근육종, 두경부 암종(예를 들어, 두경부 편평 세포 암종), 식도암(예를 들어, 식도 편평 세포 암종), 육종(예를 들어, 골육종), 간세포 암종, 신장 세포 암종, 결장직장암(예를 들어, 결장직장 선암종), 전립선암, 타액선 종양, 다형성 교모세포종, 방광암, 요로상피세포암종, 미지의 원발성 암종, 편평 비폐 종양, 위암, 위식도 접합부 암종, 선양낭포암종, 항문 편평 세포 암종, 구강 편평 세포 암종, 담관암종, 혈관내피종, 평활근육종, 흑색종, 신경내분비암종, 편평세포암종, 자궁암육종을 치료하는데 유용하다.

[0716] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR2의 증폭과 관련된 암, 예를 들어 위암, 위식도 접합부 선암종, 유방암(예를 들어 삼중 음성 유방암), 결장암, 결장직장암(예를 들어 결장직장 선암종), 요로상피암, 방광 선암종, 미지의 원발성 암종, 담관암종, 자궁내막암종 선암종, 식도 선암종, 담낭 암종, 난소암, 나팔관 암종, 췌장 외분비암종, 육종, 편평 세포 암종을 치료하는데 유용하다.

[0717] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR2의 과발현과 관련된 암, 예를 들어 점액성 지방암종, 직장암, 신세포 암종, 유방암을 치료하는데 유용하다.

[0718] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR3 활성의 상향조절과 관련된 암, 예를 들어 결장직장암, 간세포암종, 췌장 외분비암종을 치료하는데 유용하다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR3 활성의 과발현과 관련된 암, 예를 들어 다발성 골수종, 갑상선 암종을 치료하는데 유용하다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR3의 활성 증폭과 관련된 암, 예를 들어 방광암 및 타액선 선양낭포암, 요로상피암, 유방암, 카르시노이드, 미지의 원발성 암종, 결장직장암(예를 들어, 결장직장 선암종), 담낭암종, 위암, 위 식도 접합부 선암종, 신경교종, 중피종, 비소세포폐암종, 소세포폐암, 난소암, 나팔관암종, 췌장 외분비암종을 치료하는 데 유용하다.

[0719] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR4의 증폭과 관련된 암, 예를 들어 횡문근육종, 전립선암 또는 암종, 유방암, 요로상피암, 카르시노이드, 미지의 원발성 암종, 식도 선암종, 두경부 암종 , 간세포암종, 비소세포폐암종, 난소암, 나팔관암종, 복막암종, 신세포암종을 치료하는데 유용하다.

[0720] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR4 활성의 상향조절과 관련된 암, 예를 들어 결장직장암, 간세포암종, 부신 암종, 유방암을 치료하는데 유용하다.

[0721] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR4 활성의 과발현과 관련된 암, 예를 들어 췌장 상피내 신생물 및 췌장관 선암종을 치료하는데 유용하다.

[0722] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 다른 것보다 하나의 FGFR에 대해 더 선택적이다. 본원에 사용된 바와 같이, 제2 표적보다 제1 표적에 대한 화합물의 "선택성"은 화합물이 제2 표적보다 제1 표적에서 더 강력한 활성을 갖는다는 것을 의미한다. 배수 선택성(fold selectivity)은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 계산될 수 있다. 예를 들어, 배수 선택성은 제2 표적(예를 들어, FGFR1)에 대한 화합물의 IC50 값(또는 Kd 값)을 제1 표적(예를 들어, FGFR2 또는 FGFR3)에 대한 동일한 화합물의 IC50 값(또는 Kd 값)으로 나누어 계산할 수 있다. IC50 값(또는 Kd 값)은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 제1 표적에 대해 500nM 미만의 활성을 갖는 것으로 먼저 결정된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 제2 표적에 대해 500nM 미만의 활성을 갖는 것으로 먼저 결정된다.

[0723] 예를 들어, 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR1보다 FGFR3에 대해 더 선택적이다. 일부 측면에서, 화합물은 FGFR1보다 FGFR3에 대해 적어도 3배 더 선택적이다. 일부 측면에서, 화합물은 FGFR1보다 FGFR3에 대해 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 500 또는 1000배 더 선택적이다.

[0724] 예를 들어, 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR1보다 FGFR4에 대해 더 선택적이다. 일부 측면에서, 화합물은 FGFR1보다 FGFR4에 대해 적어도 3배 더 선택적이다. 일부 측면에서, 화합물은 FGFR1보다 FGFR4에 대해 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 500 또는 1000배 더 선택적이다.

[0725] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR1보다 FGFR2에 대해 더 선택적이다. 일부 측면에서, 화합물은 FGFR1보다 FGFR2에 대해 적어도 3배 더 선택적이다. 일부 측면에서, 화합물은 FGFR1보다 FGFR2에 대해 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 500 또는 1000배 더 선택적이다.

[0726] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 제2 FGFR 패밀리 구성원(예를 들어, FGFR1 또는 FGFR4)보다 제1 FGFR 패밀리 구성원(예를 들어, FGFR2 또는 FGFR3)에 대해 더 선택적이다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 제2 FGFR 패밀리 구성원보다 제1 FGFR 패밀리 구성원에 대해 적어도 3배 더 선택적이다. 일부 측면에서, 화합물은 제2 FGFR 패밀리 구성원보다 제1 FGFR 패밀리 구성원에 대해 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 적어도 1000배 더 선택적이다.

[0727] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 제2 FGFR 패밀리 구성원(예를 들어, FGFR1 또는 FGFR2)보다 제1 FGFR 패밀리 구성원(예를 들어, FGFR4 또는 FGFR3)에 대해 더 선택적이다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 제2 FGFR 패밀리 구성원보다 제1 FGFR 패밀리 구성원에 대해 적어도 3배 더 선택적이다. 일부 측면에서, 화합물은 제2 FGFR 패밀리 구성원보다 제1 FGFR 패밀리 구성원에 대해 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 적어도 1000배 더 선택적이다.

[0728] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR 키나제가 아닌 다른 키나제보다 FGFR 키나제에 대해 더 선택적이다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 FGFR 키나제가 아닌 다른 키나제보다 FGFR 키나제에 대해 적어도 3배 더 선택적이다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR 키나제가 아닌 다른 키나제보다 FGFR 키나제에 대해 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 적어도 1000배 더 선택적이다. FGFR 키나제가 아닌 키나제는 예를 들어 KDR 키나제 및 Aurora B 키나제를 포함한다.

[0729] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 뇌 및/또는 중추신경계(CNS) 침투를 나타낸다. 이러한 화합물은 혈액 뇌 장벽을 통과하고 뇌 및/또는 다른 CNS 구조에서 FGFR 키나제를 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 치료 유효량으로 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 있다. 예를 들어, 암(예를 들어, FGFR 관련 뇌암 또는 CNS 암과 같은 FGFR 관련 암)에 걸린 대상체의 치료는 대상체에게 화합물을 투여(예를 들어, 경구 투여)하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 원발성 뇌 종양 또는 전이성 뇌 종양을 치료하는 데 유용하다. 예를 들어 FGFR 관련 원발성 뇌종양 또는 전이성 뇌종양이 있다.

[0730] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 높은 GI 흡수, 낮은 제거율 및 약물-약물 상호작용에 대한 낮은 가능성 중 하나 이상을 나타낸다.

[0731] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR 관련 질환 또는 장애(예를 들어, FGFR 관련 암)로 진단된(또는 있는 것으로 확인된) 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있으며, 이는 대상체에 치료 유효량의 본 개시물질의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, FGFR 관련 질환 또는 장애(예를 들어, FGFR 관련 암)를 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터 얻은 생검 샘플에서 FGFR 유전자, FGFR 키나제, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애를 확인하기 위한 규제 기관 승인, 예를 들어 FDA 승인 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비제한적인 예 중 임의의 것을 수행함으로써 FGFR 관련 질환 또는 장애(예를 들어, FGFR 관련 암)를 갖는 것으로 확인되거나 진단된다. 일부 실시양태에서, 테스트 또는 검정은 키트로 제공된다. 일부 실시양태에서, FGFR 관련 질환 또는 장애는 FGFR 관련 암이다. 예를 들어, FGFR 관련 암은 하나 이상의 FGFR 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 암일 수 있다.

[0732] 또한, 이를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 다음을 포함한다: (a) 대상체에서 FGFR 관련 질환 또는 장애를 검출하는 단계; 및 (b) 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계. 이들 방법의 일부 실시양태는 추가 요법 또는 치료제(예를 들어, 제2 FGFR 억제제, 본 개시내용의 제2 화합물, 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 제1 FGFR 억제제로 치료를 받았거나 이전에 다른 치료로 치료받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터 얻은 생검 샘플에서 FGFR 유전자, FGFR 키나제, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애를 확인하기 위한 규제 기관 승인, 예를 들어 FDA 승인 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비제한적인 예 중 임의의 것을 수행함으로써 FGFR 관련 질환 또는 장애를 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 테스트 또는 검정은 키트로 제공된다.

[0733] 또한, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 다음을 포함한다: (a) 대상체에서 FGFR 관련 암을 검출하는 단계; 및 (b) 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계. 이들 방법의 일부 실시양태는 추가 요법 또는 치료제(예를 들어, 제2 FGFR 억제제, 본 개시내용의 제2 화합물, 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 제1 FGFR 억제제로 치료받았거나 이전에 다른 항암 치료, 예를 들어 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터 얻은 생검 샘플에서 FGFR 유전자, FGFR 키나제, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애를 확인하기 위한 규제 기관 승인, 예를 들어 FDA 승인 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비제한적인 예 중 임의의 것을 수행함으로써 FGFR 관련 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 테스트 또는 검정은 키트로 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 FGFR 관련 암이다. 예를 들어, FGFR 관련 암은 하나 이상의 FGFR 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 암일 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 FGFR 관련 암이다. 예를 들어, FGFR 관련 암은 하나 이상의 FGFR 활성화 돌연변이를 포함하는 암일 수 있다.

[0734] 또한 대상체가 FGFR 유전자, FGFR 키나제, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애를 가지고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 얻은 샘플에 대한 검정을 수행하는 단계 및 FGFR 유전자, FGFR 키나제, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여(예를 들어, 특이적 또는 선택적으로 투여)하는 단계를 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 추가 요법 또는 치료제(예를 들어, 제2 FGFR 억제제, 본 개시내용의 제2 화합물, 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 제1 FGFR 억제제로 치료받았거나 이전에 다른 항암 치료, 예를 들어 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 FGFR 관련 질환 또는 장애(예를 들어, FGFR 관련 암)를 갖는 것

으로 의심되는 대상체, FGFR 관련 질환 또는 장애(예를 들어, FGFR 관련 암)의 하나 이상의 증상을 나타내는 대상체, 또는 FGFR 관련 질환 또는 장애(예를 들어, FGFR 관련 암)가 발생할 위험이 높은 대상체이다. 일부 실시양태에서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학 또는 브레이크 어파트(break apart) FISH 분석을 활용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관 승인 검정, 예를 들어 FDA 승인 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다. 이러한 방법에 사용될 수 있는 추가의 비제한적인 검정이 본원에 기재되어 있다. 추가적인 검정도 당업계에 알려져 있다. 일부 실시양태에서, FGFR 유전자, FGFR 키나제, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애는 하나 이상의 FGFR 억제제 내성 돌연변이를 포함한다.

[0735] 또한 대상체에 대한 치료법을 선택하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 방법은 대상체에게 FGFR 유전자, FGFR 키나제, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애(예를 들어, 하나 이상의 FGFR 억제제 내성 돌연변이)를 가지고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 얻은 샘플에 대한 검정을 수행하는 단계 및 FGFR 유전자, FGFR 키나제, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현이나 활성, 또는 수준의 조절 장애가 있는 것으로 결정된 대상체를 FGFR 관련 암이 있는 것으로 확인 또는 진단하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태는 FGFR 관련 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 선택된 치료법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 선택된 치료법은 FGFR 관련 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내(*in vitro*) 검정이다. 예를 들어 차세대 서열분석, 면역조직화학 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용하는 검정이 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관 승인, 예를 들어 FDA 승인 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다.

[0736] 또한 다음을 포함하는, 대상체에서 FGFR 관련 암을 치료하는 방법이 제공된다: (a) 제1 FGFR 키나제 억제제의 1회 이상(예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 또는 10회 이상) 용량을 FGFR 관련 암(예를 들어, 본원에 기재된 FGFR 관련 암 유형 중 임의의 것)이 있는 것으로 확인되거나 진단된(예를 들어, 본원에 기재된 또는 당업계에 공지된 예시적인 방법 중 임의의 것을 사용하여 FGFR 관련 암이 있다고 확인되거나 진단된) 대상체에게 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 후에, 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계; (c) 순환 종양 DNA의 참조 수준(예를 들어, 본원에 기재된 순환 종양 DNA의 참조 수준 중 임의의 것)과 비교하여 거의 동일하거나 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 단독 요법으로서 또는 추가 요법 또는 치료제와 함께 치료 유효량의 제2 FGFR 억제제 또는 본 개시내용의 화합물을 투여하는 단계. 이러한 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 단계 (a) 이전에 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플 내 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 단계 (a) 이전에 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플 내 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 순환 종양 DNA의 임계 수준(예를 들어, 비효과적인 치료나 위약을 받고 있거나 아직 치료를 받지 않은, 유사한 FGFR 관련 암 및 유사한 단계의 FGFR 관련 암을 가진 대상체 집단에서의 순환 종양 DNA 평균 수준, 또는 비효과적인 치료나 위약을 받고 있거나 아직 치료를 받지 않은, 유사한 FGFR 관련 암 및 유사한 단계의 FGFR 관련 암을 가진 대상체에서의 순환 종양 DNA 수준)이다. 이들 방법의 일부 예에서, 제1 FGFR 억제제는 다음과 같다: ARQ-087, ASP5878, AZD4547, B-701, BAY1179470, BAY1187982, BGJ398, 브리바닙, Debio 1347, 도비티닙, E7090, 에르다피티닙, FPA144, HMPL-453, INCB054828, 렌바티닙, 루시타닙, LY3076226, MAX-40279, 닌테다닙, 오란티닙, 페미가티닙, 포나티닙, PRN1371, 로가라티닙, 설파티닙, 로블리티닙, ICP-105, BIO-1262, 푸티바티닙, 피소가티닙, LOXO-435, 또는 RLY-4008.

[0737] 본 개시내용의 화합물은 또한 추가 요법 또는 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 추가 요법 또는 치료제는 방사선 요법, 화학요법제(예를 들어, 본원에 기재된 또는 당업계에 공지된 예시적인 화학요법제 중 임의의 것), 체크포인트 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 또는 당업계에 공지된 예시적인 체크포인트 중 임의의 것), 수술(예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제), 및 하나 이상의 다른 키나제 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 또는 당업계에 공지된 키나제 억제제 중 임의의 것) 중 하나 이상을 포함한다.

[0738] 본 개시내용의 화합물은 또한 암 치료에 대한 보조제로서 유용할 수 있으며, 즉 이들은 하나 이상의 추가 요법 또는 치료제, 예를 들어 동일하거나 상이한 작용 메커니즘에 의해 작용하는 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 추가 치료제 또는 추가 요법의 투여 전에 사용될 수 있다. 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에게 일정 기간 동안 본 개시내용의 화합물의 1회 이상의 용량을 투여한 후 종양을 적어도 부분적으로 절제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1회 이상의 용량의 본 개시내용의 화합물을 사용한 치료는 종양의 적어도 부분적 절제 전에 종양의 크기(예를 들어, 종양 부담)를 감소시킨다. 일부 실시양태

에서, 대상체는 표준 요법(예를 들어, 제1 FGFR 억제제 또는 멀티키나제 억제제와 같은 화학요법제, 면역요법, 방사선, 또는 백금 기반 제제(예를 들어, 시스플라틴)의 투여)에 불응성 또는 불내성인 암(예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 종양)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전 요법(예를 들어, 제1 FGFR 억제제 또는 멀티키나제 억제제와 같은 화학요법제, 면역요법, 방사선, 또는 백금 기반 제제(예를 들어, 시스플라틴)의 투여)에 불응성 또는 불내성인 암(예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 종양)을 갖는다.

[0739] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 추가 요법 또는 치료제(예를 들어, 화학요법제)로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제의 치료 유효량과 조합하여 투여된다. 추가적인 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 기타 FGFR 표적화된 치료제(즉, 제1 또는 제2 FGFR 키나제 억제제), 기타 키나제 억제제(예를 들어, 수용체 티로신 키나제 표적화된 치료제 (예를 들어, Trk 억제제 또는 EGFR 억제제)), 신호 전달 경로 억제제, 체크포인트 억제제, 아폽토시스 경로의 조절제(예를 들어, 오바타클락스); 세포독성 화학요법제, 혈관신생 표적화된 요법, 면역요법을 포함한 면역 표적화된 제제, 방사선요법.

[0740] 또한 (a) 본 개시내용의 화합물, (b) 추가 치료제, 및 (c) 선택적으로 질환 또는 장애의 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 질환 또는 장애 치료를 위한 이들의 약학적 조합을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 본 개시내용의 화합물 및 추가 치료제의 양은 함께 질환 또는 장애를 치료하는데 효과적이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 추가 치료제는 별도의 투여량으로 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 추가 치료제는 임의의 순서로 순차적으로 별도의 투여량으로, 공동 치료 유효량으로, 예를 들어 매일 또는 간헐적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 추가 치료제는 조합된 투여량으로 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 FGFR 관련 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약학적 조성물을 투여하기 전에 1회 이상의 용량의 본 개시내용의 화합물을 투여받았다.

[0741] 일부 실시양태에서, 치료 기간은 적어도 7일(예를 들어, 적어도 또는 약 8일, 적어도 또는 약 9일, 적어도 또는 약 10일, 적어도 또는 약 11일, 적어도 또는 약 12일, 적어도 또는 약 13일, 적어도 또는 약 14일, 적어도 또는 약 15일, 적어도 또는 약 16일, 적어도 또는 약 17일, 적어도 또는 약 18일, 적어도 또는 약 19일, 적어도 또는 약 20일, 적어도 또는 약 21일, 적어도 또는 약 22일, 적어도 또는 약 23일, 적어도 또는 약 24일, 적어도 또는 약 25일, 적어도 또는 약 26일, 적어도 또는 약 27일, 적어도 또는 약 28일, 적어도 또는 약 29일, 또는 적어도 또는 약 30일)이다.

[0742] 일부 실시양태에서, 치료 기간은 적어도 21일(예를 들어, 적어도 또는 약 22일, 적어도 또는 약 23일, 적어도 또는 약 24일, 적어도 또는 약 25일, 적어도 또는 약 26일, 적어도 또는 약 27일, 적어도 또는 약 28일, 적어도 또는 약 29일, 적어도 또는 약 30일, 적어도 또는 약 31일, 적어도 또는 약 32일, 적어도 또는 약 33일, 적어도 또는 약 34일, 적어도 또는 약 35일, 적어도 또는 약 36일, 적어도 또는 약 37일, 적어도 또는 약 38일, 적어도 또는 약 39일 또는 적어도 또는 약 40일)이다.

[0743] 또한 활성 성분으로서 본 개시내용의 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체(부형제)와 조합하여 함유하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 국부 투여에 적합하다. 본원에 제공된 조성물을 제조하는데 있어, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나, 예를 들어, 캡슐, 사셰(sachet), 종이 또는 기타 용기의 형태의 이러한 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로서 역할을 하는 경우, 이는 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반-고체 또는 액체 재료일 수 있다. 따라서, 조성물은 예를 들어, 활성 화합물의 중량 대비 최대 10%의 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사가능한 용액 및 멸균 패키징된 분말을 함유하는 정제, 알약, 분말, 로렌지, 사셰, 카세(cachet), 엘릭서, 현탁액, 유제, 용액, 시럽, (고체로서 또는 액체 매질 중) 에어로졸, 연고의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정제 또는 캡슐로서 제형화된다.

[0744] 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있으며, 각 투여량은 약 5 내지 약 1,000mg(1g), 보다 일반적으로 약 100mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다. "단위 투여 형태"라는 용어는 인간 대상체 및 다른 대상체를 위한 물리적으로 분리된 단위를 의미하며, 각각의 단위는 적절한 약학적 부형제와 함께 원하는 치료 효과를 생성하기 위한 미리 결정된 양의 활성 물질(즉, 본 개시내용의 화합물)을 함유한다.

[0745] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 5mg 내지 약 50mg의 활성 성분, 즉 본 개시내용의 화합물을 함유한다. 당업자는 이것이 약 5mg 내지 약 10mg, 약 10mg 내지 약 15mg, 약 15mg 내지 약 20mg, 약 20mg 내지

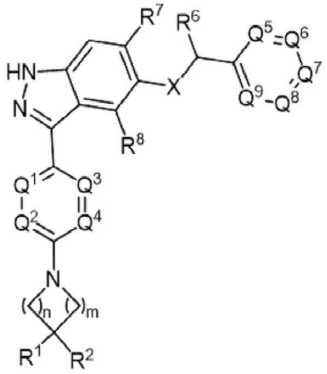
약 25mg, 약 25mg 내지 약 30mg, 약 30mg 내지 약 35mg, 약 35mg 내지 약 40mg, 약 40mg 내지 약 45mg, 또는 약 45mg 내지 약 50mg의 활성 성분을 함유하는 화합물 또는 조성물을 구현한다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 50mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자는 이것이 약 50mg 내지 약 100mg, 약 100mg 내지 약 150mg, 약 150mg 내지 약 200mg, 약 200mg 내지 약 250mg, 약 250mg 내지 약 300mg, 약 350mg 내지 약 400mg, 또는 약 450mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유하는 화합물 또는 조성물을 구현한다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 500mg 내지 약 1,000mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자는 이것이 약 500mg 내지 약 550mg, 약 550mg 내지 약 600mg, 약 600mg 내지 약 650mg, 약 650mg 내지 약 700mg, 약 700mg 내지 약 750mg, 약 750mg 내지 약 800mg, 약 800mg 내지 약 850mg, 약 850mg 내지 약 900mg, 약 900mg 내지 약 950mg, 또는 약 950mg 내지 약 1,000mg의 활성 성분을 함유하는 화합물 또는 조성물을 구현한다는 것을 이해할 것이다.

[0746] 활성 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있으며, 일반적으로 약학적 유효량으로 투여된다. 그러나 실제로 투여되는 화합물의 양은 일반적으로 치료할 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 대상체의 연령, 체중 및 반응, 대상체의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 따라 의사에 의해 결정된다는 것이 이해될 것이다.

[0747] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 약 1mg/kg 내지 약 100mg/kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 약 1mg/kg 내지 약 20mg/kg, 약 5mg/kg 내지 약 50mg/kg, 약 10mg/kg 내지 약 40mg/kg, 약 15mg/kg 내지 약 45mg/kg, 약 20mg/kg 내지 약 60mg/kg, 또는 약 40mg/kg 내지 약 70mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 5mg/kg, 약 10mg/kg, 약 15mg/kg, 약 20mg/kg, 약 25mg/kg, 약 30mg/kg, 약 35mg/kg, 약 40mg/kg, 약 45mg/kg, 약 50mg/kg, 약 55mg/kg, 약 60mg/kg, 약 65mg/kg, 약 70mg/kg, 약 75mg/kg, 약 80mg/kg, 약 85mg/kg, 약 90mg/kg, 약 95mg/kg, 또는 약 100mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 이러한 투여는 1일 1회 또는 1일 2회(BID) 투여일 수 있다.

[0748] 본 개시내용는 또한 다음 측면에 관한 것이다:

[0749] 측면 1. 화학식 (I)의 화합물:



[0750] (I),

[0751] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0752] X = O, S 또는 NR;

[0753] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0754] n = 1 또는 2;

[0755] m = 1 또는 2;

[0756] R^1은 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0757] R^2는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-NR^3R^4$, $-OR^{4a}$, $-P(O)R^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^3$, 또는 $-C(O)NR^3R^4$이고;

[0758] R^3은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0759] R^4는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_3-C_5 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$이고;

[0760] 또는 R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, F 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0761] R^{4a}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고;

[0762] R^{4b} 및 R^{4c}는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고; 또는 R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0763] R^{4d} 및 R^{4e}는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, R^{4d} 및 R^{4e}는 이들이 모두 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0764] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 5-원 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0765] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 각각 독립적으로 CR^{5a}이고;

[0766] R^{5a}는 H,할로겐, -CN, $-S(O)_2C_1$-C_6 알킬, OCF_3, OC_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0767] Q^5, Q^6, Q^7, Q^8, 및 Q^9는 각각 독립적으로 N 또는 CR^5이고, 여기서 상기 Q^5, Q^6, Q^7, Q^8, 및 Q^9 중 하나 또는 두 개는 N이고 나머지는 CR^5이고;

[0768] R^5는 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕실, 또는 시클로알킬이고;

[0769] R^6은 C_1-C_6 알킬이고;

[0770] R^7은 H, 할로겐, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 알콕실 또는 -시클로알킬이고; 그리고

[0771] R^8은 H, 할로겐, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 알콕실 또는 -시클로알킬이다.

[0772] 측면 2. 측면 1의 화합물에서, R^1은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{4d}R^{4e}$이다.

[0773] 측면 3. 측면 1 또는 측면 2의 화합물에서, X는 O이다.

[0774] 측면 4. 측면 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물에서, R^6은 CH_3이다.

[0775] 측면 5. 전술한 측면 중 어느 하나의 화합물에서, R^8은 H이다.

[0776] 측면 6. 전술한 측면 중 어느 하나의 화합물에서, R^7은 H, F, 또는 OCH_3이다.

[0777] 측면 7. 전술한 측면 중 어느 하나의 화합물에서, Q^1 및 Q^3은 각각 CR^{5a}이고, 여기서 R^{5a}는 H이다.

[0778] 측면 8. 전술한 측면 중 어느 하나의 화합물에서, Q^2 및 Q^4는 각각 N이다.

[0779] 측면 9. 측면 1 내지 7 중 어느 하나의 화합물에서, Q^2는 N이고 Q^4는 CR^{5a}이고, 여기서 R^{5a}는 H 또는 F이다.

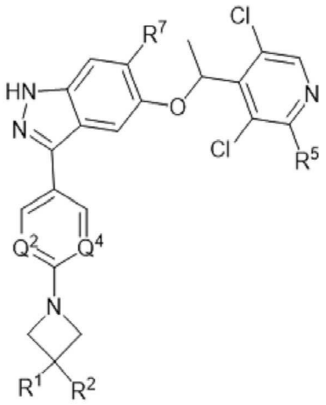
[0780] 측면 10. 측면 1 내지 7 중 어느 하나의 화합물에서, Q^2는 N이고 Q^4는 CR^{5a}이고, 여기서 R^{5a}는 CN, $S(O)_2C_1$-C_6 알

킬, OC_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0781] 측면 11. 전술한 측면 중 어느 하나의 화합물에서, Q^5 및 Q^9는 각각 CR^5이고, 여기서 각각의 R^5는 Cl이고; Q^7은 N이고; Q^6은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H이고; Q^8은 CR^5이고, 여기서 R^5는 H 또는 CH_3이다.

[0782] 측면 12. 전술한 측면 중 어느 하나의 화합물에서, n은 1이고 m은 1이다.

[0783] 측면 13. 전술한 측면 중 어느 하나의 화합물에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물:



[0784] (IA),

[0785] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서

[0786] Q^2 및 Q^4는 각각 N이거나, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 나머지는 CR^{5a}이고;

[0787] R^{5a}는 H, F, $-SO_2CH_3$ 또는 -CN이고;

[0788] R^5는 H 또는 CH_3이고; 그리고

[0789] R^7은 H, F 또는 OCH_3이다.

[0790] 측면 14. 측면 13의 화합물에 있어서, R^5는 H이다.

[0791] 측면 15. 측면 13의 화합물에 있어서, R^5는 CH_3이다.

[0792] 측면 16. 측면 13 내지 15 중 어느 하나의 화합물에서, R^7은 H이다.

[0793] 측면 17. 측면 13 내지 15 중 어느 하나의 화합물에서, R^7은 F이다.

[0794] 측면 18. 측면 13 내지 15 중 어느 하나의 화합물에서, R^7은 OCH_3이다.

[0795] 측면 19. 측면 13 내지 18 중 어느 하나의 화합물에서, Q^2 및 Q^4는 각각 N이다.

[0796] 측면 20. 측면 13 내지 18 중 어느 하나의 화합물에서, Q^2 또는 Q^4 중 하나는 N이고 다른 하나는 CR^{5a}이다.

[0797] 측면 21. 측면 20의 화합물에서, R^{5a}는 H 또는 F이다.

[0798] 측면 22. 측면 21의 화합물에서, R^{5a}는 H이다.

[0799] 측면 23. 측면 21의 화합물에서, R^{5a}는 F이다.

[0800] 측면 24. 측면 20의 화합물에서, R^{5a}는 CN 또는 SO_2CH_3이다.

[0801] 측면 25. 측면 24의 화합물에서, R^{5a}는 CN이다.

[0802] 측면 26. 측면 24의 화합물에서, R^{5a}는 SO_2CH_3이다.

[0803] 측면 27. 측면 1 또는 측면 2의 화합물에서, R^{5a}는 OCF_3이다.

[0804] 측면 28. 측면 1 내지 27 중 어느 하나의 화합물에서, R^1은 H이다.

[0805] 측면 29. 측면 1 내지 27 중 어느 하나의 화합물에서, R^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0806] 측면 30. 측면 29의 화합물에서, R^1은 $-CH_2CN$이다.

[0807] 측면 31. 측면 29의 화합물에서, R^1은 CH_3이다.

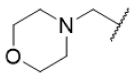
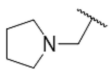
[0808] 측면 32. 측면 1 내지 31 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 H이다.

[0809] 측면 33. 측면 1 내지 31 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0810] 측면 34. 측면 33의 화합물에서, R^2는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 CH_3이다.

[0811] 측면 35. 측면 33의 화합물에서, R^2는 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0812] 측면 36. 측면 35의 화합물에서, C_1-C_6 알킬은 $-NHSO_2(C_1$-C_6 알킬), $-N(C_1$-C_6 알킬)$SO_2(C_1$-C_6 알킬), 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, $-NH(C_1$-C_6 알킬), $-N(C_1$-C_6 알킬)$_2$, 또는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$로 치환되고, 여기서 R^{4b} 및 R^{4c}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{4b} 및 R^{4c}는 이들이 모두 부착된 인 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0813] 측면 37. 측면 36의 화합물에서, R^2는 $-CH_2-NHSO_2(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, , , $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH(-CH(CH_3)_2)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2P(O)(CH_3)_2$이다.

[0814] 측면 38. 측면 1 내지 31 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 $-NR^3R^4$이다.

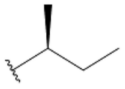
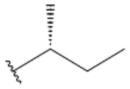
[0815] 측면 39. 측면 38의 화합물에서, R^3은 H이다.

[0816] 측면 40. 측면 38의 화합물에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예컨대 CH_3이다.

[0817] 측면 41. 측면 38 내지 40 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 H이다.

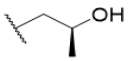
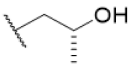
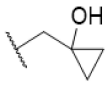
[0818] 측면 42. 측면 38 내지 40 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0819] 측면 43. 측면 42의 화합물에서, R^4는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 CH_3 또는 $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$이다.

[0820] 측면 44. 측면 42의 화합물에서, R^4는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, , 또는 이다.

[0821] 측면 45. 측면 42의 화합물에서, R^4는 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

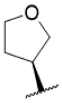
[0822] 측면 46. 측면 45의 화합물에서, R^4는 $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2O$-이소-Pr,$-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHCH_3OH$,

[0823] $-CH_2CHOCH_3$, $-C(O)CH_2N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$, , , 또는 이다.

[0824] 측면 47. 측면 38 내지 40 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 예컨대 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[0825] 측면 48. 측면 38 내지 40 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 C_3-C_5 시클로알킬, 예컨대 시클로부틸이다.

[0826] 측면 49. 측면 38 내지 40 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다.

[0827] 측면 50. 측면 49의 화합물에서, 3- 내지 6-원 헤테로시크로알킬은 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일-1,1-디옥사이드, 테트라히드로푸란-3-일, , 또는 이다.

[0828] 측면 51. 측면 38 내지 40 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 $C(O)CH_2NR^{4d}R^{4e}$, 예컨대, $C(O)CH_2N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$ 또는 $C(O)CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0829] 측면 52. 측면 38의 화합물에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, F 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0830] 측면 53. 측면 38의 화합물에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 비치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 예컨대 피롤리딘-1-일, 아제티딘-1-일, 또는 모르폴린-4-일을 형성한다.

[0831] 측면 54. 측면 38의 화합물에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 예컨대 3,3-디메틸-아제티딘-1-일, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 또는 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일을 형성한다.

[0832] 측면 55. 측면 1 내지 31 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 $-OR^{4a}$이다.

[0833] 측면 56. 측면 55의 화합물에서, R^{4a}는 H이다.

[0834] 측면 57. 측면 55의 화합물에서, R^{4a}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0835] 측면 58. 측면 57의 화합물에서, R^{4a}는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 $-CH(CH_3)$이다.

[0836] 측면 59. 측면 57의 화합물에서, R^{4a}는 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

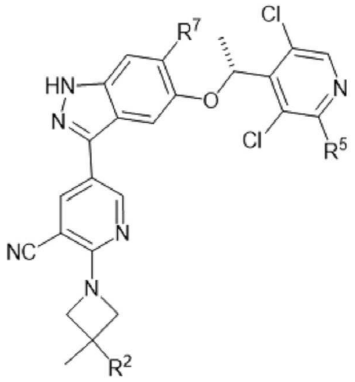
[0837] 측면 60. 측면 59의 화합물에서, R^{4a}는 $-CH_2CH_2OH$, 또는 $-CH_2C(CH_3)_2OH$이다.

[0838] 측면 61. 측면 1 내지 31 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$이다.

[0839] 측면 62. 측면 1 내지 31 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 $-SO_2R^3$이다.

[0840] 측면 63. 측면 1 내지 27 중 어느 하나의 화합물에서, R^1 및 R^2는 이들이 모두 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 5-원 시클로알킬 고리, 예컨대 시클로프로필 고리를 형성한다.

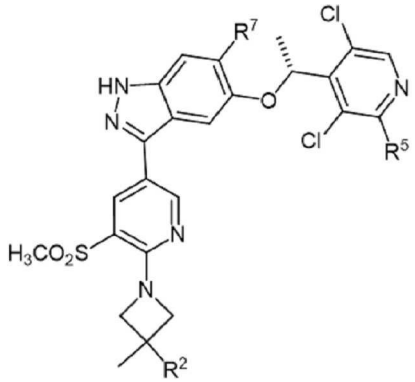
[0841] 측면 64. 측면 13의 화합물에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-1)의 화합물:



[0842] (IA-1),

[0843] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

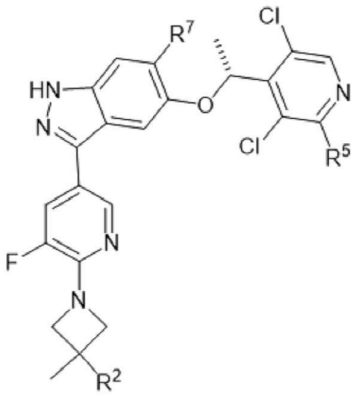
[0844] 측면 65. 측면 13의 화합물에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-2)의 화합물:



[0845] (IA-2),

[0846] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

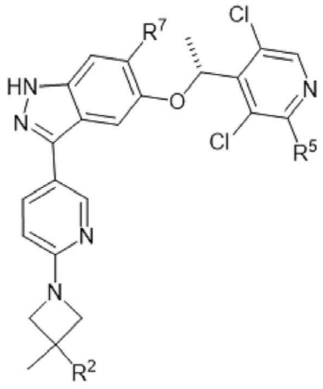
[0847] 측면 66. 측면 13의 화합물에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-3)의 화합물:



[0848] (IA-3),

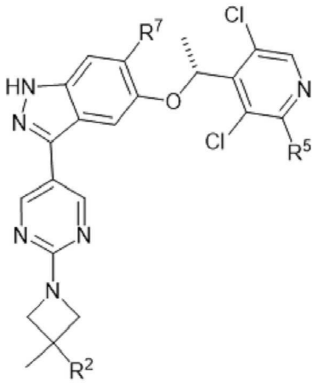
[0849] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0850] 측면 67. 측면 13의 화합물에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-4)의 화합물:

[0851]  (IA-4),

[0852] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0853] 측면 68. 측면 13의 화합물에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-5)의 화합물:

[0854]  (IA-5),

[0855] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0856] 측면 69. 측면 64 내지 68 중 어느 하나의 화합물에서, R^5는 H이다.

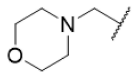
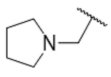
[0857] 측면 70. 측면 64 내지 68 중 어느 하나의 화합물에서, R^5는 CH_3이다.

[0858] 측면 71. 측면 64 내지 70 중 어느 하나의 화합물에서, R^7은 H이다.

[0859] 측면 72. 측면 64 내지 70 중 어느 하나의 화합물에서, R^7은 F이다.

[0860] 측면 73. 측면 64 내지 70 중 어느 하나의 화합물에서, R^7은 OCH_3이다.

[0861] 측면 74. 측면 64 내지 73 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

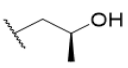
[0862] 측면 75. 측면 74의 화합물에서, R^2는 CH_3, $-CH_2-NHSO_2(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, , , $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH(-CH(CH_3)_2)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2-P(O)(CH_3)_2$이다.

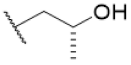
[0863] 측면 76. 측면 64 내지 73 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 $-NR^3R^4$이다.

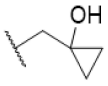
[0864] 측면 77. 측면 76의 화합물에서, R^3은 H이다.

[0865] 측면 78. 측면 76의 화합물에서, R^3은 CH_3이다.

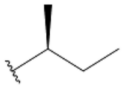
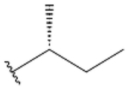
[0866] 측면 79. 측면 76 내지 78 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 H이다.

[0867] 측면 80. 측면 76 내지 78 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)$, $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHOCH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, 

, 

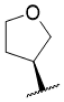
, 

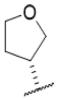
이다.

[0868] 측면 81. 측면 76 내지 78 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, , 또는  이다.

[0869] 측면 82. 측면 76 내지 78 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[0870] 측면 83. 측면 76 내지 78 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이다.

[0871] 측면 84. 측면 76 내지 78 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일-1,1-디옥사이드, 테트라히드로푸란-3-일, 

, 또는 

이다.

[0872] 측면 85. 측면 76 내지 78 중 어느 하나의 화합물에서, R^4는 $C(O)CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0873] 측면 86. 측면 76의 화합물에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실 또는 OH인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

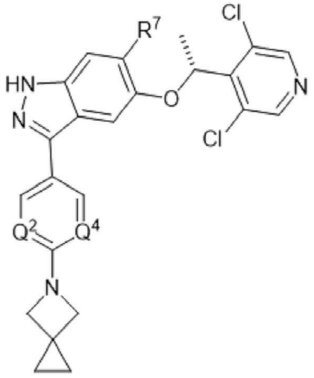
[0874] 측면 87. 측면 86의 화합물에서, R^3 및 R^4는 이들이 모두 부착된 N 원자와 함께 3,3-디메틸-아제티딘-1-일, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 1-메틸-4-아자포스피난-4-일 1-옥사이드, 또는 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일을 형성한다.

[0875] 측면 88. 측면 64 내지 73 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 $-P(O)R^{4b}R^{4c}$이다.

[0876] 측면 89. 측면 64 내지 73 중 어느 하나의 화합물에서, R^2는 $-OR^{4a}$이다.

[0877] 측면 90. 측면 89의 화합물에서, R^{4a}는 $-CH(CH_3)$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이다.

[0878] 측면 91. 측면 13의 화합물에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IA-6)의 화합물:



[0879] (IA-6),

[0880] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0881] 측면 92. 측면 1 내지 91 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0882] 측면 93. 측면 1 내지 91 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

[0883] 측면 94. 측면 93의 방법에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0884] 측면 95. 측면 94의 방법에서, 암은 요로상피세포암종, 간세포암종, 유방암종, 자궁내막선암종, 난소암종, 원발성 신경교종, 담관암종, 위선암종, 비소세포폐암종, 췌장외분비암종, 구강암, 전립선암, 방광암, 직장암종, 신세포암종, 신경내분비암종, 골수증식성 신생물, 두경부(편평), 흑색종, 평활근육종 및/또는 육종이다.

[0885] 측면 96. 측면 95의 방법에서, 암은 방광암이다.

[0886] 측면 97. 측면 95의 방법에서, 암은 요로상피세포암종이다.

[0887] 측면 98. 측면 95의 방법에서, 암은 간세포암종이다.

[0888] 측면 99. 측면 94 내지 98 중 어느 하나의 방법에서, 암은 FGFR-돌연변이 암이다.

[0889] 측면 100. 측면 93의 방법에서, 질환 또는 장애는 발달 장애이다.

[0890] 측면 101. 측면 100의 방법에서, 발달 장애는 연골무형성증이다.

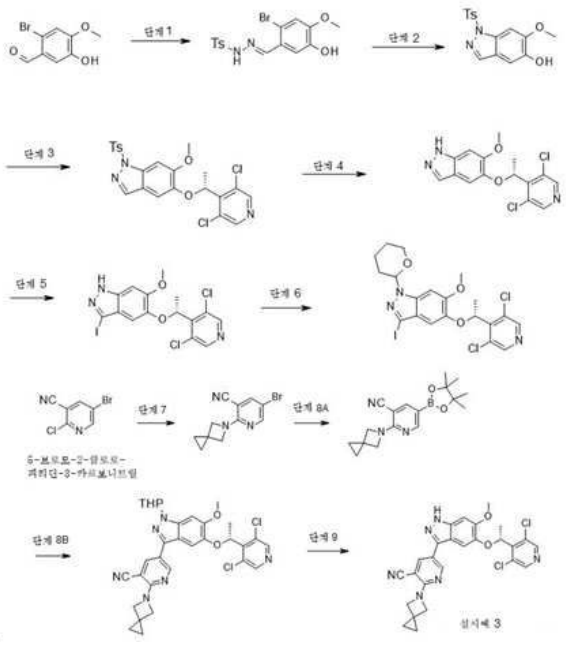
[0891] 측면 102. 측면 1 내지 91 중 어느 하나의 화합물과 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는 세포에서 FGFR을 억제하는 방법.

[0892] **실시예**

[0893] 아래에 제공된 실시예 및 제조는 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물을 제조하는 방법을 추가로 예시하고 예증한다. 본 발명의 범위는 다음 실시예 및 제조의 범위에 의해 어떤 식으로도 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[0894] 단일 거울상이성질체가 제공되는 여러 실시양태에서, 거울상이성질체는 통상적인 수단(키랄 크로마토그래피, 부분입체이성질체 염 제조, 키랄 유도체화, 결정화, 효소 반응 등)에 의해 분리될 수 있다. 여러 실시양태에서, 키랄 중간체 화합물을 정제하여 거울상이성체적으로 순수한(또는 실질적으로 거울상이성체적으로 순수한, 거울상이성체적으로 농축된 등) 중간체를 제조한다.

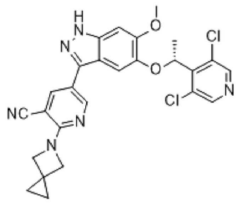
[0895] 6-메톡시인다졸 실시예 3에 대한 반응식



[0896]

[0897] **실시예 3. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(5-아자스피로[2.3]헥**

산-5-일)니코티노니트릴



[0898]

[0899] 단계 1. (E)-N'-(2-브로모-5-히드록시-4-메톡시벤질리덴)-4-메틸벤젠술포노히드라지드. 실온에서 p-톨루엔술포닐 히드라지드(0.56g, 3.0mmol, 1.0당량)를 메탄올(7.0mL) 중 2-브로모-5-히드록시-4-메톡시-벤즈알데히드(0.7g, 3.0mmol, 1.0당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(20mL)에 용해시킨 후, 헵탄(80mL)을 첨가하여 연황색 고체(1.21g, 100%)를 얻었다. LCMS m/z = 399.0(M+H).

[0900] 단계 2. 6-메톡시-1-토실-1H-인다졸-5-올. 실온에서 구리(I) 산화물(0.22g, 1.5mmol, 0.5당량)을 이소아밀 알코올(30mL) 중 (E)-N'-(2-브로모-5-히드록시-4-메톡시벤질리덴)-4-메틸벤젠술포노히드라지드(1.2g, 3.0mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하였다. 132℃에서 2시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(80mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(4 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과액을 실리카겔(8.0g)로 농축하고 Biotage 자동 정제 시스템(Biotage Sfär Silica, 50g; 헵탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 연황색 고체(0.66g, 70% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 319.1(M+H).

[0901] 단계 3. (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-토실-1H-인다졸. 실온에서 (1S)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에틸]메탄술포네이트(0.57g, 2.1mmol, 1.0당량) 및 탄산세슘(1.03g, 3.2mmol, 1.5당량)을 아세토니트릴(21mL) 중 6-메톡시-1-토실-1H-인다졸-5-올(0.67g, 2.1mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하였다. 90℃에서 밤새 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압 하에 실리카겔(6.0g)로 농축하였다. 생성물을 헵탄 중 0% 내지 60% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 정제 시스템(Sorbtech 실리카, 40g)에서 정제하여 백색 고체(0.71g, 70% 수율)를 얻었다. LCMS m/z= 492.1(M+H).

[0902] 단계 4. (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸. 실온에서 THF(7.2mL, 7.2mmol, 18.0당량) 중 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 테트라히드로푸란(4mL) 중 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-토실-1H-인다졸(0.20g, 0.4mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하였다. 50℃에서 4일 동안 가열한 후, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔(2.0g)로 농축하고 헵탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 정제 시스템(Sorbtech 실리카, 12g)에서 정제하여 백색 고체(74.7mg, 54%)를 얻었다. LCMS m/z = 338.0(M+H).

[0903] 단계 5. (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-요오도-6-메톡시-1H-인다졸. 0℃에서 수산화칼륨(27.9mg, 0.50mmol, 2.25당량) 및 요오드(84.1mg, 0.33mmol, 1.5당량)를 N,N-디메틸포름아미드(2.2mL) 중 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸(74.7mg, 0.22mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(10mL)로 희석하고 물(4 x 5mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 실리카겔(1.5g)로 농축하였다. 생성물을 헵탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 정제 시스템(Sorbtech 실리카, 12g)에서 정제하여 회백색 고체(80mg, 77%)를 얻었다. LCMS m/z = 463.9(M+H).

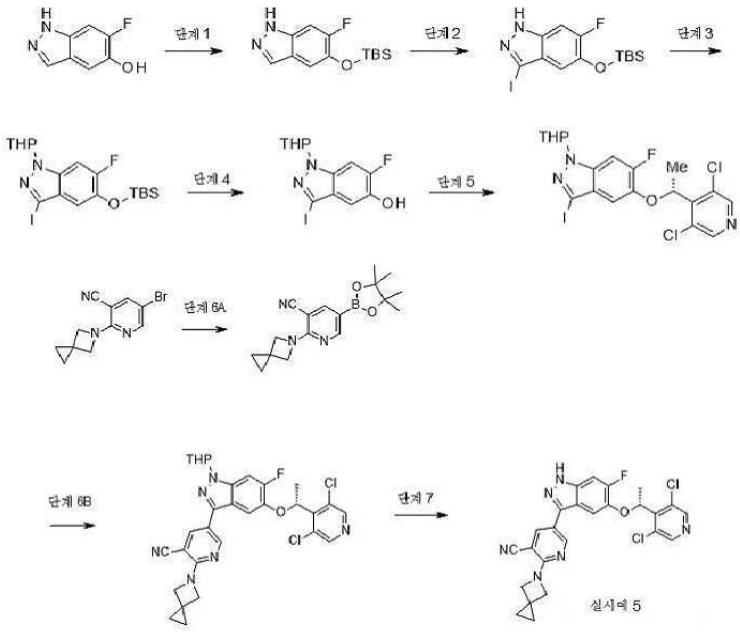
[0904] 단계 6. 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-요오도-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸. 실온에서 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-6-메톡시-1H-인다졸(0.5g, 1.1mmol, 1당량)을 무수 디클로로메탄(6mL) 중 3,4-디히드로-2H-피란(0.2mL, 2.2mmol, 2당량) 및 p-톨루엔술폰산 일수화물(10mg, 0.05mmol, 0.05당량)로 밤새 처리하였다. 혼합물을 디클로로메탄(8mL)으로 희석하고 물(8mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 실리카겔(6g)로 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech, 12g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 백색 고체(510mg, 86% 수율)를 얻었다. m/z = 548(M+H).

[0905] 단계 7. 5-브로모-2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)니코티노니트릴. 60℃에서 아세토니트릴(13mL) 중의 5-브로모-2-클로로피리딘-3-카르보니트릴(0.50g, 2.3mmol, 1당량)을 N,N-디이소프로필에틸아민(1.2mL, 6.4mmol, 3당량)

및 5-아자스피로[2.3]헥산 히드로클로라이드(0.30g, 2.5mmol, 1.1당량)으로 밤새 처리하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축한 후, 헵탄(20mL)과 공비혼합하고, 진공 하에 40℃에서 2시간 동안 건조시켜 황색 고체(0.57g, 94%)를 얻었다. LCMS m/z = 264(M+H).

[0906] 단계 8A. 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)니코티노니트릴. 100℃에서 1,4-디옥산(3.0mL) 중 5-브로모-2-(5-아자스피로[2.3]-헥산-5-일)니코티노니트릴(264mg, 1.0mmol, 1당량)을 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)(51mg, 70.0μmol, 0.07당량), 아세트산칼륨(0.29g, 3.0mmol, 3당량) 및 비스(피나콜라토)디보론(508mg, 2.0mmol, 2당량)으로 3시간 동안 처리하여 2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-카르보니트릴을 얻었고, 이는 LCMS 분석을 통해 확인되었다(mz = 312(M + H)). 단계 8B. 추가 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(51mg, 70.0μmol, 0.07당량), 탄산칼륨(0.28g, 2.0mmol, 2.0당량), 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-요오도-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(0.41g, 0.75mmol, 0.75당량) 및 물(0.3mL)을 첨가하고 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물(20mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(4 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물은 헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 25g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 황색 오일(305mg, 66%)을 얻었다. LCMS m/z = 605.2(M+H).

[0907] 단계 9. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)니코티노니트릴 트리플루오로아세트산 염. 트리플루오로아세트산(3.2mL)을 실온에서 디클로로메탄(3.2mL) 중 단계 8 생성물(320mg)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고 잔류물을 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 15g HP C18 컬럼)에서 정제하여 TFA 연황색 고체(110mg, 트리플루오로아세트산 염, 34%)의 생성물을 얻었다.LCMS m/z = 521.1 (유리 염기) (M+H);1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.03 - 5.96 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (s, 4H).



[0908]

[0909] **실시예 5.**

[0910] 단계 1. 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6-플루오로-1H-인다졸. 이미다졸(10g, 148mmol) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(10.7g, 71mmol, 1.2당량)를 0℃에서 N,N-디메틸포름아마이드(59mL) 중 6-플루오로-1H-인다졸-5-올(9g, 59mmol, 1.0당량)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(120mL)로 희석하고, 물(4 x 60mL)로 세척한 다음, 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 갈색 오일(15.1g, 99%)을 얻었다. LCMS(ESI) m/z = 267.1(M+H). 이 물질은 다음 단계에서

바로 사용되었다.

[0911] 단계 2. 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6-플루오로-3-요오도-1H-인다졸. 실온에서 디클로로메탄(590mL) 중 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6-플루오로-1H-인다졸(15.1g, 57mmol, 1.0당량)을 수산화칼륨(7.5g, 128mmol, 2.25당량) 및 요오드(22.6g, 85mmol, 1.5당량)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 디클로로메탄(1L)으로 희석하고 물(1L)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 실리카겔 패드(20g)를 통해 여과하고, 이를 헵탄 중 에틸 아세테이트의 1:1 혼합물(1L)로 세척하였다. 여과액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 얻었다(16.5g, 2단계에 걸쳐 71% 조 수율). LCMS m/z = 393.0(M+H). 이 물질은 다음 단계에서 바로 사용되었다.

[0912] 단계 3. 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6-플루오로-3-요오도-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸. 실온에서 디클로로메탄(420mL) 중 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6-플루오로-3-요오도-1H-인다졸(16.5g, 42mmol, 1.0당량)을 3,4-디히드로-2H-피란(7.7mL, 84mmol, 2.0당량) 및 p-톨루엔술폰산(0.4g, 2mmol, 0.05당량)으로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 디클로로메탄(400mL)으로 희석하고 포화 중탄산나트륨(100mL)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 실리카겔(60g)로 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Biotage Sfär HC, 200g, 실리카겔)에서 정제하여 황색 오일(11.2g, 3단계에 걸쳐 56% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 477.1(M+H).

[0913] 단계 4. 6-플루오로-3-요오도-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-올. 0℃에서 테트라히드로푸란(235mL) 중 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6-플루오로-3-요오도-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(11.2g, 23.5mmol, 1.0당량)을 THF(47mL, 47mmol, 2.0당량) 중 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하였다. 0℃에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 디클로로메탄(800mL)으로 희석하고 포화 중탄산나트륨(300mL)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 실리카겔(30g)로 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Biotage Sfär HC, 200g, 실리카겔)에서 정제하여 백색 고체(8.07g, 95%)를 얻었다. LCMS m/z = 363.0(M+H).

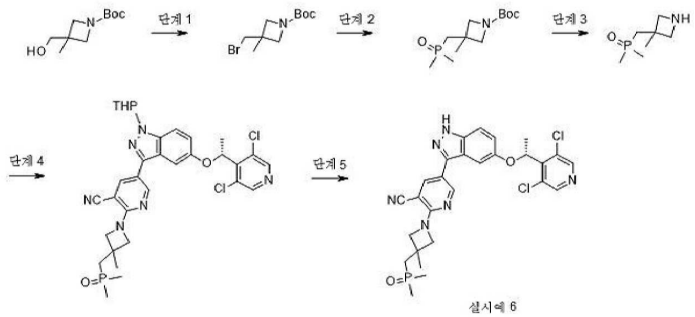
[0914] 단계 5. 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-3-요오도-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸. 아세토니트릴(82mL) 중 6-플루오로-3-요오도-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-올(3.0g, 8.3mmol, 1.0당량), (1S)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에틸]메탄술포네이트(2.3g, 8.3mmol, 1.0당량) 및 탄산세슘(4.1g, 12.4mmol, 1.5당량)의 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석하고 물(200mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 실리카겔(30g)로 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Biotage Sfär HC, 200g, 실리카겔)에서 정제하여 백색 고체(3.0g, 68%)를 얻었다. LCMS m/z = M+H.

[0915] 단계 6. 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)니코티노니트릴. 1,4-디옥산(10mL) 중 5-브로모-2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)니코티노니트릴(0.12g, 0.45mmol, 1.2당량), 비스(피나콜라토)디보론(0.14g, 0.54mmol, 1.5당량), 아세트산칼륨(66mg, 0.67mmol, 1.8당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(32mg, 0.04mmol, 0.1당량)의 혼합물에 10분 동안 질소를 살포한 후 90℃에서 3시간 동안 가열하여 2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-카르보니트릴을 얻었다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 탄산칼륨(0.16g, 1.1mmol, 3당량), 물(1mL), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(32mg, 0.04mmol, 0.1당량) 및 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(0.20g, 1당량)을 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 질소를 살포한 후 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 실리카겔(6g)로 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech, 25g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 40℃에서 진공 하에 밤새 건조시킨 후 황갈색 고체(173mg, 78%)를 얻었다.LCMS m/z= 593(M+H).

[0916] 단계 7. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)니코티노니트릴. 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)니코티노니트릴(171mg, 0.28mmol)을 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산(4mL)의 1:1 혼합물로 밤새 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디클

로로메탄(20mL) 및 포화 중탄산나트륨(20mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고 유기층을 실리카겔(4g)로 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 5% 메탄올의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech, 12g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 황갈색 고체를 얻었다. 생성물을 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함하는 물 중 10 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Gilson 자동 크로마토그래피 시스템(Waters Atlantis T3 Prep OBD 컬럼, 5μm, 19 x 250mm)에서 제조용 HPLC로 추가로 정제하여 동결건조 후 TFA 염(25mg, 14%)으로 회백색 고체를 얻었다. LCMS m/z = 509(M+H); (유리 염기); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.23 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H), 1.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.74 (s, 4H).

[0917]



[0918] **실시예 6. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸포스포릴)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴**

[0919] 단계 1. tert-부틸 3-(브로모메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트. 0℃에서 DCM(10.0mL) 중 tert-부틸 3-(히드록시메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(500mg, 2.50mmol, 1.0당량) 및 PPh_3(1.3g, 4.97mmol, 2.0당량)의 용액에 CBr_4(1.6g, 4.97mmol, 2.0당량)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)로 정제하여 갈색 고체(620mg, 94% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 264.3(M+H).

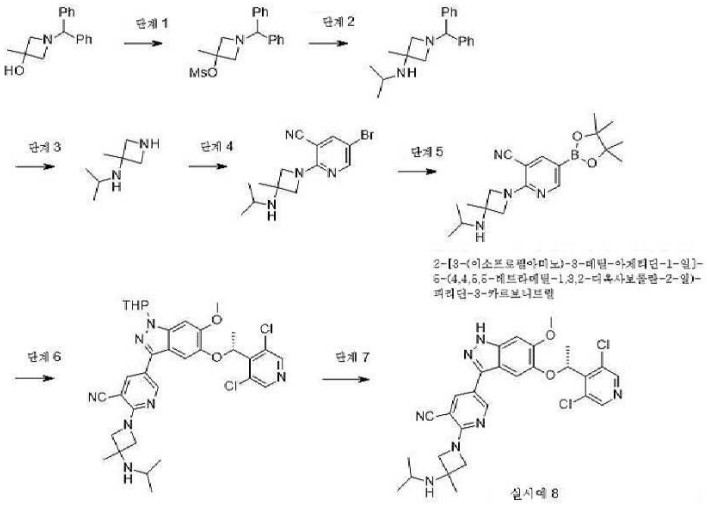
[0920] 단계 2. tert-부틸 3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트. THF(2mL) 중 메틸포스포노일메탄(507mg, 6.50mmol, 3.0당량)의 용액에 NaHMDS(3.25mL, 6.50mmol, THF 중 2M, 3.0당량)를 N_2 보호 하에 -70℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF(3mL) 중의 tert-부틸 3-(브로모메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(570mg, 2.17mmol, 1.0당량)의 용액을 N_2 보호 하에 0℃에서 적가하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 0℃에서 포화 NH_4Cl 수용액(20mL)으로 반응을 켄칭하고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후 농축하여 회백색 반고체(500mg, 89% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 262.3(M+H).

[0921] 단계 3. 3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘. DCM(10.0mL) 중 tert-부틸 3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(450mg, 1.73mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2.0mL)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 TFA 염으로 황색 오일을 얻었다. LCMS m/z = 162.3(M+H).

[0922] 단계 4. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-[3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴. DMSO(5mL) 중 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴(190mg, 0.37mmol, 1.0당량) 및 3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘 TFA 염(150mg) 용액에 DIEA(240mg, 1.86mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응물을 EtOAc(20mL)로 희석하고, 염수(20mL x 3)로 세척하고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 황색 고체(120mg, 50% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 653.2(M+H).

[0923] 단계 5. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸포스포릴)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. DCM(2mL) 중 단계 4 생성물(110mg, 0.17mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(0.4mL)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물의 pH를 포화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 7-8로 조정하고 DCM(10mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을

진공에서 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 11분 동안 0.05% $NH_3.H_2O$를 포함하는 물 중 15% MeCN 내지 물 중 30% MeCN의 구배 용리로 정제하여 백색 고체(58mg, 61% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 569.4(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.17 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).



[0924]

[0925] **실시예 8.**

[0926] 단계 1. 1-벤즈히드릴-3-메틸아제티딘-3-일 메탄술포네이트. 0℃에서 메탄술포닐 클로라이드(6.2mL, 80mmol, 2당량)를 무수 디클로로메탄(150mL) 중 1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-올(10.13g, 40mmol, 1당량) 및 트리에틸아민(14.0mL, 100mmol, 2.5당량)의 용액에 적가하였다. 0 내지 5℃에서 6시간 동안 교반한 후, 물(50mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄(3 x 50mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(80mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(220g Sorbtech 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 백색 고체(4.63g, 35% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 332(M+H).

[0927] 단계 2. 1-벤즈히드릴-N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민 디히드로클로라이드. 밀봉된 압력 병에 담긴 2-MeTHF(60mL) 중 1-벤즈히드릴-3-메틸아제티딘-3-일 메탄술포네이트(4.14g, 12.491mmol, 1당량) 및 이소프로필아민(6.44mL, 75mmol, 6당량)의 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열하였다. LCMS 분석 결과 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르(100mL)에 용해시키고 디에틸 에테르(40mL, 80mmol) 중 2M HCL을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 진공 하에 40℃에서 밤새 건조하여 백색 고체를 디-HCl 염(4.36g, 95% 수율)으로 얻었다. LCMS m/z = 295(유리 염기)(M+H).

[0928] 단계 3. N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민 디히드로클로라이드. 메탄올(440mL) 중 1-벤즈히드릴-N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민 디히드로클로라이드(4.36g, 11.863mmol, 1당량) 및 20% 수산화팔라듐(0.87g, 50% wet)의 혼합물을 실온에서 50psi로 16시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 이를 메탄올(3 x 40mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하고 잔류물을 헵탄(5 x 20mL)으로 분쇄하여 부산물 디페닐메탄을 제거하였다. 잔류물을 진공 하에 40℃에서 건조시켜 소량의 디페닐메탄 부산물을 함유하는 황색 고체를 얻었다(2.58g, >100% 수율). LCMS m/z = 129(유리 염기)(M+H).

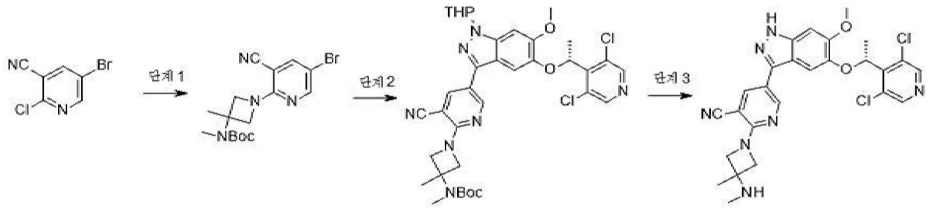
[0929] 단계 4. 5-브로모-2-(3-(이소프로필아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. N,N-디이소프로필에틸아민(1.74mL, 10mmol, 5당량)을 아세토니트릴(10mL) 중 N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민 디히드로클로라이드(0.402g, 2mmol, 1당량)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 5-브로모-2-클로로-3-시아노피리딘(0.435g, 2mmol, 1당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 셀라이트(10g)에 미리 흡수시키고 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 100g HP C18 컬럼)에서 정제하여 황색 고체(0.36g, 58% 수율)를 얻었다. LCMS

m/z = 310(M+H).

[0930] 단계 5. 2-(3-(이소프로필아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티노니트릴. 1,4-디옥산(15mL) 중 5-브로모-2-(3-(이소프로필아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴(0.36g, 1.164mmol, 1당량), 비스(피나콜라토)디보론(0.443g, 1.746mmol, 1.5당량), 아세트산칼륨(0.228g, 2.328mmol, 2당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)(85mg, 0.116mmol, 0.1당량)의 혼합물에 15분 동안 질소를 살포한 후 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. LCMS 분석은 보롤란과 보론산의 혼합물을 사용하여 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 후속적으로 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 275(보론산) 및 357(M+H).

[0931] 단계 6. 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소프로필아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 1,4-디옥산 중 이전 단계의 반응 혼합물(0.588mmol, 1.5당량)을 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-요오도-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(0.215g, 0.392mmol, 1당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(29mg, 0.05mmol, 0.1당량) 및 탄산칼륨(0.108g, 0.784mmol, 2당량) 및 물(1.0mL)로 처리하였다. 10분 동안 질소를 살포한 후, 반응물을 90℃에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(50mL) 및 물(20mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 40g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 갈색 고체(0.250g, 85% 순도, 2단계에 대해 98% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 650(M+H).

[0932] 단계 7. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소프로필아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 실온에서 트리플루오로아세트산(2.5mL)을 디클로로메탄(2.5mL) 중 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소프로필아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴(0.250g, 0.384mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 셀라이트(8g)에 건식 로딩하고 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 InterChim 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 50g HP C18 컬럼)에서 정제하여 TFA 염으로 백색 고체(96mg, 44% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 566(유리 염기)(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.20 (br s, 2H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 4.49 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.33 (br s, 3H), 1.79 - 1.75 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H).



실시예 9

[0933]

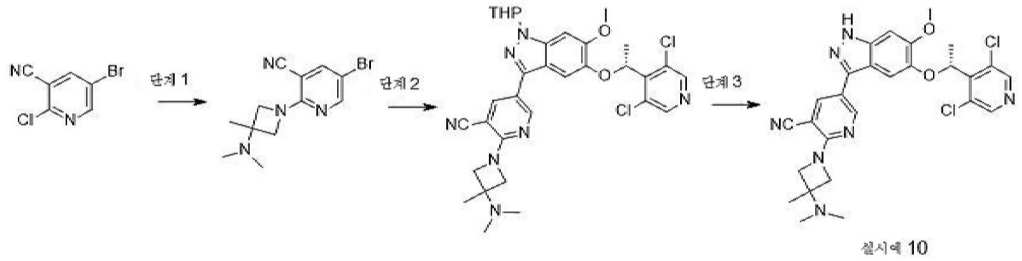
[0934] **실시예 9. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(메틸아미노)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴**

[0935] 단계 1. tert-부틸 (1-(5-브로모-3-시아노피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)(메틸)카르바메이트. 아세토니트릴(10mL) 중 5-브로모-2-클로로-피리딘-3-카르보니트릴(326mg, 1.5mmol, 1.0당량), tert-부틸 N-메틸-N-(3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트 HCl(355mg, 1.5mmol, 1.0당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.4mL, 8.1mmol, 5.3당량)의 혼합물을 70℃에서 가열하였다. 24시간 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(70mL) 및 에틸 아세테이트(50mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(2 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(30mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 50℃에서 진공 하에 16시간 동안 건조시킨 후 황색 오일(460mg, 80% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 381(M+H).

[0936] 단계 2. tert-부틸 (1-(3-시아노-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)(메틸)카르바메이트. 1,4-디옥산(5mL) 중

tert-부틸(1-(5-브로모-3-시아노피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)(메틸)카르바메이트(150mg, 0.39mmol, 1.0당량)을 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(20mg, 0.03mmol, 0.07당량), 비스(피나콜라토)디보론(109mg, 0.43mmol, 1.1당량) 및 아세트산칼륨(46mg, 0.47mmol, 1.2당량)으로 처리하였다. 혼합물에 아르곤을 5분 동안 살포한 후 90℃에서 가열하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(215mg, 0.39mmol, 1.00당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(28mg, 0.04mmol, 0.1당량), 탄산칼륨(162mg, 1.17mmol, 3.0당량) 및 물(1.5mL)을 첨가하고 혼합물에 아르곤을 5분 동안 살포하였다. 90℃에서 16시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(20mL) 및 포화 탄산나트륨 수용액(35mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(20mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(50g Biotage, 20μm 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 연황색 오일(110mg, 38% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 722(M+H).

[0937] 단계 3. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(메틸아미노)아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 디클로로메탄(5mL) 중 단계 2 생성물(110mg, 0.15mmol, 1.0당량)의 용액을 실온에서 트리플루오로아세트산(3mL)으로 처리하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 포화 중탄산나트륨(50mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(20mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 100g HP C18 컬럼)에서 정제하였다. 순수한 분획을 동결건조하여 백색 고체(25mg, 31% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 538.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 3H).



실시예 10

[0938]

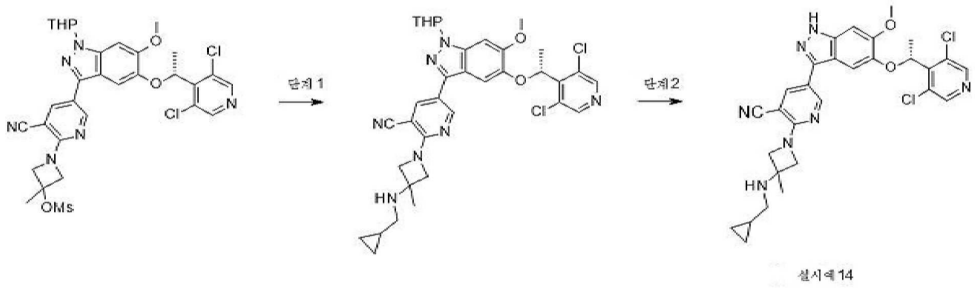
[0939] **실시예 10. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(디메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴**

[0940] 단계 1. 5-브로모-2-(3-(디메틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 아세토니트릴(15mL) 중 5-브로모-2-클로로-피리딘-3-카르보니트릴(0.53g, 2.43mmol, 1당량)을 60℃에서 N,N-3-트리메틸아제티딘-3-아민 HCl(0.5g, 2.67mmol, 1.1당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.94g, 7.28mmol, 3당량)으로 처리하였다. 13시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(70mL)과 에틸 아세테이트(50mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 포화 염수(30mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조하고 여과한 후 감압 하에 농축하여 황색 고체(0.65g, 수율 91%)를 얻었다. LCMS m/z = 295.0(M+H).

[0941] 단계 2. 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(디메틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 1,4-디옥산(3.0mL) 중 5-브로모-2-(3-(디메틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴(295mg, 1.0mmol, 1당량)을 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(51mg, 70.0μmol, 0.07당량), 아세트산칼륨(0.29g, 3.0mmol, 3당량), 비스(피나콜라토)디보론(508mg, 2.0mmol, 2당량)으로 100℃에서 3시간 동안 처리하였다. LCMS 분석 결과 생성물이 확인되었다. 추가 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(51mg, 70.0μmol, 0.07당량), 탄산칼륨(0.28g, 2.0mmol, 2.0당량), 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(0.41g, 0.75mmol, 0.75당량) 및 물(0.3mL)을 첨가하였다. 100℃에서 밤새 가열한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(20mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (4 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물은 헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 25g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 진한 붉은

색 오일(340mg, 수율 57%)을 얻었다. LCMS m/z = 636.3(M+H).

[0942] 단계 3. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(디메틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴 트리플루오로아세트산 염. 트리플루오로아세트산(3.0mL)을 실온에서 디클로로메탄(3.0mL) 중 단계 2 생성물(300mg)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 휘발물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 15g HP C18 컬럼)에서 정제하여 연황색 고체(95mg, 트리플루오로아세트산 염, 33% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 552.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.04 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 4.51 (br d, J = 10.1 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.80 (br s, 6H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H).



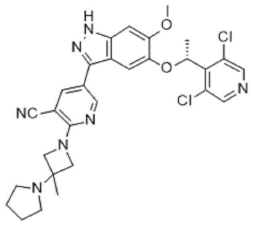
[0943]

[0944] **실시예 14. 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴**

[0945] 단계 1. ACN(10mL) 중 [1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트(300mg, 0.43mmol, 1.0당량) 및 시클로프로필메틸아민(310mg, 4.36mmol, 10.0당량)의 용액에 t-BuONa(126mg, 1.31mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, EtOAc(20mL)를 혼합물에 첨가하고, 유기층을 염수(20mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 황색 오일(190mg, 66% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 662.3(M+H).

[0946] 단계 2. 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴 DCM(5mL) 중 단계 1 생성물(190mg, 0.29mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(5:1, 10mL)로 처리하고 $NaHCO_3$ 고체를 용액에 첨가하고 20분 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 여과액을 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 8분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 65% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(54mg, 32% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 578.30(M + H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (brs, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.93-0.82 (m, 1H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.17-0.14 (m, 2H).

[0947] **실시예 15. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-(3-메틸-3-피롤리딘-1-일-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴**

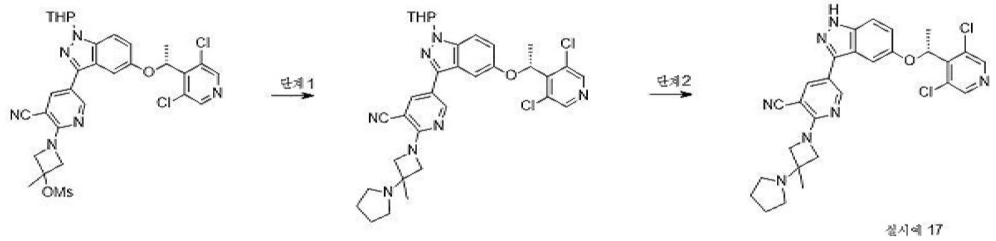


[0948]

[0949] ACN(6mL) 중 [1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-

인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트(300mg, 0.44mmol, 1.0당량), DMAP(107mg, 0.87mmol, 2.0당량) 및 피롤리딘(621mg, 8.76mmol, 20.0당량)의 용액에 t-BuONa(214mg, 2.18mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(100mL)로 희석하고 염수(20mL x 5)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 황색 고체(120mg, 42% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 662.1(M+H).

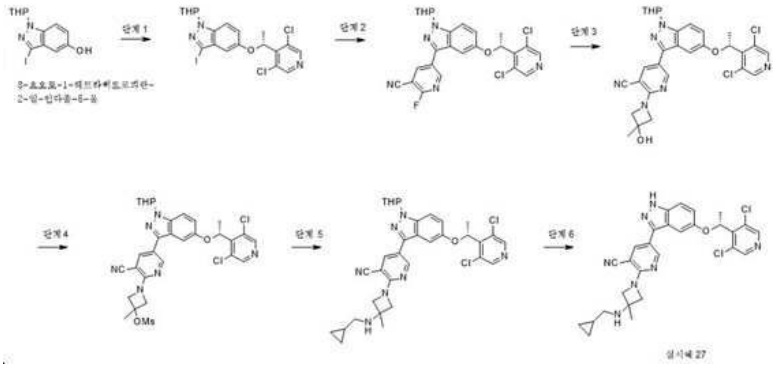
[0950] 단계 2. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-(3-메틸-3-피롤리딘-1-일-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴. DCM(4mL) 중 단계 1 생성물(120mg, 0.18mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화하고, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 15분 동안 물 중 40% 내지 50% MeCN의 구배 용리(0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ 함유)로 정제하여 연황색 고체(55mg, 53% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 578.3(M + 1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (brs, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.31-4.29 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.74-1.68 (m, 4H), 1.45 (s, 3H).

[0951] 

[0952] **실시예 17. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)니코티노니트릴**

[0953] 단계 1. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-(3-메틸-3-피롤리딘-1-일-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴. ACN(250mL) 중 [1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트(250mg, 0.38mmol, 1.0당량) 및 피롤리딘(540mg, 7.60mmol, 20.0당량)의 용액에 t-BuONa(182mg, 1.90mmol, 5.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 잔류물을 DCM(100mL)으로 희석하였다. 유기층을 물(50mL x 2) 및 염수(50mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(DCM/MeOH = 15/1)으로 정제하여 황색 고체(160mg, 66% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 642.3(M+H).

[0954] 단계 2. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)니코티노니트릴. DCM(3mL) 중 단계 1 생성물(160mg, 0.25mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(V:V= 5:1, 20mL)로 처리하고, $NaHCO_3$ 고체를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 10분 동안 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유하는 물 중 40% MeCN 내지 물 중 60% MeCN의 구배 용리로 정제하여 황색 고체(47mg, 34% 수율)를 얻었다. LCMS m/z =548.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.69-2.59 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 7H), 1.45 (s, 3H).

[0955] 

[0956] **실시예 27. 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴**

[0957] 단계 1. 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-요오도-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸. N,N-디메틸포름아미드(20mL) 중 3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-5-올(1.0g, 2.90mmol, 1.0당량), [(1S)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에틸] 메탄술포네이트(780mg, 2.90mmol, 1.0당량) 및 탄산세슘(1.41g, 14.45mmol, 1.5당량)의 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고 잔류물을 포화 염화암모늄(50mL)에 현탁시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 헵탄 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 BÜchi 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 40g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 백색 고체(1.01g, 88% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 517.2(M+H).

[0958] 단계 2. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴. 디옥산(100mL) 및 물(10mL) 중 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-요오도-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(5.0g, 9.65mmol, 1.0당량) 및 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-카르보니트릴(3.11g, 12.54mmol, 1.3당량)의 용액에 K_2CO_3(2.66g,19.30mmol,1.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(705mg, 0.965mmol, 0.1당량)를 25℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 $Na2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)로 정제하여 백색 고체(4.8g, 97% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 512.2(M+H).

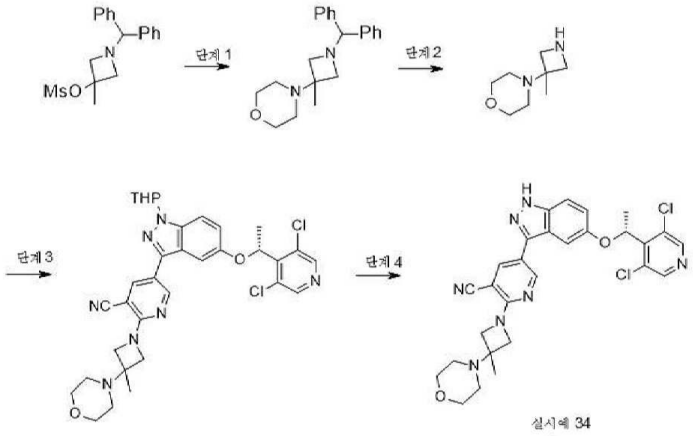
[0959] 단계 3. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴. DMSO(10mL) 중5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴(3.2g, 6.25mmol, 1.0당량) 및 3-메틸아제티딘-3-올(1.54g, 12.49mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(2.42g, 18.74mmol, 3.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 90℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물(20mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 2/1)로 정제하여 백색 고체(3.1g, 86% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 579.3(M+H).

[0960] 단계 4. [1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트. DCM(50mL) 중 단계 3 생성물(3.1g, 5.35mmol, 1.0당량)의 용액에 TEA(1.08g, 10.7mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 메탄술포닐 클로라이드(738mg, 6.42mmol, 1.2당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)로 정제하여 백색 고체(3.3g, 94% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 657.2(M + 1).

[0961] 단계 5. 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴. ACN(5mL) 중 단계 4 생성물(250mg, 0.381mmol, 1.0당량) 및 시클로프로필메틸아민(271mg, 3.81mmol, 10.0당량)의 용액에 에 t-BuONa(183mg, 1.91mmol, 5.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후,

혼합물을 물(10mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1/1)로 정제하여 황색 고체(180mg, 수율 73%)를 얻었다. LCMS m/z = 632.3(M+H).

[0962] 단계 6. 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴. DCM(1mL) 중 단계 5 생성물(180mg, 0.285mmol)의 용액에 실온에서 TFA(0.5mL)를 첨가하고 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(5:1, 10mL)로 처리하고, 고체 $NaHCO_3$를 용액에 첨가하고 20분간 교반하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축했다. 잔류물을 prep-TLC(석유 에테르/EtOAc = 1/1)로 정제하여 황색 고체(54mg, 수율 35%)를 얻었다. LCMS m/z = 548.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11(dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.17-0.13 (m, 2H).



[0963]

[0964] **실시예 34.**

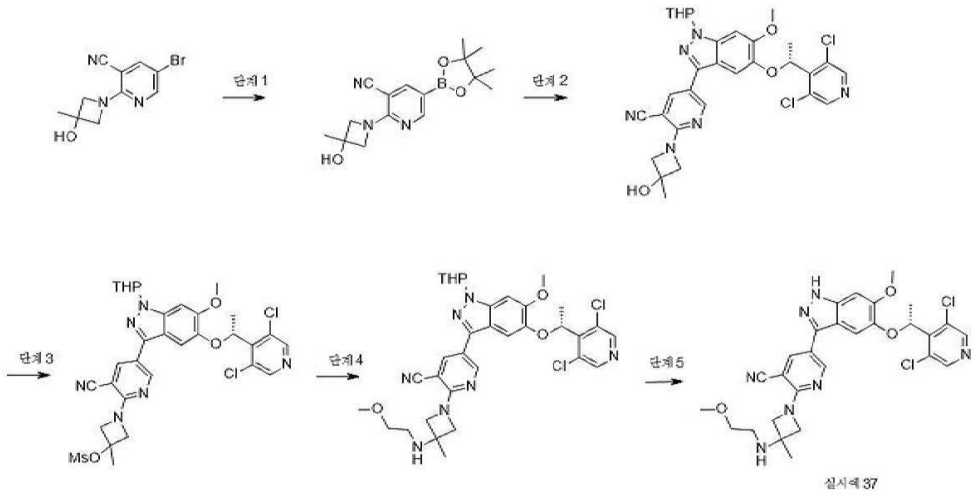
[0965] 단계 1. 4-(1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-일)모르폴린. MeCN(10mL) 중 (1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-일) 메탄술포네이트(880mg, 2.65mmol, 1.0당량) 및 모르폴린(692mg, 7.95mmol, 3.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3(2.58g, 7.95mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc(30mL)로 희석하고 염수(20mL x 2)로 세척하고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 2/1)로 정제하여 황색 고체(680mg, 수율 79%)를 얻었다. LCMS m/z = 323.3(M+H).

[0966] 단계 2. 4-(3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린. MeOH(20mL) 중 4-(1-벤즈히드릴-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린(580mg, 1.80mmol, 1.0당량)의 용액에 Pd/C(580mg, 1.0%wt)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 수소를 3회 충전하고 H_2 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과 제거하고, 여과액을 농축하여 황색 오일(600mg, 조 물질)을 얻었다. 이 물질은 다음 단계에서 바로 사용되었다. LCMS m/z = 157.3(M+H).

[0967] 단계 3. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-(3-메틸-3-모르폴리노-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴. DMSO(5.0mL) 중 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴(400mg, 0.78mmol, 1.0당량) 및 4-(3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린(300mg, 조 물질)의 용액에 DIEA(805mg, 6.24mmol, 8.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(40mL)로 희석하고, 염수(30mL x 2)로 세척하고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 황색 고체(320mg, 63% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 648.3(M+H).

[0968] 단계 4. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-(3-메틸-3-모르폴리노-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴. DCM(5mL) 중 단계 3 생성물(290mg, 0.45mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨

가하고 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 조 생성물의 pH를 7-8로 조정하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 11분 동안 0.05% $NH_3.H_2O$를 포함하는 물 중 35% MeCN 내지 물 중 60% MeCN의 구배 용리)로 정제하여 백색 고체(151mg, 60% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 564.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.67-3.57 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H).



[0969]

[0970] **실시예 37. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2-메톡시에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴**

[0971] 단계 1. 2-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티노니트릴. 1,4-디옥산(10mL) 중 5-브로모-2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴(1.724g, 6.43mmol, 1당량), 비스(피나콜라토)디보론(2.45g, 9.645mmol, 1.5당량), 아세트산칼륨(1.26g, 12.86mmol, 2당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(0.47mg, 0.643mmol, 0.1당량)의 혼합물에 15분 동안 질소를 살포한 후 90℃에서 17시간 동안 가열하였다. LCMS 분석 결과 반응이 완료된 것으로 나타났고 이후 다음 단계에서 사용되었다. LCMS m/z = 234(보론산) 및 316(M+H).

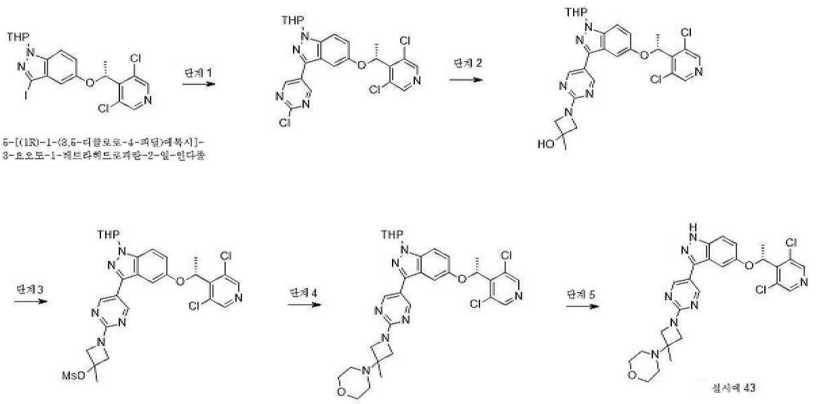
[0972] 단계 2. 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 1,4-디옥산 중 반응 단계 1의 혼합물(6.43mmol, 1.5당량)을 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(2.35g, 4.287mmol, 1당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(314mg, 0.429mmol, 0.1당량) 및 탄산칼륨(1.18g, 8.573mmol, 2당량) 및 물(7.0mL)로 처리하였다. 10분 동안 질소를 살포한 후, 반응물을 90℃에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(100mL) 및 물(30mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 120g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 갈색 고체를 얻었다(1.77g, 2단계에 대해 68% 수율). LCMS m/z = 610(M+H).

[0973] 단계 3. 1-(3-시아노-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일 메탄술포네이트. N,N-디이소프로필에틸아민(1.52mL, 8.712mmol, 23당량)을 실온에서 무수 디클로로메탄(120mL) 중 단계 2 생성물(1.77g, 2.904mmol, 1당량)의 현탁액에 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 메탄술포닉 무수물(1.01g, 5.808mmol, 2당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석 결과 반응이 완료된 것으로 나타났다. 물(50mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄(3 x 50mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성물을 헵탄 중 0 내지 100% 에틸

아세테이트의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 120g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 백색 거품(1.40g, 70% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 687(M+H).

[0974] 단계 4. 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2-메톡시에틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 아세토니트릴(5mL) 중 단계 3 생성물(299mg, 0.44mmol, 1.0당량), 2-메톡시에탄-1-아민(163mg, 2.2mmol, 5당량) 및 나트륨 tert-부톡사이드(125mg, 1.53mmol, 3당량)의 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(1mL)로 희석하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디메틸술폭사이드(10mL)에 재용해시키고 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 100g HP C18 컬럼)에서 정제하여 회백색 고체(155mg, 53% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 666.3(M+H).

[0975] 단계 5. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2-메톡시에틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2-메톡시에틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴(155mg, 0.23mmol, 1.0당량)을 실온에서 3시간 동안 디클로로메탄(4mL) 중 TFA의 1:1 혼합물로 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(15mL)에 용해시키고 포화 탄산나트륨(10mL)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디메틸술폭사이드(10mL)에 재용해시키고 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 100g HP C18 컬럼)에서 정제하여 생성물의 동결건조 후 회백색 고체(56mg, 42% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 582.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.96 (br s, 1H), 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 3H), 2.70 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.48 - 2.27 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45 - 1.36 (m, 3H).



[0976]

[0977] **실시예 43. (R)-4-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린**

[0978] 단계 1. 3-(2-클로로피리미딘-5-일)-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸. 디옥산(100mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(4.0g, 7.72mmol, 1.0당량)의 용액 및 H_2O(10mL)에 2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘(3.71g, 15.44mmol, 2.0당량), K_2CO_3(3.2g, 23.16mmol, 3.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(565mg, 0.772mmol, 0.1당량)을 25℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2하에 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 2/1)로 정제하여 황색 고체(3.5g, 90% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 504.2(M+H).

[0979] 단계 2. 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리미딘-2-일]-3-메틸-아제티딘-3-올. DMSO(30mL) 중 단계 1 생성물(3.2g, 6.34mmol, 1.0당량)의 용액에 3-메틸아제티딘-3-올(940mg, 7.61mmol, 1.2당량) 및 DIEA(2.45g, 19.02mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석하고, 물(100mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 연황색 오일(2.7g)을 얻었다. 이 물

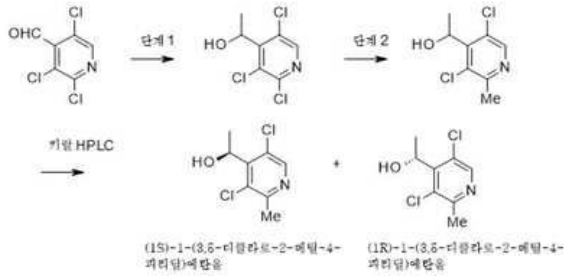
질은 다음 단계에서 바로 사용되었다. LCMS m/z = 555.3(M+H).

[0980] 단계 3. [1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리미딘-2-일]-3-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트. DCM(100mL) 중 단계 2 생성물(2.7g, 조 물질)의 용액에 TEA(984mg, 9.72mmol, 2.0당량) 및 MsCl(7.29mmol, 832mg, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)로 정제하여 황색 고체(2.5g, 2단계에 대한 63% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 633.2(M+H).

[0981] 단계 4. 4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리미딘-2-일]-3-메틸-아제티딘-3-일]모르폴린

[0982] ACN(2mL) 중 단계 3 생성물(200mg, 0.316mol, 1.0당량)의 용액에 모르폴린(138mg, 1.58mmol, 5.0당량) 및 t-BuONa(177mg, 1.58mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1/1)로 정제하여 황색 고체(150mg, 수율 76%)를 얻었다. LCMS m/z = 624.3(M+H).

[0983] 단계 5. (R)-4-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린. DCM(3mL) 중 단계 4 생성물(150mg, 0.24mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1.5mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(V:V= 5:1, 10mL)로 처리하고, pH 8로 고체 $NaHCO_3$를 용액에 첨가하고 20분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 10분 동안 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유하는 물 중 35% MeCN 내지 물 중 65% MeCN의 구배 용리로 정제하여 백색 고체(36mg, 28% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 540.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (brs, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H).

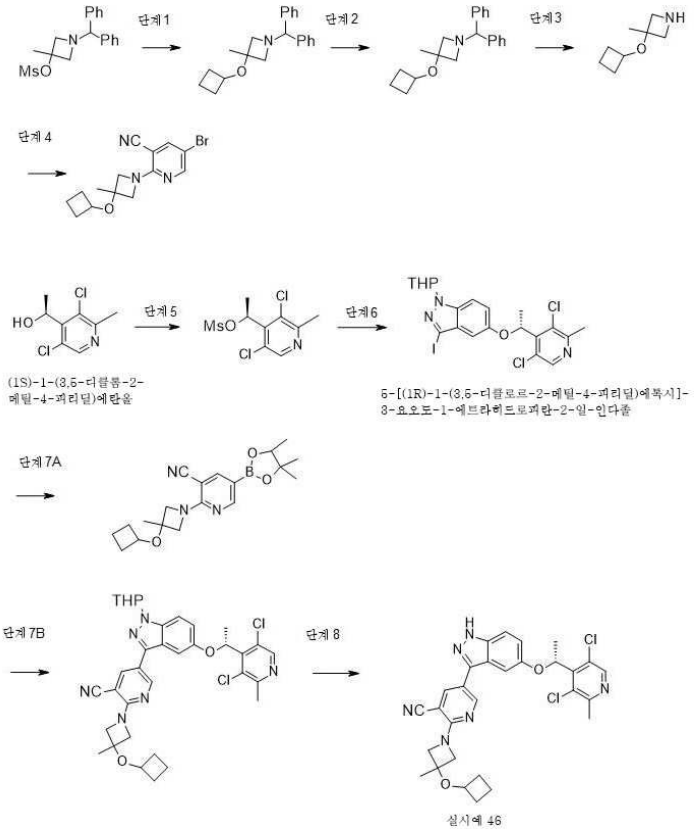
[0984] 

[0985] (R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에탄올 및 (S)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에탄올

[0986] 단계 1. (트리클로로-4-피리딜)에탄올. 500mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 2,3,5-트리클로로피리딘-4-카브알데히드(40g, 0.19mol) 및 THF(200mL)를 채웠다. MeMgBr(70mL, 0.21mol)을 나누어 첨가하고 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 염화암모늄 수용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(200mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼(PE/EA = 30/1)으로 정제하여 황색 액체(33g, 77%)를 얻었다. LCMS m/z = 227(M+H).

[0987] 단계 2. 1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에탄올. 디옥산(300mL) 중 단계 1 생성물(33g,0.147mmol), 메틸보론산(26.3g, 0.429mmol), K_2CO_3(40g,0.290mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(3g)의 혼합물을 밤새110℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 여과액을 진공에서 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 황색 액체(15g, 50%)를 얻었다. LCMS m/z = 206.1(M+H). 생성물을 Prep-HPLC(Chiralpak ID 5 x 25cm, 헥산/에탄올(80/20), 60mL/분. 38℃)로 분리하여 (S)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에탄올(5g) 및 (R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에탄올(5g)을 황색 액체로 얻었다. 피크 1 5.5분; (S)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에탄올. LCMS m/z = 206.1(M+H). 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.36 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 2.93 (b, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.65 (d, 3H). 피크 2 6.9분; (R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에탄올. LCMS m/z = 206.1(M+H). 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.36 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 2.93 (b, 1H), 2.64 (s,

3H), 1.65 (d, 3H).



[0988]

[0989] **실시예 46.**

[0990] 단계 1. 1-벤즈히드릴-3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘. 밀봉된 튜브에서, 1,4-디옥산(20mL) 중 1-벤즈히드릴-3-메틸아제티딘-3-일 메탄술포네이트(3.0g, 9.06mmol, 1.0당량)의 용액을 시클로부탄올(1.3g, 18.12mmol, 2.0당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(4.7mL, 27.18mmol, 3.0당량)으로 100℃에서 처리하였다. 4일 동안 교반한 후, 용액을 실온으로 냉각하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(20mL)로 희석하고 물(20mL)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축하여 연한 갈색 오일(500mg, 18%)을 얻었다. LCMS m/z = 307.2(M+H).

[0991] 단계 2. 1-벤즈히드릴-3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘 히드로클로라이드. 1,4-디옥산(10mL) 중 1-벤즈히드릴-3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘(1.2g, 3.9mmol, 1.0당량) 용액을 1,4-디옥산 중 4M HCl(3.9mL, 15.63mmol, 4.0당량)로 실온에서 16시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 연한 갈색 오일(505mg, 37% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 307.2(유리 염기 M+H).

[0992] 단계 3. 3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘 히드로클로라이드. 실온에서 메탄올(100mL) 중 1-벤즈하이드릴-3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘 히드로클로라이드(1.19g, 3.46mmol, 1.0당량) 및 탄소 상의 20% 수산화팔라듐(0.24g, 50% wet)의 혼합물을 50psi에서 16시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 감압 하에 농축하여 진한 갈색 오일(1.0g, 62% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 141.2(유리 염기, M+H).

[0993] 단계 4. 5-브로모-2-(3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 아세토니트릴(10mL) 중 5-브로모-2-클로로-3-시아노-피리딘(633mg, 2.98mmol, 1.0당량) 용액을 3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘 히드로클로라이드(626mg, 3.58mmol, 1.2당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.1mL, 5.96mmol, 2.0당량)으로 60℃에서 16시간 동안 처리하였다. 조 혼합물을 실온으로 냉각시키고 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50mL)에 현탁시키고 포화 중탄산나트륨(20mL)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발 건조시켰다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 BÜchi 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 40g 컬럼)에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 함께 모으고, 감압 하에 농축 건조시키고, 잔류물을 진공 하에 50℃에서 16시간 동안 건조시켜 연한 갈색 오일(344mg, 36% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 322.2(M+H).

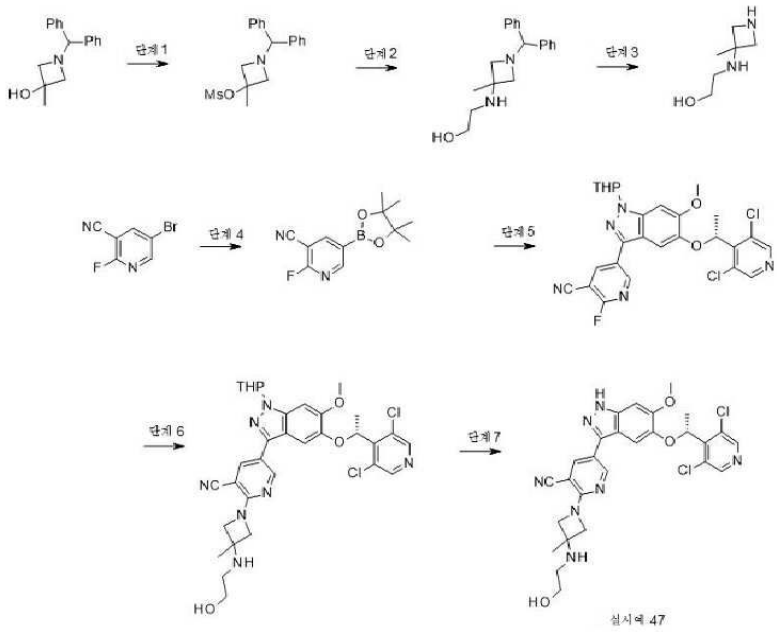
[0994] 단계 5. (S)-1-(3,5-디클로로-2-메틸피리딘-4-일)에틸 메탄술포네이트. 메탄술포닐 클로라이드(1.35mL,

17.5mmol, 1.2당량)을 무수 디클로로메탄(30mL) 중 화합물 (S)-263-1(3g, 14.6mmol, 1당량) 및 트리에틸아민(4mL, 29.1mmol, 2당량)의 용액에 -10℃에서 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 실온으로 가온하고 탈이온수(30mL, 0℃)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(3 x 15mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조 황색 오일을 셀라이트(20g)에 흡수시키고 0 내지 100% 메틸 tert-부틸 에테르 및 헵탄의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech, 100g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 백색 고체 화합물(4.04g, 96%)을 얻었다. LCMS m/z = 284.1(M+H).

[0995] 단계 6. 5-((R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸피리딘-4-일)에톡시)-3-요오도-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸. 아세토니트릴(80mL) 중 화합물 3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-5-올(5.38g, 15.6mmol, 1.1당량), (S)-1-(3,5-디클로로-2-메틸피리딘-4-일)에틸 메탄술포네이트(4.04g, 14.2mmol, 1당량) 및 탄산세슘(9.27g, 28.5mmol, 2당량)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(100mL) 및 포화 염수 용액(100mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 셀라이트(30g)에 흡수시키고 헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Interchim 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech, 80g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 백색 고체(6.5g, 86%)를 얻었다. LCMS m/z = 532.1(M+H).

[0996] 단계 7. 2-(3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴. 1,4-디옥산(20mL) 중 5-브로모-2-(3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴(344mg, 1.06mmol, 1.0당량), 비스(피나콜라토)디보론(400mg, 1.6mmol, 1.5당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(77mg, 0.11mmol, 0.1당량)및 아세트산칼륨(207mg, 2.12mmol, 2.0당량)의 혼합물에 10분 동안 질소를 살포한 후 90℃에서 32시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석 결과 완전한 전환이 나타났다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 5-((R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸피리딘-4-일)에톡시)-3-요오도-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(473mg, 0.89mmol, 1.0당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(65mg, 0.09mmol, 0.1당량), 탄산칼륨(245mg, 1.78mmol, 2.0당량) 및 물(1.0mL)로 처리하였다. 조 혼합물에 10분 동안 질소를 살포한 후, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(30mL)로 희석하고 물(20mL)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 Büchi 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 80g 컬럼)에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 함께 모으고, 감압 하에 농축 건조시키고, 생성된 잔류물을 진공 하에 50℃에서 16시간 동안 건조시켜 화합물 585-3(149mg, 25% 수율)을 연한 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z = 650.1(M+H).

[0997] 단계 8. (R)-2-(3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로-2-메틸-피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴. 2-(3-시클로부톡시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴(147mg, 0.22mmol, 1.0당량)을 실온에서 6시간 동안 디클로로메탄(1.5mL) 및 트리플루오로아세트산(1.5mL, 19.6mmol, 89.1당량)의 1:1 혼합물로 처리하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(5mL)으로 희석한 다음, 물(2mL) 및 중탄산나트륨(500mg)으로 처리하였다. 층을 분리하고 유기층을 감압 하에 셀라이트(10g)로 농축하였다. 물질을 물 중 0 내지 80% 아세토니트릴 구배로 용리하는 Büchi 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep C18 100g 컬럼)에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 함께 모으고, 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 진공 하에 50℃에서 16시간 동안 건조하여 회백색 고체(35mg, 27% 수율)를 얻었다 LCMS m/z= 563.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.18 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.10 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.20 - 3.98 (m, 5H), 2.58 - 2.53 (m, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.61 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 1H).



[0998]

[0999] **실시예 47. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2-히드록시에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴**

[1000] 단계 1. (1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-일)메탄술포네이트. DCM(50mL) 중 1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-올(5.0g, 19.7mmol, 1.0당량)의 용액에 TEA(6.0g, 59.2mmol, 3.0당량)를 첨가한 후 MsCl(3.2g, 27.6mmol, 1.4당량)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 DCM(50mL)으로 희석하고 염수(30mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)로 정제하여 백색 고체(3.5g, 54% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 332.3(M+H).

[1001] 단계 2. 2-[(1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-일)아미노]에탄올. CH_3CN(15mL) 중 (1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-일)메탄술포네이트(1.5g, 4.5mmol, 1.0당량)의 용액에 2-아미노에탄올(1.4g, 22.6mmol, 5.0당량) 및 Cs_2CO_3(4.5g, 13.6mmol, 3.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과 제거하고, 여과액을 농축하고, 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 백색 고체(1.1g, 82% 수율)를 얻었다. LCMS m/e = 297.3(M+H).

[1002] 단계 3. 2-[(3-메틸아제티딘-3-일)아미노]에탄올. MeOH(10mL) 중 2-[(1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-일)아미노]에탄올(1.0g, 3.4mmol, 1.0당량)의 용액에 Pd/C(1.23g, 10%wt)를 N_2 하에서 나누어 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 수소를 3회 충전하였다. 혼합물을 H_2 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, 여과액을 농축하여 무색 오일을 얻었다. LCMS m/e = 131.3(M+H).

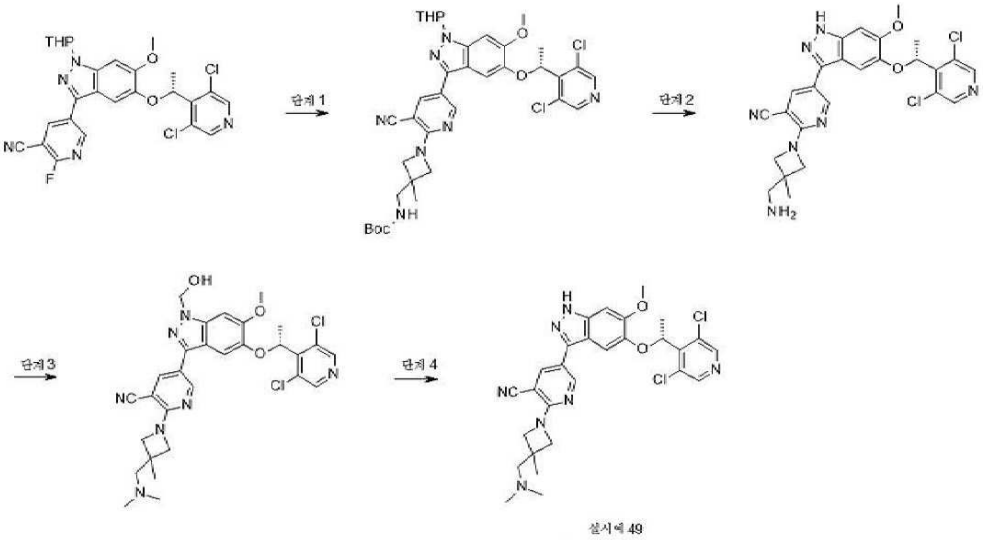
[1003] 단계 4. 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-카르보니트릴. 디옥산(200mL) 중 5-브로모-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴(10g, 49.8mmol, 1.0당량) 및 비스(피나콜라토)디보론(25.3g, 99.5mmol, 2.0당량)의 용액에 KOAc(20.6g, 149.3mmol, 3.0당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(2.0g, 20wt%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 보호 하에 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과 제거하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 10/1)으로 정제하여 백색 고체(12g, 59% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 249.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H).

[1004] 단계 5. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴. 디옥산(20mL) 중 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-카르보니트릴(1.0g, 4.0mmol, 2.2당량) 및 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(1.0g, 1.8mmol, 1.0당량) 및 H_2O(2mL)의 용액에 실온에서 K_2CO3(745mg,

5.4mmol, 3.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(100mg,10%wt)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 보호 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과 제거하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 1/1)으로 정제하여 회백색 고체(900mg, 91% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 542.2(M+H).

[1005] 단계 6. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-[3-(2-히드록시에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴. DMSO(2mL) 중 단계 4 생성물(150mg, 0.28mmol, 1.0당량) 및 2-[(3-메틸아제티딘-3-일)아미노]에탄올(54mg, 0.41mmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(178mg, 1.38mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석하고 염수(20mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 12/1)로 정제하여 백색 고체(120mg, 67% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 652.3(M+H).

[1006] 단계 7. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2-히드록시에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴. DCM(6mL) 중 단계 5 생성물(110mg, 0.17mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(15mL, V:V= 5/1)로 처리한 후, $NaHCO_3$(과량)을 용액에 첨가하고 실온에서 20분 동안 교반한 후, DCM(20mL)을 첨가하였다. 고체를 여과 제거하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 7/1)로 정제하여 백색 고체(54mg, 57% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 568.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.98 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.85-4.68 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H).



[1007]

[1008] **실시예 49. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸아미노)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴**

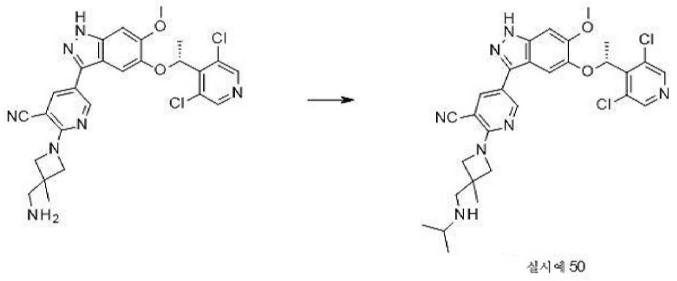
[1009] 단계 1. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(메틸아미노메틸)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴. DMSO(15mL) 중 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴(600mg, 1.11mmol, 1.0당량) 및 tert-부틸 N-[(3-메틸아제티딘-3-일)메틸]카르바메이트 HCl(525mg, 2.22mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(2.2g, 16.7mmol, 15.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물(50mL)에 붓고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(20/1)로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체(500mg, 63% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 722.4(M+H).

[1010] 단계 2. 2-[3-(아미노메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴. DCM(4mL) 중 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-

1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(메틸아미노메틸)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴(460 mg, 0.64mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2mL)를 0℃에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하여 황색 고체(550mg)를 얻었다. LCMS m/z = 538.2(M+H).

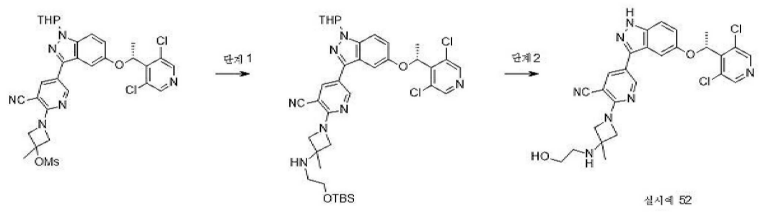
[1011] 단계 3. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-(히드록시메틸)-6-메톡시-인다졸-3-일]-2-[3-[(디메틸아미노)메틸]-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴. DCE(4mL) 중 단계 2 생성물(200mg, 0.37mmol, 1.0당량) 및 HCHO(221mg, 1.85mmol, 5.0당량, 37% 수용액)의 용액에 $NaBH_3CN$(93mg, 1.50mmol, 4.0당량) 및 AcOH(2.4mg, 0.04mmol, 0.1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$의 포화 수용액(10mL)에 붓고, EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후 농축하여 황색 고체(130mg)를 얻었다. LCMS m/z = 596.1(M+H).

[1012] 단계 4. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸아미노)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴 NH_3/MeOH(3mL) 중 단계 3 생성물(100mg, 0.17mmol, 1.0당량)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(10mL)에 붓고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 먼저 Prep-TLC(DCM/MeOH = 12/1)로 정제한 다음 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 10분 동안 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유하는 물 중 50% MeCN 내지 물 중 80% MeCN의 구배 용리로 정제하여 백색 고체(19mg, 33% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 566.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28-3.32 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H).

[1013] 

[1014] **실시예 50. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((이소프로필아미노)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴**

[1015] DCE(4mL) 중 2-[3-(아미노메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴(200mg, 0.37mmol, 1.0당량) 및 아세톤(108mg, 1.85mmol, 5.0당량)의 용액에 $NaBH(AcO)_3$(318mg, 1.50mmol, 4.0당량) 및 AcOH(2.4mg, 0.04mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$의 포화 수용액(10mL)에 붓고, DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 12/1)로 정제하여 회백색 고체(48mg, 22% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 580.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H) 7.01 (s, 1H), 6.01 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.21-3.32 (2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.10 (s, 6H).

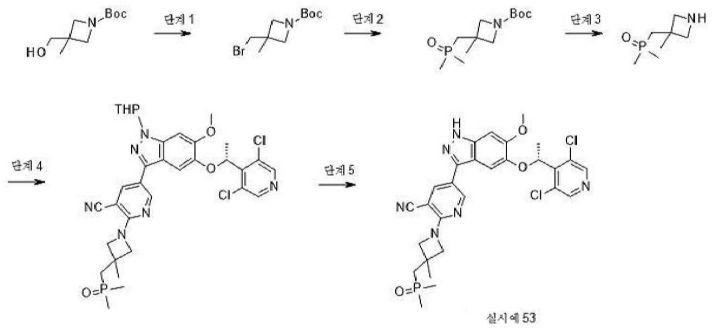
[1016] 

[1017] **실시예 52. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2-히드록시에틸아미노)-3-메**

틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴

[1018] 단계 1. 2-(3-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴. 아세토니트릴(5mL) 중 [1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트(290mg, 0.44mmol, 1.0당량), 2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에탄아민(386mg, 2.2mmol, 5당량) 및 나트륨 tert-부톡사이드(127mg, 1.32mmol, 3당량)의 혼합물을 60℃에서 가열하였다. 18시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(25mL) 및 에틸 아세테이트(15mL)로 희석하였다. 두 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(25mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Biotage 25g 실리카겔 컬럼, 60μM)에서 정제하여 연황색 고체(100mg, 30% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 736(M+H).

[1019] 단계 2. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2-히드록시에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴. 디클로로메탄(5mL) 중 단계 1 생성물(100mg, 0.14mmol, 1.0당량)의 용액을 실온에서 트리플루오로아세트산(4mL)으로 처리하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 포화 탄산나트륨(20mL) 및 수성 20% 수산화나트륨(15mL)의 혼합물로 처리하였다. 혼합물을 디클로로메탄(2 x15mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(20mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 100g HP C18 컬럼)에서 정제하여 동결건조 후 회백색 고체를 얻었다(36mg, 49% 수율). LCMS m/z = 538.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 13.17 (br s, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.47 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (br d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H).

[1020] 

[1021] **실시예 53. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸포스포릴)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴**

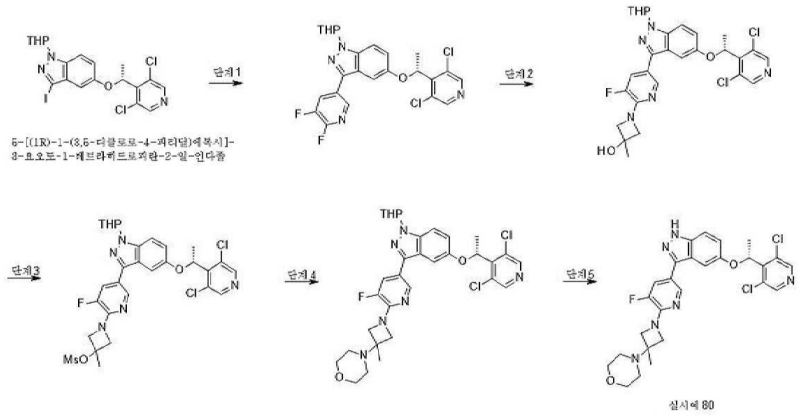
[1022] 단계 1. tert-부틸 3-(브로모메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트. 0℃에서 DCM(5.0mL) 중 tert-부틸 3-(히드록시메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(200mg, 1.0mmol, 1.0당량) 및 PPh_3(521mg, 1.99mmol, 2.0당량)의 용액에 CBr_4(653mg, 1.99mmol, 2.0당량)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)로 정제하여 갈색 고체(182mg, 69% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 264.3(M+H).

[1023] 단계 2. tert-부틸 3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트. THF(2mL) 중 메틸포스포노일메탄(144mg, 1.84mmol, 3.0당량)의 용액에 NaHMDS(0.92mL, 1.84mmol, THF 중 2M, 3.0당량)를 N_2 보호 하에 -70℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF(2mL) 중의 tert-부틸 3-(브로모메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(162mg, 0.62mmol, 1.0당량)의 용액을 N_2 보호 하에 0℃에서 적가하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 0℃에서 포화 NH_4Cl 수용액(10mL)으로 반응을 켄칭하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후 농축하여 회백색 오일(150mg, 93% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 262.3(M+H).

[1024] 단계 3. 3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘. DCM(5.0mL) 중 tert-부틸 3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(150mg, 0.57mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1.0mL)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 TFA 염으로 황색 오일을 얻었다. LCMS m/z = 162.3(M+H).

[1025] 단계 4. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-[3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴. DMSO(5mL) 중 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴(150mg, 0.28mmol, 1.0당량) 및 3-(디메틸포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘 TFA 염(190mg, 조 물질)의 용액에 DIEA(179mg, 1.39mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응물을 EtOAc(20mL)로 희석하고, 염수(20mL x 3)로 세척하고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 황색 고체(105mg, 56% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 683.2(M+H).

[1026] 단계 5. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸포스포릴)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. DCM(2mL) 중 단계 4 생성물(95mg, 0.14mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(0.4mL)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물의 pH를 포화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 7-8로 조정하고 DCM(10mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 11분 동안 0.05% $NH_3.H_2O$를 포함하는 물 중 15% MeCN 내지 물 중 30% MeCN의 구배 용리로 정제하여 백색 고체(49mg, 58% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 599.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.71 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J= 6.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.23 (d, J= 11.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J= 6.8 Hz, 3H) , 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) , 1.43 (s, 3H).

[1027] 

[1028] **실시예 80. (R)-4-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린**

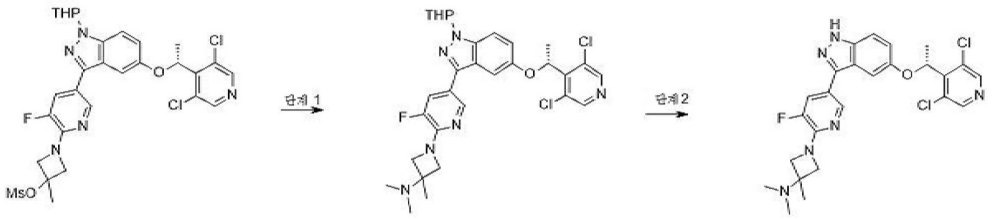
[1029] 단계 1. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸. 디옥산(50mL) 및 물(5mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(4.50g, 8.68mmol, 1.0당량) 및 2,3-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(3.14g, 13.03mmol, 1.5당량)의 용액에 K_2CO_3(3.60g, 26.05mmol, 3.0당량)및 $Pd(dppf)Cl_2$(708mg, 0.87mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 보호 하에 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과 제거하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 10/1)으로 정제하여 백색 고체(2.3g, 52% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 505.2(M+H).

[1030] 단계 2. 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-올. DMSO(20mL) 중 단계 1 생성물(2.0g, 3.96mmol, 1.0당량) 및 3-메틸아제티딘-3-올(587mg, 4.75mol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(2.56g, 19.79mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(30mL)로 희석하고 염수(30mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(DCM/MeOH = 40/1)으로 정제하여 백색 고체(1.5g, 66% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 572.1(M+H).

[1031] 단계 3. [1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트. DCM(20mL) 중 단계 2 생성물(1.5g, 2.61mmol, 1.0당량) 및 TEA(793mg, 7.83mmol, 3.0당량)의 용액에 MsCl(449mg, 3.92mmol, 1.5당량)을 0℃에서 을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 DCM(20mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(DCM/MeOH = 40/1)으로 정제하여 백색 고체(1.4g, 82% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 650.2(M+H).

[1032] 단계 4. 4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]모르폴린. MeCN(5mL) 중 단계 3 생성물(200mg, 0.31mmol, 1.0당량) 및 모르폴린(2.70g, 3.07mmol, 10.0당량)의 용액에 t-BuONa(148mg, 1.54mmol, 5.0당량) 및 DMAP(75mg, 0.62mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 30/1)로 정제하여 황색 고체(70mg, 36% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 641.2(M+H).

[1033] 단계 5. 4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]모르폴린. DCM(3mL) 중 단계 4 생성물(70mg, 0.11mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 용액을 농축하였다. 조 생성물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하여 pH를 7-8로 조정하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고 Na2SO x 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물은 Pre-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 6분 동안 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유하는 물 중 40% MeCN 내지 물 중 50% MeCN의 구배 용리로 정제하여 백색 고체(20mg, 34% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 557.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 13.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.61-3.59 (m, 4H), 2.43-2.41 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H).

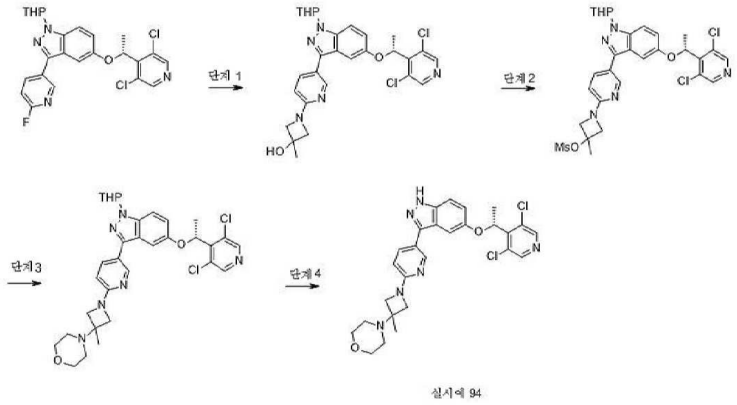
[1034] 

[1035] **실시예 81. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N,N,3-트리메틸아제티딘-3-아민**

[1036] 단계 1. 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N,N,3-트리메틸아제티딘-3-아민. MeCN(5mL) 중 [1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트(300mg, 0.46mmol, 1.0당량) 및 디메틸아민 히드로클로라이드(752mg, 9.22mmol, 20.0당량)의 용액에 t-BuONa(1.11g, 11.53mmol, 25.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc(30mL)로 희석하고 물(30mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 30/1)로 정제하여 황색 고체(80mg, 29% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 599.3(M+H).

[1037] 단계 2. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N,N,3-트리메틸아제티딘-3-아민. DCM(3mL) 중 단계 1 생성물(80mg, 0.11mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응 혼합물을 농축하였다. 조 생성물을 $NaHCO_3$(수용액)로 처리하여 pH를 7-8로 조정하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물은 Pre-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x

150mm, YMC-Actus; 6분 동안 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유하는 물 중 40% MeCN 내지 물 중 55% MeCN의 구배 용리로 정제하여 백색 고체(30mg, 34% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 440.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H).



[1038]

[1039] **실시예 94. 4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]모르폴린**

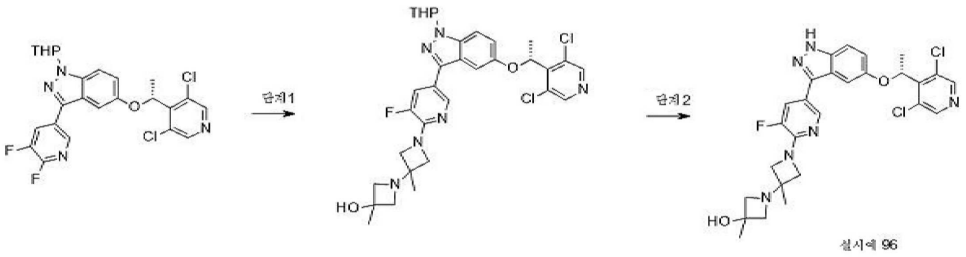
[1040] 단계 1. 1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-올. N-메틸피롤리돈(2mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(6-플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(793mg, 1.63mmol, 1.0당량)의 용액을 탄산칼륨(670.0mg, 4.89mmol, 3.0당량) 및 3-메틸아제티딘-3-올(300mg, 2.45mmol, 1.5당량)으로 순차적으로 처리하였다. 생성된 현탁액을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물 (5 mL)로 희석하였다. 생성된 슬러리를 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 물(10mL)로 세척하고 진공 하에 50℃에서 4시간 동안 건조하여 회백색 고체(858mg, 95% 수율)를 얻었다. 이 물질은 다음 단계에서 바로 사용되었다. LCMS m/z = 554.1(M+H).

[1041] 단계 2. 1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일 메탄술포네이트. N,N-디이소프로필에틸아민(0.8mL, 4.62mmol, 3.0당량) 및 메탄술포닉 무수물(540mg, 3.09mmol, 2.0당량)을 0℃에서 디클로로메탄(10mL) 중 단계 1 생성물(858mg, 1.54mmol, 1.0당량)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 조 반응물을 포화 중탄산나트륨(10mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(10mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Büchi 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech, 40g 컬럼)에서 정제하여 백색 고체(500mg, 49% 수율)를 얻었다. LCMS m/z= 631.1(M+H).

[1042] 단계 3. 4-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린. 밀봉된 50mL 튜브에서, 아세토니트릴 중 단계 2 생성물(500mg, 0.79mmol, 1.0당량)의 용액을 모르폴린(0. 28mL, 3.16mmol, 4.0당량) 및 나트륨 tert-부톡사이드(150mg, 1.58mmol, 2.0당량)으로 순차적으로 처리하였다. 생성된 현탁액을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 추가 모르폴린(0.69mL, 7.9당량, 10.0당량) 및 나트륨 tert-부톡사이드(380mg, 3.95당량, 5.0당량)를 첨가하고 반응을 2일 동안 계속하였다. 실온으로 냉각한 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(30mL)에 용해시키고 포화 중탄산나트륨(15mL)으로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(15mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올의 구배로 용리하는 Büchi 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 40g 컬럼)에서 정제하여 연한 갈색 고체(118mg, 24% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 622.2(M+H).

[1043] 단계 4. (R)-4-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-

3-일)모르폴린. 단계 3 생성물(118mg, 0.19mmol, 1.0당량)을 디클로로메탄(1.2mL) 및 트리플루오로아세트산(1.2mL, 15.7mmol, 82.5당량)의 1:1 혼합물로 실온에서 6시간 동안 처리하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(5mL)으로 희석한 다음, 물(2mL) 및 중탄산나트륨(500mg)으로 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 셀라이트(10.0g)로 흡수시키고, 물 중 0 내지 80% 아세토니트릴 구배로 용리하는 BÜchi 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep C18 100g 컬럼)에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 함께 모으고 동결건조하여 백색 고체(36.0mg, 36% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 539.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.98 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 4H), 2.43 (br s, 4H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H)

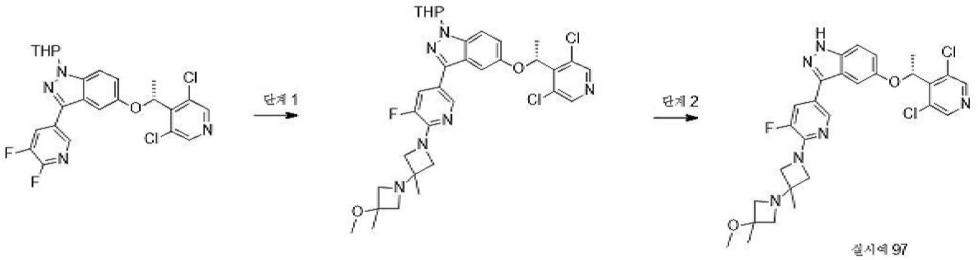


[1044]

[1045] **실시예 96. (R)-1'-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-3-올**

[1046] 단계 4. 1-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-3-메틸-아제티딘-3-올. DMSO(5mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(200mg, 0.39mmol, 1.0당량) 및 3-메틸-1-(3-메틸아제티딘-3-일)아제티딘-3-올(123.7mg, 0.79mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(306mg, 2.37mmol, 6.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고 염수(20mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 백색 고체(200mg, 79% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 641.2(M+H).

[1047] 단계 2. (R)-1'-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-3-올. DCM(3mL) 중 단계 1 생성물(150mg, 0.23mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하고, 이를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 DCM/MeOH(10mL, V:V=5/1)에 용해시키고 K_2CO_3(과량)을 첨가하고 20분동안 교반하였다. DCM(20mL)을 첨가하고 고체를 여과하고 여과액을 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)로 정제하여 백색 고체(52mg, 40% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 557.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.13-3.10 (m, 4H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).



[1048]

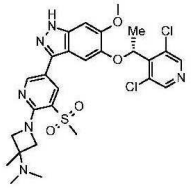
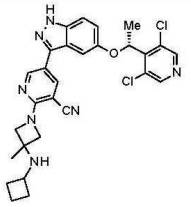
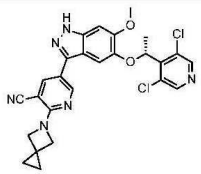
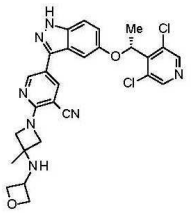
[1049] **실시예 97. (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3-메톡시-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸**

[1050] 단계 1. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[5-플루오로-6-[3-(3-메톡시-3-메틸-아제티딘-1-일)-3-메틸-아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸. DMSO(5mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-

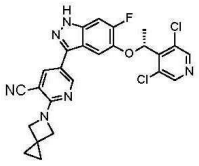
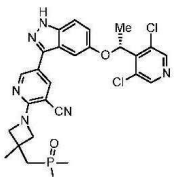
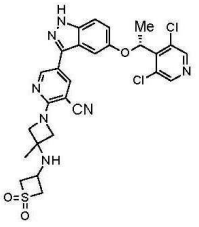
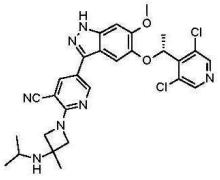
피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(200mg, 0.39mmol, 1.0당량) 및 3-메톡시-3-메틸-1-(3-메틸아제티딘-3-일)아제티딘(123.7mg, 0.79mol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(306mg, 2.37mmol, 6.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고 염수(20mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 백색 고체(200mg, 79% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 655.2(M+H).

[1051] 단계 2. (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3-메톡시-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸. DCM(3mL) 중 실시예 850c(150mg, 0.23mmol, 1.0당량) 용액에 TFA(1mL)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(10mL, V:V=5/1)로 처리하고, K_2CO_3(과량)를 용액에 첨가하고 실온에서 20분 동안 교반한 다음, DCM(20mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축하고, 잔류물을 Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)로 정제하여 백색 고체(57mg, 수율 44%)를 얻었다. LCMS m/z = 571.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 5H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

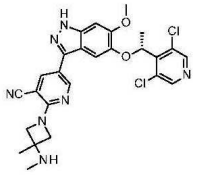
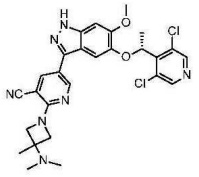
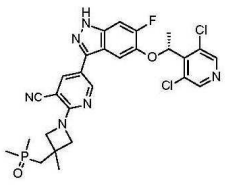
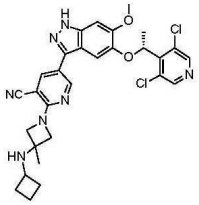
[1052] 표 전술한 절차를 사용하여 합성된 실시예

실시예 1 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(메틸술포닐)피리딘-2-일)-N,N,3-트리메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 605.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.03 (brs, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)
실시예 2 (R)-2-(3-(시클로부틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 548.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 5H), 1.64-1.41 (m, 2H), 1.23 (s, 3H)
실시예 3 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 521.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.03 - 5.96 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (s, 4H)
실시예 4 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(옥세탄-3-일아미노)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 550.4(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.15-3.98 (m, 5H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H)

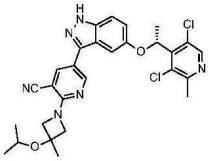
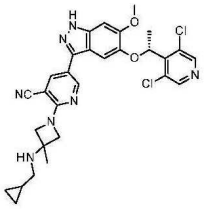
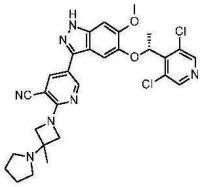
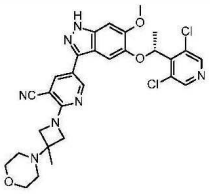
[1053]

실시예 5 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 509(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.23 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H), 1.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.74 (s, 4H)
실시예 6 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸포스포릴)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 569.4(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.17 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 7 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((1,1-디옥시도티에탄-3-일)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 598.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.13-4.06 (m, 4H), 3.98-3.95 (m, 2 H), 3.78-3.74 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 8 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(이소프로필아미노)-3-메틸-아제티딘-1-		LCMS m/z = 566.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.20 (br s, 2H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 4.49 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.33 (br s,

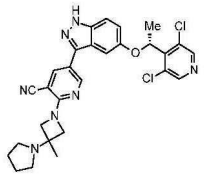
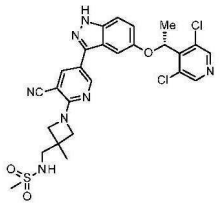
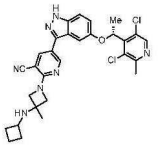
[1054]

일]피리딘-3- 카르보니트릴		3H), 1.79 - 1.75 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 9 5-[5-[(1R)-1-(3,5- 디클로로-4- 피리딜)에톡시]-6- 메톡시-1H-인다졸-3- 일]-2-[3-메틸-3- (메틸아미노)아제티딘- 1-일]피리딘-3- 카르보니트릴		LCMS m/z = 538.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 3H)
실시예 10 5-[5-[(1R)-1-(3,5- 디클로로-4- 피리딜)에톡시]-6- 메톡시-1H-인다졸-3- 일]-2-[3- (디메틸아미노)-3-메틸- 아제티딘-1-일]피리딘- 3-카르보니트릴		LCMS m/z = 552.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.04 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 4.51 (br d, J = 10.1 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.80 (br s, 6H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H)
실시예 11 (R)-5-(5-(1-(3,5- 디클로로피리딘-4- 일)에톡시)-6-플루오로- 1H-인다졸-3-일)-2- (3- ((디메틸포스포릴)메틸)- 3-메틸아제티딘-1- 일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 587.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.23 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 12 (R)-2-(3- (시클로부틸아미노)-3- 메틸아제티딘-1-일)-5- (5-(1-(3,5- 디클로로피리딘-4- 일)에톡시)-6-메톡시-		LCMS m/z = 578.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.71(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 1H),

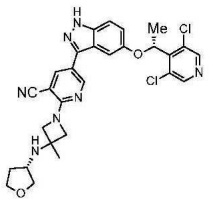
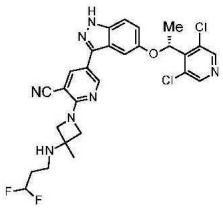
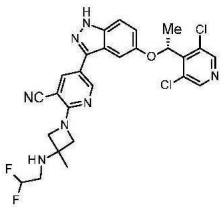
[1055]

1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴		2.15-2.09 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 5H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 3H).
실시예 13 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-(3-이소프로폭시-3-메틸-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 551.4(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.17 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.10 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.13 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.87 (quin, J = 6.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 6H)
실시예 14 (R)-2-(3-((시클로프로필-메틸)-아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 578.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (brs, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.93-0.82 (m, 1H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.17-0.14 (m, 2H)
실시예 15 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 578.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (brs, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.31-4.29 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.74-1.68 (m, 4H), 1.45 (s, 3H)
실시예 16 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-		LCMS m/z = 594.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.59 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H),

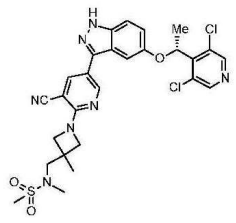
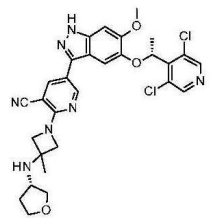
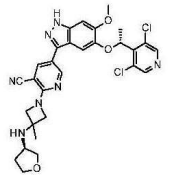
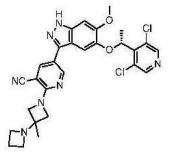
[1056]

모르폴리노아제티딘-1-일)니코티노니트릴		3.98-3.96 (m, 2 H), 3.86 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H).
실시예 17 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 548.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.69-2.59 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 7H), 1.45 (s, 3H)
실시예 18 (R)-N-((1-(3-시아노-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)메탄술폰아미드		LCMS m/z = 586.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 13.17 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H)
실시예 19 2-[3-(시클로부틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 562.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.17 (br s, 1H), 9.62 (br s, 2H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 6.10 - 6.04 (m, 1H), 4.39 (br d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 1.9, 9.8 Hz, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 4H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H)

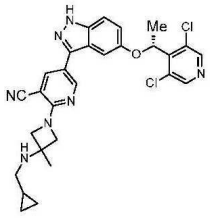
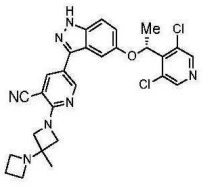
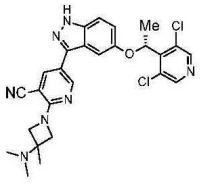
[1057]

실시예 20 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(((S)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 564.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 3H)
실시예 21 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((3,3-디플루오로프로필)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 573(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.17 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.32-6.01 (m, 2H), 4.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 22 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2,2-디플루오로에틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 558.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.17 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.17-5.84 (m, 2H), 4.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.99-2.92 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H).

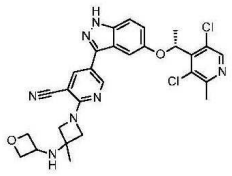
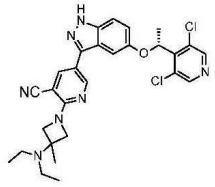
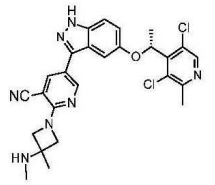
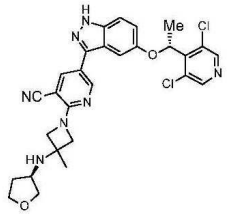
[1058]

실시예 23 (R)-N-((1-(3-시아노-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)-N-메틸메탄술폰아미드		LCMS m/z = 600.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H)
실시예 24 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(((S)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 594.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.46 (s, 3H)
실시예 25 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(((R)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 594.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 3H)
실시예 26 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3'-메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 564.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 4H), 1.98-

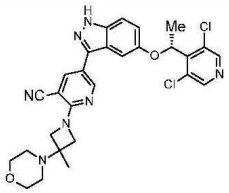
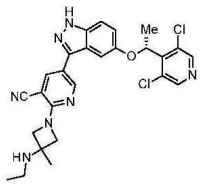
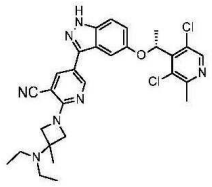
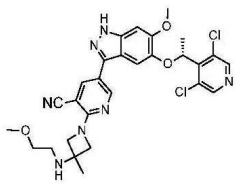
[1059]

		1.95 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)
실시예 27 (R)-2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 548.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.17-0.13 (m, 2H)
실시예 28 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3'-메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 534.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H)
실시예 29 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(디메틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 552.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H)

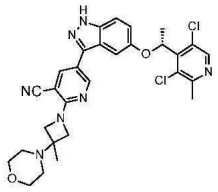
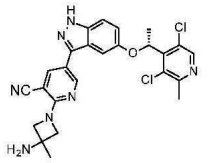
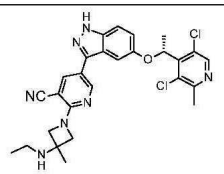
[1060]

실시예 30 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(옥세탄-3-일아미노)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 564(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.16 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 7.1 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.15 - 3.94 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H)
실시예 31 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(디에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 550.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.17 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 4H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 6H)
실시예 32 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(메틸아미노)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 523.4(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.24 (s, 1H), 9.28 (br s, 2H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 4.47 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 2.3, 9.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.65 (s, 3H)
실시예 33 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(((R)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 564.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.16 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.10-4.08 (m, 4H), 3.85-3.63 (m, 3H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.09-

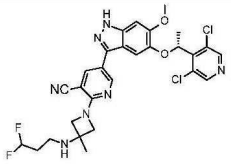
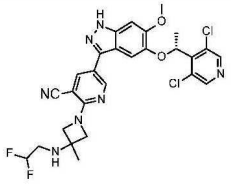
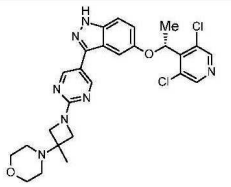
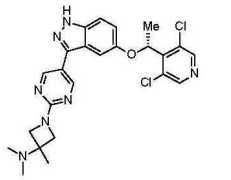
[1061]

		2.04 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.47 (s, 3H)
실시예 34 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-모르폴리노아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 564.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.67-3.57 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H)
실시예 35 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(에틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 552.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.62 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
실시예 36 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(디에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 564.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.18 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.12 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 4H), 2.58 - 2.53 (m, 3H), 2.49 - 2.30 (m, 4H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.04 (br t, J = 7.1 Hz, 6H)
실시예 37 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2-		LCMS m/z = 582.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.96 (br s, 1H), 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.8 Hz,

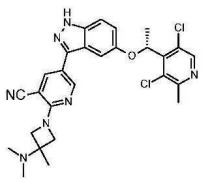
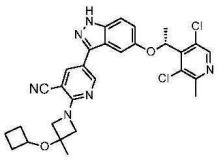
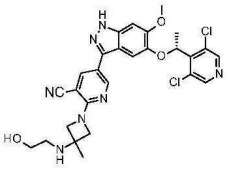
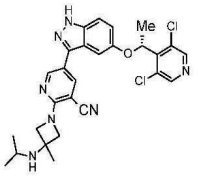
[1062]

메톡시에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		2H), 4.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 3H), 2.70 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.48 - 2.27 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45 - 1.36 (m, 3H)
실시예 38 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-(3-메틸-3-모르폴리노-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 578.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 9.98 (br s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.09 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)
실시예 39 2-(3-아미노-3-메틸-아제티딘-1-일)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 508.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.52 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 6.12 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 4H), 3.98 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.57 - 2.55 (m, 3H), 2.41 - 2.01 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.50 (s, 1H), 1.42 (s, 3H)
실시예 40 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 536.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.15 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.16 - 6.10 (m, 1H), 4.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 5H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

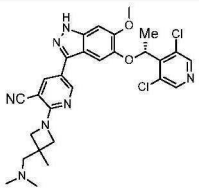
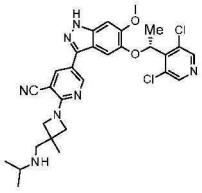
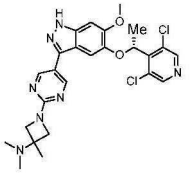
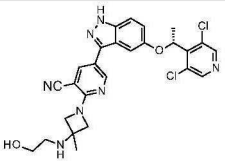
[1063]

실시예 41 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(3,3-디플루오로프로필아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 602.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.36 - 5.93 (m, 2H), 4.10 (br d, J = 19.7 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.33 (td, J = 1.8, 3.7 Hz, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.44 (br s, 3H)
실시예 42 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2,2-디플루오로에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 588(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.13 - 5.85 (m, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.83 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H)
실시예 43 (R)-4-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린		LCMS m/z = 540.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (brs, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H)
실시예 44 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-N,N,3-트리메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 498.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)

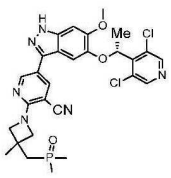
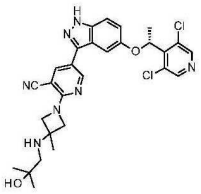
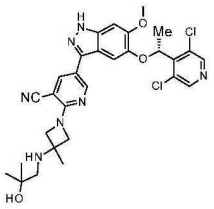
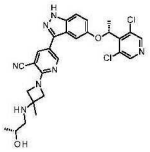
[1064]

실시예 45 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(디메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 536.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.17 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 6.13 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H)
실시예 46 2-[3-(시클로부톡시)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 563.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.18 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.10 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.20 - 3.98 (m, 5H), 2.58 - 2.53 (m, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.61 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 1H)
실시예 47 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2-히드록시에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 568.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.72 (br s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.93 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.02 - 5.89 (m, 1H), 4.31 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 2.90 (br s, 5H), 1.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H)
실시예 48 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소프로필아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 536.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 13.18 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 4H), 2.97-2.94 (m, 1H),

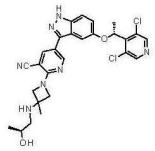
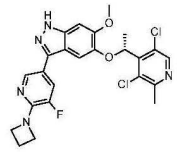
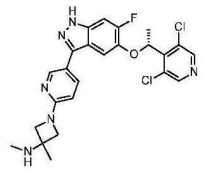
[1065]

		1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 49 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸아미노)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 566.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28-3.32 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H)
실시예 50 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((이소프로필아미노)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 580.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H) 7.01 (s, 1H), 6.01 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.21-3.32 (2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.10 (s, 6H)
실시예 51 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-N,N,3-트리메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 528.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)
실시예 52 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(2-히드록시에틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 538.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 13.17 (br s, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.47 (br t, J =

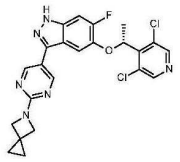
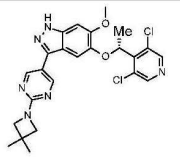
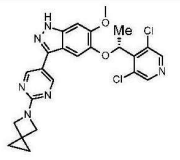
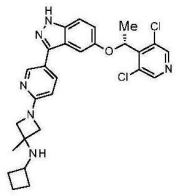
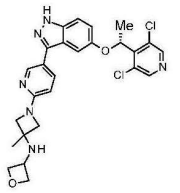
[1066]

		5.6 Hz, 2H), 2.62 (br d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 53 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸포스포릴)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 599.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.71 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.23 (d, J= 11.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J= 6.8 Hz, 3H) , 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 54 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 566.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 13.18 (s, 1H),8.77 (s,1H), 8.58 (s, 2H), 8.15 (s,1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H),7.16 (s, 1H),7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.25-4.07 (m, 4H), 2.57-2.52 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H),1.14 (s, 6H)
실시예 55 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 596.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)
실시예 56 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(((R)-2-히드록시프로필)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 552.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.57 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H),

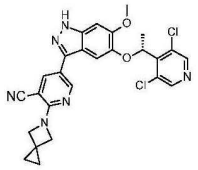
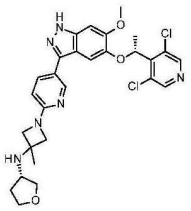
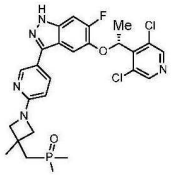
[1067]

		4.06-4.03 (m, 2H), 3.65-3.63 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.43 (s, 3H) , 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 57 5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(((S)-2-히드록시프로필)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 552.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 13.17 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.13-4.03 (m, 4H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 58 3-[6-(아제티딘-1-일)-5-플루오로-3-피리딜]-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸		LCMS m/z = 502.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.88 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.8, 13.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.01 - 5.95 (m, 1H), 4.14 (dt, J = 1.8, 7.5 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
실시예 59 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N,3-디메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 501(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.05 (br s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.47 (dd, J = 0.6, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 0.7, 8.6 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 4H), 1.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H)

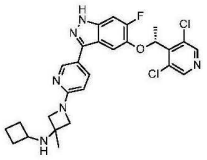
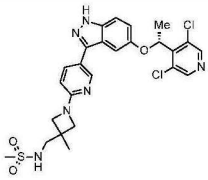
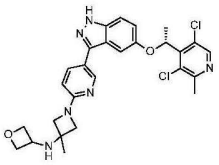
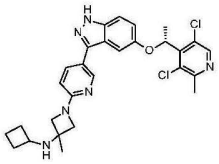
[1068]

실시예 60 3-[2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)피리미딘-5-일]-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸		LCMS m/z = 485.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.20 (br s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.60 (s, 2H), 7.45 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 4H), 1.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.72 (s, 4H)
실시예 61 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]-6-메톡시-1H-인다졸		LCMS m/z = 499.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.91 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 4H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H)
실시예 62 3-[2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)피리미딘-5-일]-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸		LCMS m/z = 497.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.76 (s, 2H), 8.45 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.83 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.75 (s, 4H)
실시예 63 (R)-N-시클로부틸-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 523.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 5H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)
실시예 64 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸-N-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 524.8(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.98 (s,1H), 8.59 (s, 2H), 8.49 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J= 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.10 (q, J= 6.4 Hz, 1H), 4.65 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 4.37 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 4.09-4.05

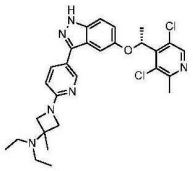
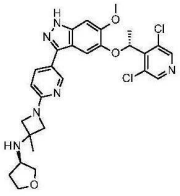
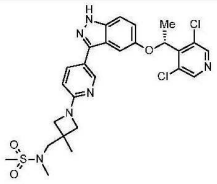
[1069]

		(m, 1H), 3.75-3.70 (m, 4H), 1.75 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H)
실시예 65 2-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 521.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.03 - 5.96 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (s, 4H)
실시예 66 1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸-N-((S)-테트라히드로푸란-3-일)아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 569.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 6H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.45 (s, 3H)
실시예 67 (R)-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)디메틸포스핀 옥사이드		LCMS m/z = 562.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.06 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)

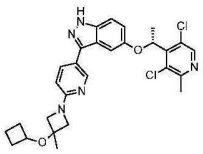
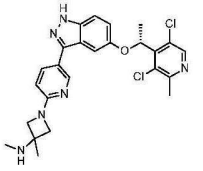
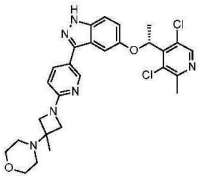
[1070]

실시예 68 N-시클로부틸-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 541(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.04 (br s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 4H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.47 (m, 3H)
실시예 69 (R)-N-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)메탄술폰아미드		LCMS m/z = 561.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H)
실시예 70 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-N-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 539.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.02 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.57 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.24 (m, 5H), 4.20 - 3.76 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.45 (br s, 3H)
실시예 71 N-시클로부틸-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-		LCMS m/z = 537.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.12 - 6.06 (m, 1H), 3.95 -

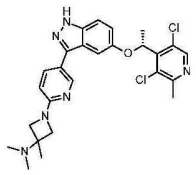
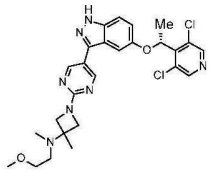
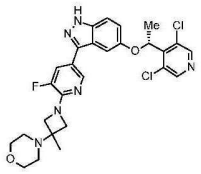
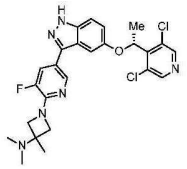
[1071]

피리딜]-3-메틸- 아제티딘-3-아민		3.84 (m, 2H), 3.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.40 - 3.16 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.90 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 3H)
실시예 72 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5- 디클로로-2-메틸-4- 피리딜)에톡시]-1H- 인다졸-3-일]-2- 피리딜]-N,N-디에틸-3- 메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 540.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.07 (br s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 2H), 7.95 (br d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.65 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.10 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.30 - 3.03 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 4H), 1.32 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.03 (br t, J = 7.0 Hz, 4H)
실시예 73 1-(5-(5-((R)-1-(3,5- 디클로로피리딘-4- 일)에톡시)-6-메톡시- 1H-인다졸-3- 일)피리딘-2-일)-3- 메틸-N-((R)- 테트라히드로푸란-3- 일)아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 569.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 6H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H),1.66-1.58 (m, 1H),1.45 (s, 3H)
실시예 74 (R)-N-((1-(5-(5-(1- (3,5-디클로로피리딘-4- 일)에톡시)-1H-인다졸- 3-일)피리딘-2-일)-3- 메틸아제티딘-3- 일)메틸)-N- 메틸메탄술폰아미드		LCMS m/z = 575.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H),

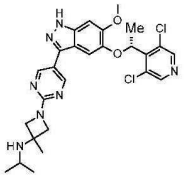
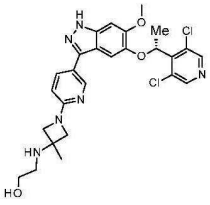
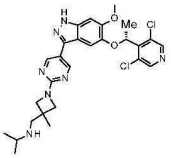
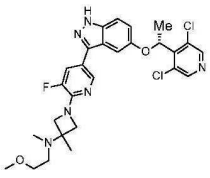
[1072]

		2.91 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H)
실시예 75 3-[6-[3-(시클로부톡시)-3-메틸-아제티딘-1-일]-3-피리딜]-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸		LCMS m/z = 551.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.98 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.87 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.65 - 1.41 (m, 5H)
실시예 76 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N,3-디메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 497.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.98 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.24 (s, 4H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.41 - 1.37 (m, 3H)
실시예 77 4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]모르폴린		LCMS m/z = 553.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 4H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.37 - 1.32 (m, 3H)

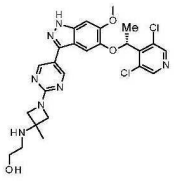
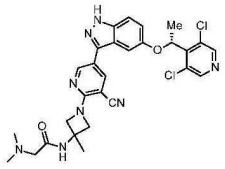
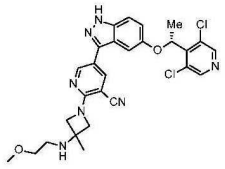
[1073]

실시예 78 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에록시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N,N ,3-트리메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 511.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H)
실시예 79 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-N-(2-메록시에틸)-N,3-디메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 542.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H)
실시예 80 (R)-4-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린		LCMS m/z = 557.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 13.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.61-3.59 (m, 4H), 2.43-2.41 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H)
실시예 81 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N,N,3-		LCMS m/z = 440.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J =

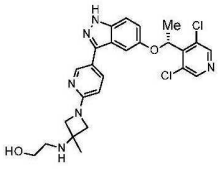
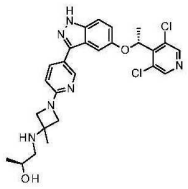
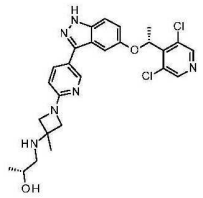
[1074]

트리메틸아제티딘-3-아민		6.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H)
실시예 82 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 542.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.93 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s 4H), 3.85 (s, 3H), 2.97-2.94 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
실시예 83 (R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)에탄-1-올		LCMS m/z = 543(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.80 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.56-4.4 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.47-3.46 (m, 2H), 2.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42(s, 3H)
실시예 84 (R)-N-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)프로판-2-아민		LCMS m/z = 556.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.93 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.97 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 85 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-N,3-디메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 559.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.83 (d, J =

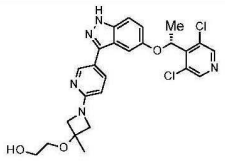
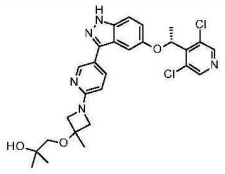
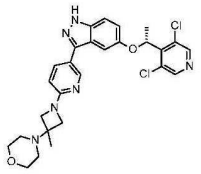
[1075]

		8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H)
실시예 86 (R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)에탄-1-올		LCMS m/z = 543.8(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.93 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H)
실시예 87 (R)-N-(1-(3-시아노-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드		LCMS m/z = 579.5(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz,, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H)
실시예 88 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2-메톡시에틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 552.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60-8.56 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H)

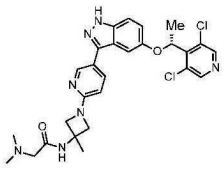
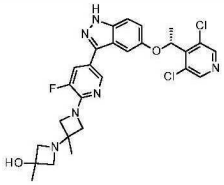
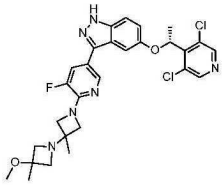
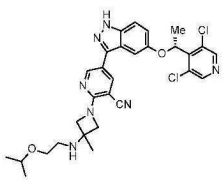
[1076]

실시예 89 (R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)에탄-1-올		LCMS m/z = 513.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.56 (brs, 1H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 90 (S)-1-((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판-2-올		LCMS m/z = 527.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.97 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 2.47-2.46 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 91 (R)-1-((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판-2-올		LCMS m/z = 527.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.4 Hz 1H) , 3.84-3.75 (m, 4 H), 3.66-3.61 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

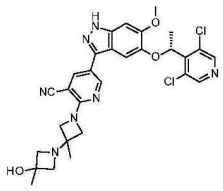
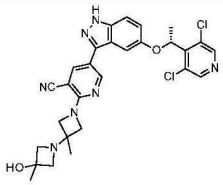
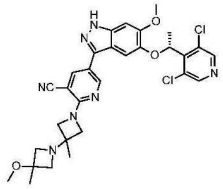
[1077]

실시예 92 (R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)옥시)에탄-1-올		LCMS m/z = 514.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (brs, 1H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.52-3.51 (m, 2H), 3.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H)
실시예 93 (R)-1-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올		LCMS m/z = 542.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.01 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz,1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz,1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz,1H), 6.12 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.10 (s, 6H).
실시예 94 4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]모르폴린		LCMS m/z = 539.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.98 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 4H), 2.43 (br s, 4H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H)

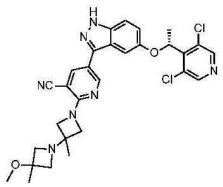
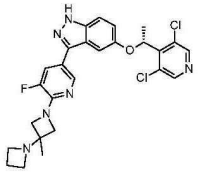
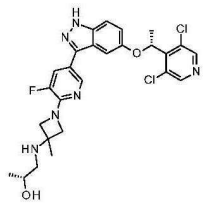
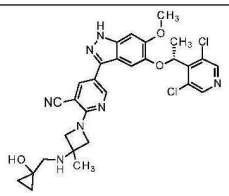
[1078]

실시예 95 (R)-N-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드		LCMS m/z = 554.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H)
실시예 96 (R)-1'-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-3-올		LCMS m/z = 557.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.13-3.10 (m, 4H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)
실시예 97 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3-메톡시-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸		LCMS m/z = 571.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 5H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)
실시예 98 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2-이소프로폭시에틸)아미노		LCMS m/z = 580.4(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J =

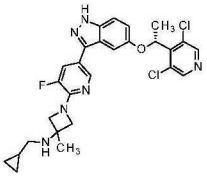
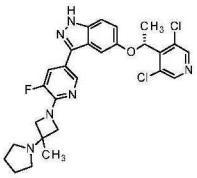
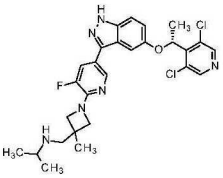
[1079]

)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		11.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14-4.12 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
실시예 99 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-히드록시-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 594.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.32 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)
실시예 100 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-히드록시-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 564.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.34 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.6 Hz, 2.8 Hz, 2H), 3.21-3.06 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)
실시예 101 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메톡시-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 440.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 7H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

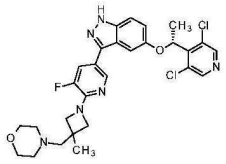
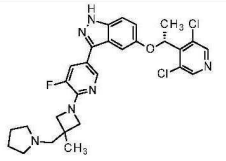
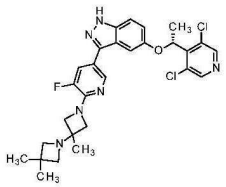
[1080]

실시예 102 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메톡시-3,3'-디메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 578.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.23-3.13 (m, 7H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)
실시예 103 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-3-(5-플루오로-6-(3'-메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸		LCMS m/z = 527.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.28-3.24 (m, 4H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H)
실시예 104 (R)-1-((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판-2-올		LCMS m/z = 440.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 105 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-		LCMS m/z = 594.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.00 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 5.20 (brs, 1H), 4.18-4.16

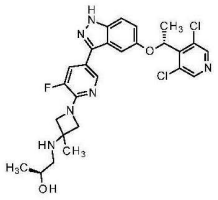
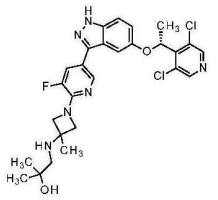
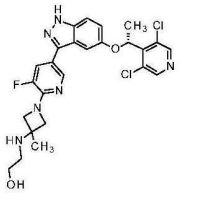
[1081]

((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		(m, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.67-2.66 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 0.55-0.48 (m, 4H)
실시예 106 (R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 541.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 0.91-0.81 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.19-0.12 (m, 2H)
실시예 107 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸		LCMS m/z = 541.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.68-2.63 (m, 4H), 1.77 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.74-1.72 (m, 4H), 1.44 (s, 3H)
실시예 108 (R)-N-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)프로판-2-아민		LCMS m/z = 543.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.35 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 2.78-2.64 (m, 3H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

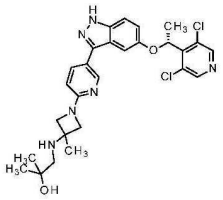
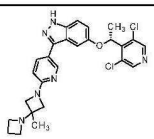
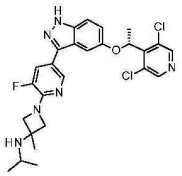
[1082]

실시예 109 (R)-4-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)모르폴린		LCMS m/z = 571.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.35 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H)
실시예 110 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸		LCMS m/z = 555.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.35 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.48-2.40 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.38 (s, 3H)
실시예 111 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3,3,3'-트리메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸		LCMS m/z = 555.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.05-2.99 (m, 4H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)

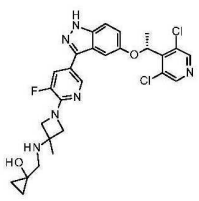
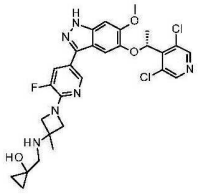
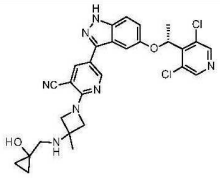
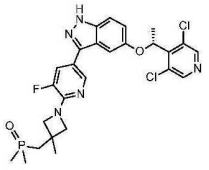
[1083]

실시예 112 (S)-1-((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판-2-올		LCMS m/z = 545.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 113 (R)-1-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올		LCMS m/z = 559.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)
실시예 114 (R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)에탄-1-올		LCMS m/z = 531.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H)

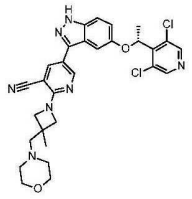
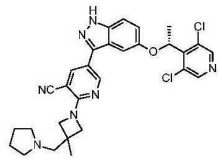
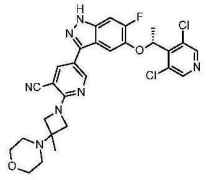
[1084]

실시예 115 (R)-1-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올		LCMS m/z = 541.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.60 (s, 2 H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50-2.43 (m, 2 H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3 H), 1.11 (s, 6 H)
실시예 116 3-[6-[3-(아제티딘-1-일)-3-메틸-아제티딘-1-일]-3-피리딜]-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸		LCMS m/z = 509.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.06 (s, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 3H), 7.93 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.12 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.27 (br d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.03 (br s, 3H), 3.93 (br d, J = 9.5 Hz, 3H), 2.48 - 2.23 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H)
실시예 117 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 529.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.19 (s, 1H), 9.15 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.56-3.45 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.23 (d, J = 5.2 Hz, 6H)

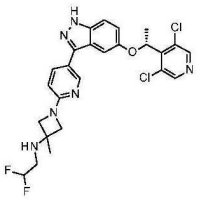
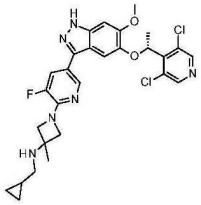
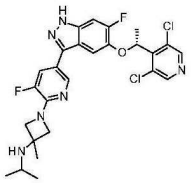
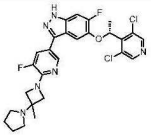
[1085]

실시예 118 (R)-1-(((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)메틸)시클로프로판-1-올		LCMS m/z = 557.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 11.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 0.58-0.52 (m, 2H), 0.51-0.44 (m, 2H)
실시예 119 (R)-1-(((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)메틸)시클로프로판-1-올		LCMS m/z = 587.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (brs, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 5H), 2.67-2.66 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 0.54-0.47 (m, 4H)
실시예 120 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(((1-히드록시시클로프로필)메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 564.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60-8.56 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 0.55-0.51 (m, 2H), 0.49-0.45 (m, 2H)
실시예 121 (R)-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-		LCMS m/z = 562.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz,

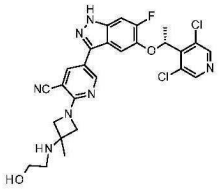
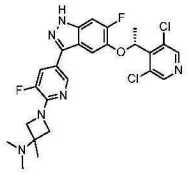
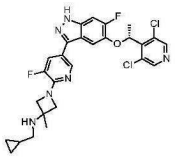
[1086]

일)메틸)디메틸포스핀옥사이드		1H), 4.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) , 1.43 (s, 3H)
실시예 122 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(모르폴리노메틸)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 578.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.18 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.53 (s, 2H), 2.38 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H)
실시예 123 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 562.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.17 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 7H), 1.39 (s, 3H)
실시예 124 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-모르폴리노아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 582.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.26 (brs, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.60 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 2 H), 3.99-3.95 (m, 2 H), 3.62-3.60 (m, 4H), 2.45-2.42 (m, 4H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3H)

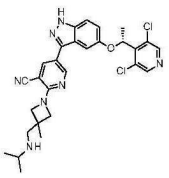
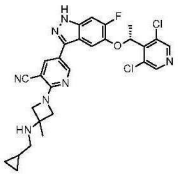
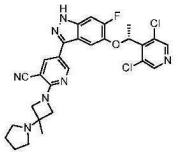
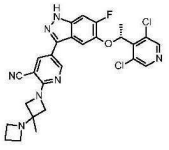
[1087]

실시예 125 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N-(2,2-디플루오로에틸)-3-메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 533.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.97 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.18 - 5.77 (m, 2H), 3.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.94 (ddt, J = 4.2, 7.7, 15.8 Hz, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H)
실시예 126 (R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 571.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.86-3.83 (m, 5H), 2.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.87-0.82 (m, 1H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.15-0.13 (m, 2H)
실시예 127 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 547.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.20 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93-3.88 (m, 4H), 2.97-2.91 (m, 1H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 128 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-		LCMS m/z = 559.2(M+H); 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.4 Hz,

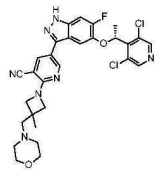
[1088]

일)피리딘-3-일)-1H-인다졸		2H), 3.82 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 2.71-2.55 (m, 4H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.76-1.66 (m, 4H), 1.44 (s, 3H)
실시예 129 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2-히드록시에틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 556(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.60 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.49 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 130 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N,N,3-트리메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 533.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.12 (br s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.27 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.8, 13.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H)
실시예 132 N-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 559.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.67 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J =11.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J =8.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J =8.4 Hz, 2H), 2.41-2.40 (m, 2H), 1.80 (d, J =6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.89-0.86 (m, 1H), 0.42-0.40 (m, 2H), 0.15-0.10 (m, 2H)

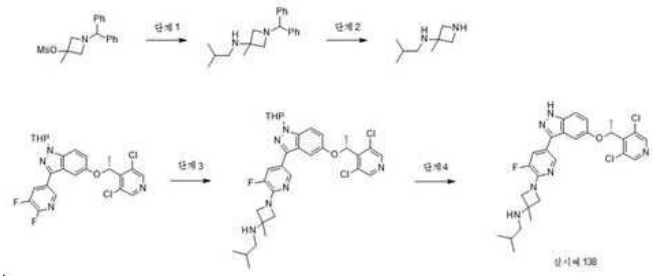
[1089]

실시예 133 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-[(이소프로필아미노)메틸]-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 550.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.17 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.76-2.65 (m, 3H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 134 (R)-2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 566.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 8.74-8.73 (m, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 2.43-2.42 (m, 2H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.87-0.83 (m, 1H), 0.43-0.42 (m, 2H), 0.17-0.12 (m, 2H)
실시예 135 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 566.3(M+H); 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.25 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.69-2.59 (m, 4H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.75-1.68 (m, 4H), 1.44 (s, 3H)
실시예 136 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3'-메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 552.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.25 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 9.6 Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.25 (t,

[1090]

		J = 6.8 Hz, 4H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)
실시예 137 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(모르폴리노메틸)아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 596.3(M+H); 1H-NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 13.23 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 4H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H)

[1091]



[1092]

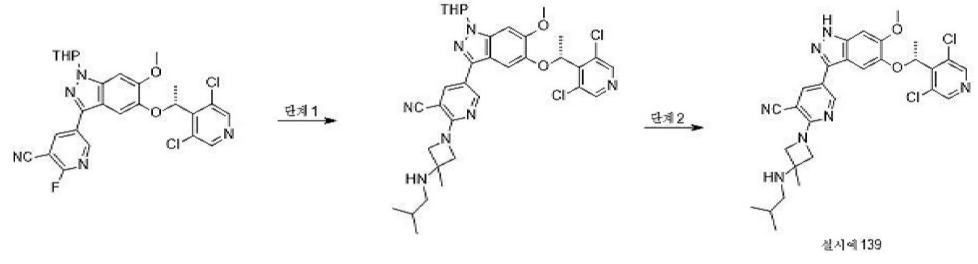
[1093] **실시예 138. 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민.**

[1094] 단계 1. 1-벤즈히드릴-N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민. CH_3CN(240mL) 중 (1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-일)메탄술포네이트(12.0g, 36.21mmol, 1.0당량) 및 2-메틸프로판-1-아민(7.9g, 72.41mmol, 2.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3(35.3g, 108.6mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1/1)로 정제하여 무색 오일(7.0g, 63%)를 얻었다. LCMS m/z = 309.3(M+1).

[1095] 단계 2. N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민. MeOH(70mL) 중 1-벤즈히드릴-N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민(7.0g, 22.7mmol, 1.0당량)의 용액에 Pd/C(6.9g, 10%wt)를 N_2 보호 하에 나누어 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 수소를 3회 충전하였다. 이어서, 혼합물을 H_2 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, 여과액을 농축하여 무색 오일을 얻었다. LCMS m/z = 143.3(M+1).

[1096] 단계 3. 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민. DMSO(30mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(3.0g, 5.94mmol, 1.0당량) 및 N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민(844mg, 5.94mmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(4.6g, 35.62mmol, 6.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 105℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(50mL)로 희석하고 염수(50mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1/1)로 정제하여 백색 고체(2.2g, 59%)를 얻었다. LCMS m/z = 627.2(M+1).

[1097] 단계 4. 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민. DCM(20mL) 중 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민(2.0g, 3.19mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl/EA(10mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응 혼합물을 농축하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하여 pH를 7-8로 조정한 후 DCM(40mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH =20/1)로 정제하여 백색 고체(1.09g, 63%)를 얻었다. LCMS m/z = 543.3(M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J =7.2 Hz, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H).



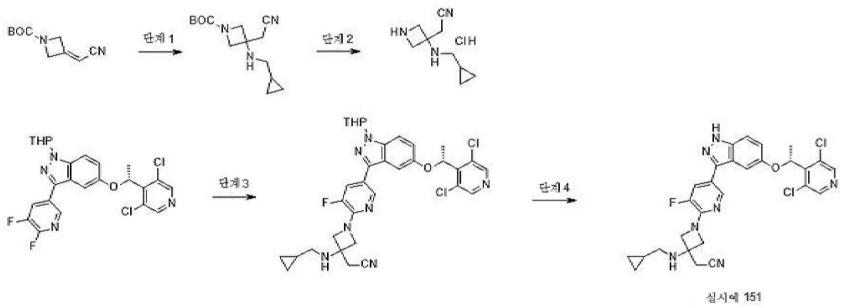
[1098]

[1099] **실시예 139. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소부틸아미**

노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴

[1100] 단계 1. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-[3-(이소부틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴. DMSO(60mL) 중 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴(2.5g, 4.61mmol, 1.0당량) 및 N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민(656mg, 4.61mmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(3.6g, 27.66mmol, 6.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물에 EtOAc(200mL)를 첨가하고 염수(100mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(DCM/MeOH = 20/1)으로 정제하여 백색 고체(2.0g, 67%)를 얻었다. LCMS m/z = 664.3(M+1).

[1101] 단계 2. (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소부틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 0℃에서 EA(30mL) 중 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-[3-(이소부틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴(2.0g, 3.01mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl/EA(30mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 희석하여 pH를 7-8로 조정하였다. 수성층을 EtOAc(70mL x 2)로 추출하고 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(DCM/MeOH = 15/1)으로 정제하여 회백색 고체(1.12g, 63%)를 얻었다. LCMS m/z = 580.5(M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.25 (brs, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[1102] 

[1103] **실시예 151. 2-[3-(시클로프로필메틸-아미노)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]아세토니트릴**

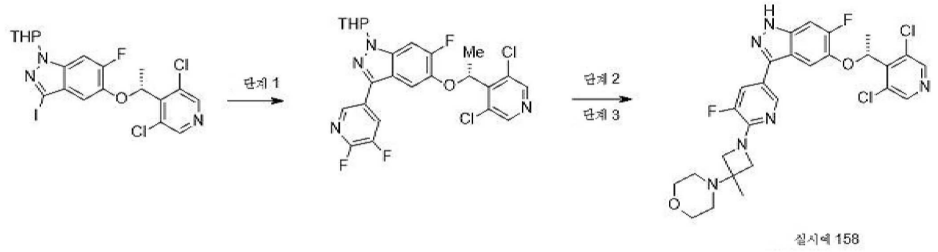
[1104] 단계 1. tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(시클로프로필메틸아미노)아제티딘-1-카르복실레이트. CH3CN(10mL) 중 tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카르복실레이트(1.0g, 5.15mmol, 1.0당량) 및 시클로프로필메탄아민(732mg, 10.30mmol, 2.0당량)의 용액에 DBU(2.35g, 15.45mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1/1)로 정제하여 황색 고체(1.2g, 88% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 266.3(M+1); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.70-3.69 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.51-2.49 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.84-0.80 (m, 1H), 0.40-0.38 (m, 2H), 0.13-0.09 (m, 2H).

[1105] 단계 2. 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)아제티딘-3-일]아세토니트릴 히드로클로라이드. DCM(10mL) 중 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(시클로프로필메틸아미노)아제티딘-1-카르복실레이트(700mg, 2.64mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl/디옥산(4M, 3mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하여 연황색 고체(400mg, 75% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 166.2(M+1).

[1106] 단계 3. 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]아세토니트릴. DMSO(5mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(140mg, 0.28mmol, 1.0당량) 및 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)아제티딘-3-일]아세토니트릴 히드로클로라이드(69mg, 0.42mmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(107mg, 0.83mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응

이 완료된 후 EtOAc(50mL)로 희석하고 염수(30mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 Na2SO4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 30/1)로 정제하여 백색 고체(140mg, 78% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 650.3(M+1).

[1107] 단계 4. 2-[3-(시클로프로필메틸-아미노)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]아세토니트릴 EtOAc(5mL) 중 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]아세토니트릴(140mg, 0.22mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl/EtOAc(4M, 5mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물에 포화 NaHCO3 용액을 첨가하여 pH = 7~8로 조절한 후 EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na2SO4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 백색 고체(50mg, 41% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 566.3(M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39-8.37 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.43 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91-0.83 (m, 1H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.18-0.14 (m, 2H).



실시예 158

[1108]

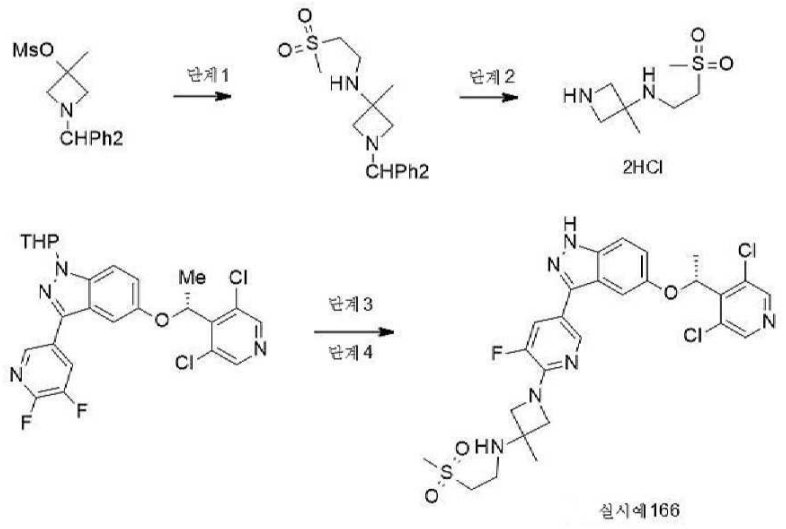
[1109] **실시예 158.**

[1110] 단계 1. 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5,6-디플루오로피리딘-3-일)-6-플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(2g, 3.73mmol, 1.00당량), 2,3-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(1.1g, 4.48mmol, 1.2당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(273mg, 0.373mmol, 0.1당량), 탄산칼륨(1.03g, 7.46mmol, 2.0당량), 물(4mL) 및 1,4-디옥산(40mL)의 혼합물에 10분 동안 질소를 살포한 후 95℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트(5g)를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(100mL)로 세척하였다. 여과액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 80g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 회백색 고체(1.88g, 96%)를 얻었다. LCMS m/z = 523.0(M+H).

[1111] 단계 2. 4-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린. 아세토니트릴(10mL) 중 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5,6-디플루오로피리딘-3-일)-6-플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(300mg, 0.573mmol, 1당량), 4-(3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린(264mg, 1.15mmol, 2당량) 및 탄산칼륨(475mg, 5.44mmol, 6당량)의 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(50mL)로 희석하였다. 침전물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 여과하고, 물(20mL)로 세척하고, 진공 하에 40ºC에서 20시간 동안 건조하여 백색 고체(350mg, 93%)를 얻었고, 다음 단계에서 바로 사용하였다. LCMS m/z = 659.1(M+H).

[1112] 단계 3. (R)-4-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린. 4-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린(350mg, 0.53mmol, 1.0당량)을 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산(4mL)의 1:1 혼합물로 실온에서 5시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(15mL)에 용해시키고 포화 탄산나트륨(10mL)으로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디메틸술폭사이드(10mL)에 재용해시키고 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 100g HP C18 컬럼)에서 정제하여 동결건조 후 회백색 고체(204mg, 수율 67%)를 얻었다. LCMS m/z = 575.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.19 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.34 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.8,

13.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 1.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H).



실시예 166

[1113]

[1114] **실시예 166.**

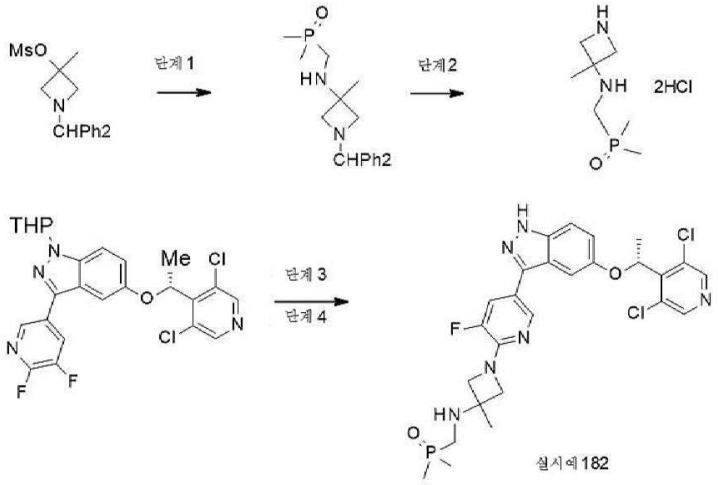
[1115] 단계 1. 1-벤즈히드릴-3-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민. 1,4-디옥산(14mL)에서 (1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-일)메탄술포네이트(1.35g, 4.06mmol, 1당량)를 2-메틸술포닐에탄아민(1.0g, 8.12mmol, 2.0당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2.0mL, 12.18mmol, 3.0 당량)을 100℃에서 24시간 동안 처리하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물(20mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 실리카겔(9g)로 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 5% 메탄올의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 40g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 화합물을 황색 오일(0.96g, 66%)로 얻었다. LCMS m/z= 359.1(M+H).

[1116] 단계 2. 3-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민 디히드로클로라이드. 에탄올(50mL) 중 1-벤즈히드릴-3-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민(0.96g, 2.68mmol, 1당량), 농축 HCl(0.8mL, 9.6mmol, 3.6당량) 및 탄소 상의 20% 수산화팔라듐(50% wet, 0.18g, 0.13mmol, 0.05당량)을 50psi에서 밤새 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에탄올과 물의 19:1 혼합물(200mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻은 다음, 이를 헥산(2 x 10mL)으로 헹구었다. 잔류물을 진공 하에 40℃에서 밤새 건조하여 황갈색 고체(0.70g, 98%)를 얻었다. LCMS m/z = 193.1(M+H) 유리 염기.

[1117] 단계 3. 1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민. 3-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)-아제티딘-3-아민 디히드로클로라이드(157mg, 0.6mmol, 2당량) 및 탄산칼륨(246mg, 1.8mmol, 6당량)을 아세토니트릴(10mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(150mg, 0.3mmol, 1당량)에 첨가하였다. 80ºC에서 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(20mL) 및 물(10mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 25g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 회백색 고체(180mg, 90%)를 얻었다. LCMS m/z = 677.2(M+H).

[1118] 단계 4. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민. 트리플루오로아세트산(2mL)을 디클로로메탄(2mL) 중 1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민(180mg, 0.27mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(20mL) 및 물(10mL)로 희석하고, 포화 탄산나트륨을 사용하여 pH 9로 조정하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디메틸술폭사이드(10mL)에 재용해시키고 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리

하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 100g HP C18 컬럼)에서 정제하여 동결건조 후 회백색 고체(89mg, 56%)를 얻었다. LCMS m/z = 593(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.03 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.30 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.7, 13.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.07 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.51 (br s, 1H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H).



[1119]

[1120] **실시예 182.**

[1121] 단계 1. (((1-벤즈히드릴-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)메틸)디메틸포스핀 옥사이드. 거대다공성 탄산염 수지(2.7mmol/g, 6.6g, 17.8mmol, 3당량)를 아세토니트릴(60mL) 중 디메틸포스포릴메탄아민 HCl(0.85g, 5.9mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후 여과하고, 수지를 아세토니트릴(20mL)로 헹구었다. 이어서, 여과액을 1-벤즈히드릴-3-메틸-아제티딘-3-일 메탄술포네이트(2.1g, 6.3mmol, 1.07 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(5.2mL, 29.8mmol, 5당량)으로 처리하고 70℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 실리카겔(12g)로 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 80g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 황색 오일(1.03g, 51%)을 얻었다. LCMS m/z = 343(M+H).

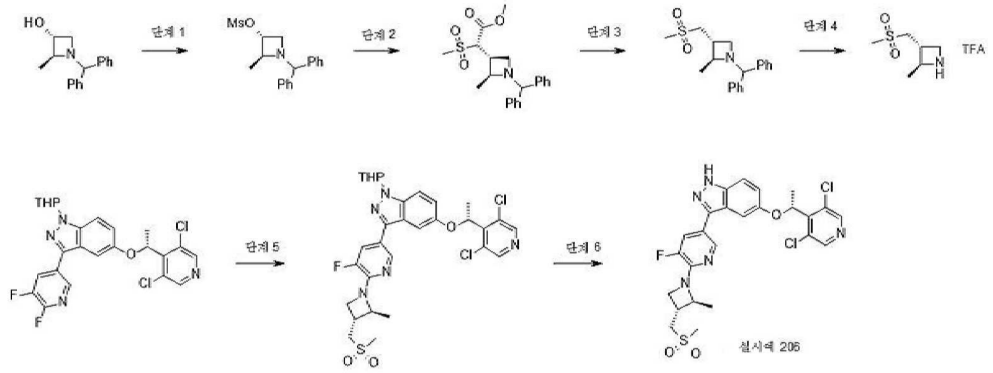
[1122] 단계 2. 디메틸(((3-메틸아제티딘-3-일)아미노)메틸)포스핀 옥사이드 비스(트리플루오로아세트산) 염(667-3): 에탄올(100mL) 중 (((1-벤즈히드릴-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)메틸)디메틸포스핀 옥사이드(1.03g, 3.0mmol), 탄소 상의 20% 수산화팔라듐(II)(50% wet, 0.46g, 0.32mmol, 0.1당량) 및 트리플루오로아세트산(1.8mL, 15.7mmol, 5.2당량)을 50psi에서 16시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 이를 에탄올과 물의 9:1 혼합물(100mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하고 잔류물을 헥산(2 x 10mL)으로 세척하였다. 잔류물을 진공 하에 40℃에서 밤새 건조하여 황색 왁스(1.82g, >100%)를 얻었다.

[1123] 단계 3. (((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)메틸)디메틸포스핀 옥사이드. 아세토니트릴(15mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(100mg, 0.20mmol), 단계 2 생성물(170mg, 0.42mmol, 2당량) 및 탄산칼륨(140mg, 1.0mmol, 5당량)의 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50mL)로 희석한 후, 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 실리카겔(2g)로 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Sorbtech 12g 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 진공 하에 40℃에서 밤새 건조시킨 후 무색 오일을 얻었다(90mg, 수율 68%). LCMS m/z = 661(M+H).

[1124] 단계 4. (R)-(((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)메틸)디메틸포스핀 옥사이드. (((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)메틸)디메

틸포스핀 옥사이드(90mg, 0.13mmol)를 디클로로메탄과 트리플루오로아세트산(4mL)의 1:1 혼합물로 밤새 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축한 후 디클로로메탄(10mL)에 용해시키고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(20mL) 및 50% 탄산칼륨 용액(10mL)에 용해시켰다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(10mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 셀라이트(6g)로 농축하였다. 잔류물을 물 중 0 내지 10% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Redisep C18 100g 컬럼)에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 백색 고체(72mg, 91%)를 얻었다. LCMS m/z = 577(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.04 (br s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.30 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.8, 13.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.07 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (d, J = 13.0 Hz, 6H).

[1125]



[1126] **실시예 206. 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-((2S,3R)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸**

[1127] 단계 1. [(2S,3R)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트. DCM(150mL) 중 (2S,3R)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-올(14.0g, 55.26mmol, 1.0당량) 및 TEA(11.18g, 110.52mmol, 2.0당량)의 용액에 MsCl(8.55g, 74.60mmol, 1.35당량)을 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반하면서 서서히 실온으로 가온하였다. 그런 다음 혼합물을 H_2O(100mL)에 붓고 DCM(100mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(150mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)으로 정제하여 백색 고체(15.0g, 82% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 332.2(M+1).

[1128] 단계 2. 메틸 (2S)-2-[(2S)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-일]-2-메틸술포닐-아세테이트. DMF(150mL) 중 메틸 2-메틸술포닐아세테이트(6.43g, 42.24mmol, 1.4당량)의 용액에 NaH(1.93g, 48.28mmol, 미네랄 오일 중 60%, 1.6당량)를 0℃에서 첨가한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. [(2S,3R)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트. DMF(150mL) 중 (2S,3R)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-올(10.00g, 30.17mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하고, 반응물을 80℃에서 7시간 동안 교반하였다.반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O(500mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(500mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(800mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1)으로 정제하여 백색 고체(11.0g, 94% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 388.3(M+1).

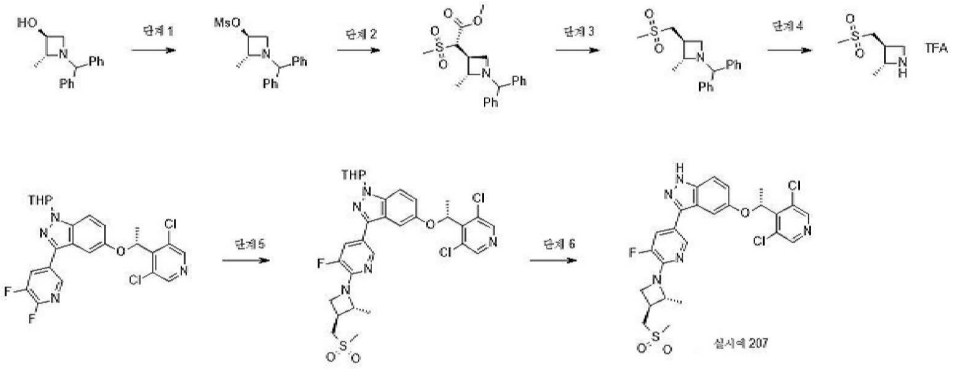
[1129] 단계 3. (2S,3R)-1-벤즈히드릴-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘. 메틸 (2S)-2-[(2S)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-일]-2-메틸술포닐-아세테이트 용액의 용액에. DMA(500mL) 중 메틸 2-메틸술포닐아세테이트(5.00g, 12.90mmol, 1.0당량)의 용액에 LiCl(4.38g, 103.23mmol, 8.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 3시간 동안 교반한 후, H_2O(1000mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(1000mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1000mL x 3)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)으로 정제하여 백색 고체(3.8g, 89% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 330.2(M+1).

[1130] 단계 4. (2S,3R)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘 TFA 염. MeOH(60mL) 및 TFA(4mL) 중 (2S,3R)-1-벤즈히드릴-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘(2.30g, 6.98mmol, 1.0당량)의 용액에 $Pd(OH)_2$(345mg, 15%w.t.)를 N_2 보호 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하여 무색 오일(1.90g, 조 물질)을 얻었다. LCMS m/z =

164.2(M+1).

[1131] 단계 5. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[5-플루오로-6-[(2S,3R)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸. DMSO(10mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(1.00g, 1.98mmol, 1.0당량) 및 (2S,3R)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘 TFA(823mg, 조 물질)의 용액에 실온에서 DIEA(1.79g, 13.85mmol, 7.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물(30mL)에 붓고 EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)으로 정제하여 백색 고체(1.1mg, 86% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 648.3(M+1).

[1132] 단계 6. 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-((2S,3R)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸. DCM(20mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[5-플루오로-6-[(2S,3R)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(1.00g, 1.54mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(6mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 $NaHCO_3$ 용액으로 처리하여 pH를 7~8로 조정하고 DCM(100mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(100mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물은 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 = 15/1)으로 정제하고, Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 8분 동안 물 중 45% MeCN 내지 물 중 60% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 추가 정제하여 회백색 고체(644mg, 74% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 564.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[1133] 

[1134] **실시예 207. 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸**

[1135] 단계 1. [(2R,3S)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-일] 메탄술포네이트. DCM(100mL) 중 (2R,3S)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-올(15.5g, 61.18mmol, 1.0당량) 및 TEA(18.9g, 183.56mmol, 3.0당량) 용액에 DCM(30mL) 중 MsCl(10.50g, 91.77mmol, 1.5당량)을 0℃에서 적가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(100mL)로 희석하고 DCM(200mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)로 정제하여 백색 고체(17g, 84% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 332.2(M+1).

[1136] 단계 2. 메틸 2S-2-[(2R,3S)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-일]-2-메틸술포닐-아세테이트. DMF(50mL) 중 메틸 2-메틸술포닐아세테이트(5.0g, 32.86mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(1.0g, 42.72mmol, 1.3당량)를 0ºC에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, [(2R,3S)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-일]메탄술포네이트(14.2g, 42.72mmol, 1.3당량)를 첨가하고 생성된 혼합물을 80ºC에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 용액(60mL)을 혼합물에 첨가하고 EtOAc(100mLx 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 2/1)로 정제하여 황색 오일(5.4g,

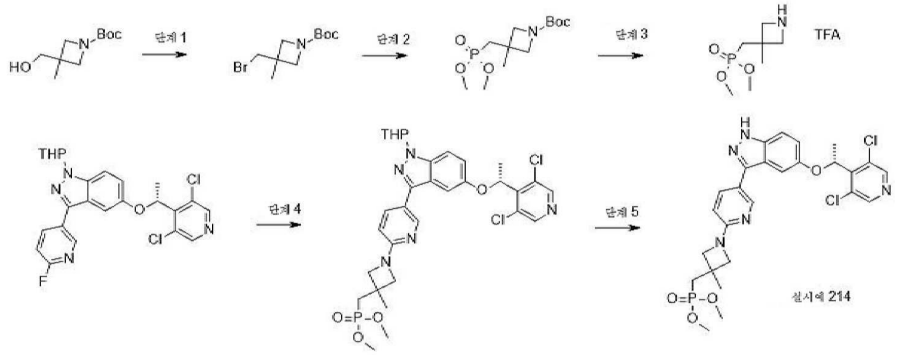
수율 42%)을 얻었다. LCMS m/z = 388.2(M+1).

[1137] 단계 3. (2R,3S)-1-벤즈히드릴-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘. DMA(280mL) 중 메틸 2S-2-[(2R,3S)-1-벤즈히드릴-2-메틸-아제티딘-3-일]-2-메틸술포닐-아세테이트(5.4g, 13.94mmol, 1.0당량)의 용액에 LiCl(2.95g, 69.68mmol, 5.0당량)을 0ºC에서 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물(500mL)을 첨가하고, EtOAc(300mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 2/1)로 정제하여 황색 고체(2.6g, 수율 57%)를 얻었다. LCMS m/z = 330.2(M+1).

[1138] 단계 4. (2R,3S)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘 TFA 염. MeOH(30mL) 중 2R,3S)-1-벤즈히드릴-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘(2.6g, 7.89mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2.7g, 23.68mmol, 3.0당량) 및 $Pd(OH)_2$(1.1g)를 N_2 보호 하에 나누어 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과 제거하고 여과액을 농축하여 무색 오일(2.6g, 조 물질)을 얻었다. LCMS m/z = 164.1(M+1).

[1139] 단계 5. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[5-플루오로-6-[(2R,3S)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸. DMSO(20mL) 중 2R,3S)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘 TFA 염(630mg, 3.86mmol, 1.5당량) 및 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(1.3g, 2.57mmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(5.0g, 38.55mmol, 15.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 105ºC에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(150mL)로 희석하고 염수(50mL x 5)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1/1)로 정제하여 백색 고체(1.1g, 66% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 648.2(M+1).

[1140] 단계 6. 5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸. DCM(20mL) 및 MeOH(4mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[5-플루오로-6-[(2R,3S)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(1.1g, 1.7mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl/EtOAc(4M, 5mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화하고, EtOAc(60mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 15분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 50% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(510mg, 53% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 564.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H).



[1141]

[1142] **실시예 214. (R)-디메틸((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)포스포네이트.**

[1143] 단계 1. tert-부틸 3-(브로모메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트. DCM(100mL) 중 tert-부틸 3-(히드록시메

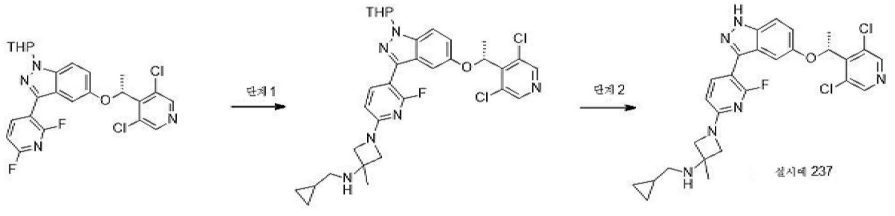
틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(4.0g, 19.87mmol, 1.0당량) 및 CBr_4(13.2g, 39.74mmol, 2.0당량)의 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 PPh_3(10.4g, 39.74mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 얼음물에 붓고 DCM(100mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)로 정제하여 황색 액체(2.8g, 수율 53%)를 얻었다. LCMS m/z = 264.3(M+1).

[1144] 단계 2. tert-부틸 3-(디메톡시포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트. 건조 DMF(5mL) 중 메톡시포스포노일옥시메탄(208mg, 1.89mmol, 1.0당량)의 용액에 t-BuOK(212mg, 1.89mmol, 1.0당량)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, tert-부틸 3-(브로모메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(500mg, 1.89mmol, 1.0당량)를 첨가하고 혼합물을 70℃에서 16시간 더 교반하였다. 반응물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르)로 정제하여 황색 액체(400mg, 조 물질)를 얻었다. LCMS m/z = 294.3(M+1).

[1145] 단계 3. 3-(디메톡시포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘 TFA. DCM(2mL) 중 tert-부틸 3-(디메톡시포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(200mg, 0.68mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1ml)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 농축하여 황색 오일(200mg, 조 물질)을 얻었다. LCMS m/z = 194.3(m+1).

[1146] 단계 4. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[6-[3-(디메톡시포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸. DMSO(3mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(6-플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(200mg, 0.41mmol, 1.0당량) 및 3-(디메톡시포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘 TFA(158mg, 0.82mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(529mg, 4.1mmol, 5.0당량)를 첨가하고, 용액을 100ºC에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(30mL)로 희석하고 염수(10mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH= 10/1)로 정제하여 황색 고체(80mg, 수율 29.5%)를 얻었다. LCMS m/z = 660.3(M+1).

[1147] 단계 5. (R)-디메틸((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)포스포네이트. DCM(3mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[6-[3-(디메톡시포스포릴메틸)-3-메틸-아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(80mg, 0.12mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2mL)를 첨가하고 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 용매를 제거하고 잔류물을 DCM(20ml)으로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 10분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 70% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 추가 정제하여 회백색 고체(31mg, 45% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 576.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.31-2.26 (d, J = 18.0 Hz, 2 H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H).

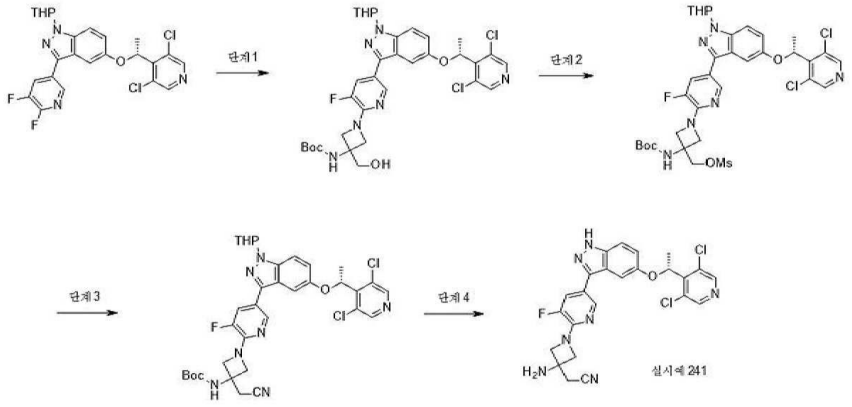
[1148] 

[1149] **실시예 237. (R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-6-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민**

[1150] 단계 1. N-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-6-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-아민. DMSO(5mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(2,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(400mg, 0.79mmol, 1.0당량) 및 N-(시클로프로필메틸)-3-메틸-아제티딘-3-아민 HCl 염(222mg, 1.58mmol, 2.0당량)의 용액에 실온에서 DIEA(409mg,

3.17mmol, 4.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(30mL)에 붓고, EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(60mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)으로 정제하여 백색 고체(170mg, 34% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 625. 3(M+1).

[1151] 단계 2. (R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-6-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민. DCM(6mL) 중 N-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-6-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-아민(150mg, 0.24mmol, 1.0당량)의 용액에 0℃에서 TFA(2mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하여 pH를 7~8로 조정하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 백색 고체(63mg, 수율 49%)를 얻었다. LCMS m/z = 541.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.03 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 2H), 0.16-0.12 (m, 2H).

[1152] 

[1153] **실시예 241. (R)-2-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴**

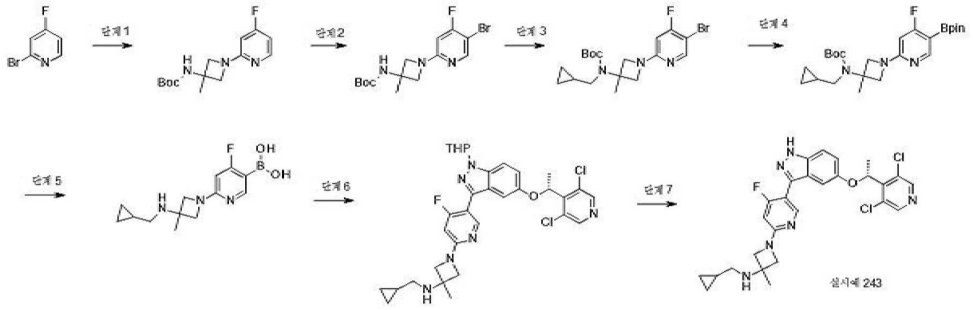
[1154] 단계 1. tert-부틸 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(히드록시메틸)아제티딘-3-일]카르바메이트. DMSO(5mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(200mg, 0.396mmol, 1.0당량) 및 tert-부틸 N-[3-(히드록시메틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(160mg, 0.792mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(255mg, 1.98mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100ºC에서 16시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고 염수(10mL x 3)로 세척하고 농축하였다. 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 황색 고체(265mg, 97% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 687.4(M+1).

[1155] 단계 2. [3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]메틸 메탄술포네이트. DCM(10mL) 중 tert-부틸 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(히드록시메틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(260mg, 0.378mmol, 1.0당량) 및 TEA(115mg, 1.13mmol, 3.0당량)의 용액에 MsCl(60mg, 0.529mmol, 1.4당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, H_2O(20mL)를 첨가하고, 수성층을 DCM(30mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하였다. 그리고 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 회백색 고체를 얻었다(240mg, 83% 수율). LCMS m/z = 765.3(M+1).

[1156] 단계 3. tert-부틸 N-[3-(시아노메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]카르바메이트. ACN(5mL) 중 tert-부틸

N-[3-(시아노메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]카르바메이트(180mg, 0.235mmol, 1.0당량) 및 TBAF/THF(0.5mL, 1mol/L)의 용액에 K_2CO_3(97mg, 0.705mmol, 3.0당량) 및 TMSCN(35mg, 0.353mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 80 ºC에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고 H2O(10mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 농축하고 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 황색 고체(93mg, 56% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 696.3(M+1).

[1157] 단계 4. (R)-2-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴. DCM(2mL) 중 tert-부틸 N-[3-(시아노메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]카르바메이트(83mg, 0.119mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(0.5mL)를 첨가하고 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 조 생성물을 DCM(10mL)으로 처리하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 pH를 7~8로 조정한 다음, DCM(10mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물은 Pre-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 12분 동안 물 중 25% MeCN 내지 물 중 60% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 추가 정제하여 회백색 고체(22mg, 37% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 512.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H).



[1158]

[1159] **실시예 243. (R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-4-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민**

[1160] 단계 1. tert-부틸 N-[1-(4-플루오로-2-피리딜)-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트. 톨루엔(30mL) 중 2-브로모-4-플루오로-피리딘(3.6g, 20.46mmol, 1.0당량) 및 tert-부틸 N-(3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트(4.96g, 26.6mmol, 1.3당량)의 용액에 BINAP(2.55g, 8.18mmol, 0.4당량), Cs_2CO_3(19.92g, 61.36mmol, 3.0당량) 및 $Pd2(dba)_3$(3.74g, 4.1mmol, 0.2당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 보호 하에 80 ºC에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 2/1)로 정제하여 황색 오일(1.8g, 31% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 282.2(M+1).

[1161] 단계 2. tert-부틸 N-[1-(5-브로모-4-플루오로-2-피리딜)-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트. ACN(15mL) 중 tert-부틸 N-[1-(4-플루오로-2-피리딜)-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트(1.0g, 3.55mmol, 1.0당량)의 용액에 0 ºC에서 NBS(633mg, 3.55mmol, 1.0당량)를 배치 방식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ºC에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 5/1)으로 정제하여 황색 오일(900mg, 70% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 360.1(M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.48 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[1162] 단계 3. tert-부틸 N-[1-(5-브로모-4-플루오로-2-피리딜)-3-메틸-아제티딘-3-일]-N-(시클로프로필메틸)카르바메이트. DMF(15mL) 중 tert-부틸 N-[1-(5-브로모-4-플루오로-2-피리딜)-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트(900mg, 2.5mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(120mg, 5.0mmol, 2.0당량)를 0 ºC에서 배치 방식으로 첨가하였다. 0 ºC에서 0.5시간 동안 교반한 후, DMF(1mL) 중 브로모메틸시클로프로판(506mg, 3.75mmol, 1.5당량)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석하고 물(100mL x 2)로 세척하였다. 유기층

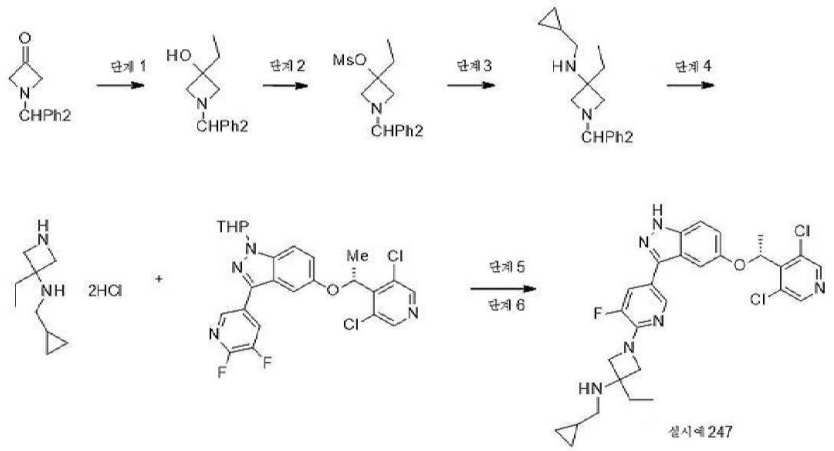
을 진공에서 농축하고 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)로 정제하여 황색 오일(800mg, 72% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 414.2(M+1).

[1163] 단계 4. tert-부틸 N-(시클로프로필메틸)-N-[1-[4-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트. 디옥산(7mL) 중 tert-부틸 N-[1-(5-브로모-4-플루오로-2-피리딜)-3-메틸-아제티딘-3-일]-N-(시클로프로필메틸)카르바메이트(450mg, 1.09mmol, 1.0당량) 및 BPD(2.76mg, 10.86mmol, 10.0당량)의 용액에 KOAc(319mg, 3.26mmol, 3.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(88mg, 0.11mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 보호 하에 90ºC에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 제거하고 조 생성물을 prep-MPLC(Prep-C18, 20-45μM, 120g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; 10분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 80% MeCN의 구배 용리)로 정제하여 황색 오일(300mg, 60% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 462.3(M+1).

[1164] 단계 5. [6-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-4-플루오로-3-피리딜]보론산. DCM(2mL) 중 tert-부틸
N-(시클로프로필메틸)-N-[1-[4-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트(300mg, 0.65mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 조 생성물을 prep-MPLC(Prep-C18, 20-45uM, 120g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; 10분 동안 물 중 25% MeCN 내지 물 중 40% MeCN의 구배 용리)로 정제하여 황색 오일(162mg, 88.1% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 280.3(M+1).

[1165] 단계 6. N-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-4-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-아민. 디옥산(4mL) 및 물(0.2mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(200mg, 0.39mmol, 1.0당량) 및 [6-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-4-플루오로-3-피리딜]보론산(162mg, 0.58mmol, 1.5당량)의 용액에 K_2CO_3(160mg, 1.16mmol, 3.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(32mg, 0.039mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 보호 하에 90ºC에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 제거하고 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 30/1)로 정제하여 황색 고체(110mg, 46% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 625.3(M+1).

[1166] 단계 7. (R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-4-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민. DCM(2mL) 중 N-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-4-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-아민(110mg, 0.16mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 MeOH(3mL), 고체 $NaHCO_3$(과량)으로 처리하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 그런 다음 DCM(20mL)을 첨가하고 고체를 여과 제거하고 여과액을 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 백색 고체(37mg, 39% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 541.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.29 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 2H), 0.16-0.12 (m, 2H).

[1167] 

[1168] **실시예 247.**

[1169] 단계 1. 1-벤즈히드릴-3-에틸아제티딘-3-올. 디에틸에테르(27.0mL, 81.0mmol, 1.6당량) 중 3M 에틸마그네슘 브로마이드를 테트라히드로푸란(100mL) 중 1-벤즈히드릴라제티딘-3-온(11.86g, 49.98mmol, 1당량)의 용액에 30분에 걸쳐 첨가하고, 첨가하는 동안 온도를 5℃ 미만으로 유지하였다. 반응물을 15℃로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. TLC 분석은 생성물로의 완전한 전환을 나타냈다. 혼합물을 4℃로 냉각시키고, 물(1mL), 포화 염화암모늄(100mL) 및 에틸 아세테이트(100mL)로 순차적으로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 30% 수산화나트륨(30mL)으로 희석하여 젤라틴 침전물을 생성하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 층을 분리하고, 유기층을 포화 염수(30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 톨루엔(50mL)과 공비혼합한 후 진공 하에 40℃에서 건조시켰다. 잔류물을 헥산(20mL) 및 에틸 아세테이트(5mL)에 슬러리화시켰다. 가볍게 가열하여 얇은 슬러리를 얻은 다음, 이를 교반하면서 헥산(80mL)에 천천히 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고 헥산(100mL)으로 세척하였다. 여과액을 여과한 후, 감압 하에 실리카겔로 농축하였다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(220g Sorbtech 실리카겔 컬럼)에서 정제하여 황색 왁스(10.5g, 79%)를 얻었다. LCMS m/z = 268(M+H).

[1170] 단계 2. 1-벤즈히드릴-3-에틸아제티딘-3-일 메탄술포네이트. 디클로로메탄(48mL) 중 1-벤즈히드릴-3-에틸아제티딘-3-올(3.30g, 12.3mmol, 1당량)을 빙수조에서 냉각시킨 후 N,N-디이소프로필에틸아민(7.0mL, 30.2mmol, 3.2당량) 및 메탄술포닉 무수물(2.09g, 25.8mmol, 2.0당량)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이때 TLC 분석은 출발 물질의 소모를 나타내었다. 혼합물을 물(20mL) 및 포화 염수(20mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 호박색 오일(4.5g, >100%)을 얻었고, 이는 다음 단계에서 바로 사용되었다.

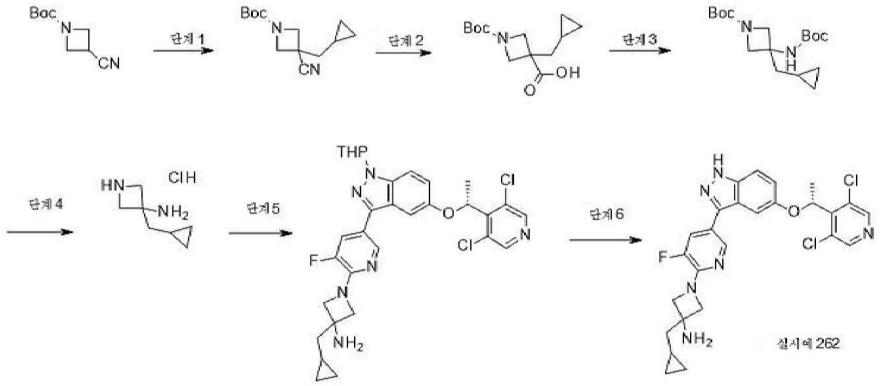
[1171] 단계 3. 1-벤즈히드릴-N-(시클로프로필메틸)-3-에틸아제티딘-3-아민. 1,4-디옥산(50mL) 중 단계 2 생성물(4.59g, 13.3mmol, 1당량) 및 시클로프로필메탄아민(9.45g, 133mmol, 910당량)의 혼합물을 압력 용기에서 20시간 동안 100℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨(30mL) 및 에틸 아세테이트(60mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트(30mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Biotage® Sfär KP-Amino D Duo 50μm 220g 컬럼)을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합치고 농축하였다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Biotage® Sfär Silica 60μm 50g 컬럼)에서 추가로 정제하여 무색 오일(1.0g, 24%)을 얻었다. LCMS m/z = 321.2(M+H).

[1172] 단계 4. N-(시클로프로필메틸)-3-에틸아제티딘-3-아민 디히드로클로라이드. 에탄올(50mL) 중 1-벤즈히드릴-N-(시클로프로필메틸)-3-에틸아제티딘-3-아민(1g, 3.12mmol), 탄소 상의 20wt% 수산화팔라듐(50% wet, 438mg, 0.31mmol, 0.1당량) 및 농축된 HCl(1.1mL, 12.8mmol, 4.1당량)의 혼합물을 파르 쉐이커(Parr Shaker)에서 실온, 50psi에서 66시간 동안 소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 에탄올(20mL) 중 5% 물 및 에탄올(20mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헥산(2 x 50mL)으로 분쇄하고, 톨루엔(2 x 50mL)으로 공비혼합한 후 진공 하에 40ºC에서 20시간 동안 건조하여 회백색의 검상(gummy)의 고체(709mg, 100%)를 얻었다. LCMS m/z = 155.2(M+H) 유리 염기.

[1173] 단계 5. N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-에틸아제티딘-3-아민. 아세토니트릴(20mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(263mg, 0.52mmol, 1당량), N-(시클로프로필메틸)-3-에틸아제티딘-3-아민 디히드로클로라이드(237mg, 1.04mmol, 2당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(605mg, 0.82mL, 4.68mmol, 9당량)의 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 헥산 내 0 내지 80% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Biotage Sfär KP-Amino D Duo 50μm 28g 컬럼)에서 정제하여 회백색 고체(196mg, 59%)를 얻었다. LCMS m/z = 639.2(M+H).

[1174] 단계 6. N-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-에틸-아제티딘-3-아민 디히드로클로라이드. N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-에틸아제티딘-

3-아민(177mg, 0.28mmol, 1.0당량)을 65ºC에서 에탄올(4.2mL) 중 2M HCl(1.1mL, 2.2mmol, 8당량)로 처리하였다. 4시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 에탄올(4mL)로 세척하고, 진공 하에 40℃에서 16시간 동안 건조시켜 회백색 고체(169mg, 88%)를 얻었다. LCMS m/z = 555.2(M+H) 유리 염기; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.20 (br s, 1H), 9.76 (br s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.7, 13.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.41 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.15 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 1.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 4H), 0.64 - 0.56 (m, 2H), 0.42 (q, J = 4.7 Hz, 2H).



[1175]

[1176] **실시예 262. (R)-3-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-아민**

[1177] 단계 1. tert-부틸 3-시아노-3-(시클로프로필메틸)아제티딘-1-카르복실레이트. THF(50mL) 중 tert-부틸 3-시아노아제티딘-1-카르복실레이트(5.0g, 27.44mmol, 1.0당량)의 용액에 LDA(8mL, 2M, 32.93mmol, 1.2당량)를 -78ºC에서 적가하였다. -78ºC에서 1시간 동안 교반한 후, THF(10mL) 중 브로모메틸시클로프로판(4.82g, 35.67mmol, 1.3당량)을 첨가하고 -78ºC에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc(100mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하고 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 4/1)로 정제하여 황색 고체(1.8g, 28% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 237.4(M+1).

[1178] 단계 2. 1-tert-부톡시카르보닐-3-(시클로프로필메틸)아제티딘-3-카르복실산. EtOH(18mL) 및 H_2O(18mL) 중 tert-부틸 3-시아노-3-(시클로프로필메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(1.8g, 7.62mmol, 1.0당량)의 용액에 KOH(1.71g, 30.47mmol, 4.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80ºC에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 염산 용액(1M)을 첨가하여 혼합물의 pH를 5로 조절하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 황색 고체(1.5g, 77% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 256.1(M+1); 1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) δ 4.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.72-0.64 (m, 1H), 0.50-0.43 (m, 2H), 0.14-0.11 (m, 2H).

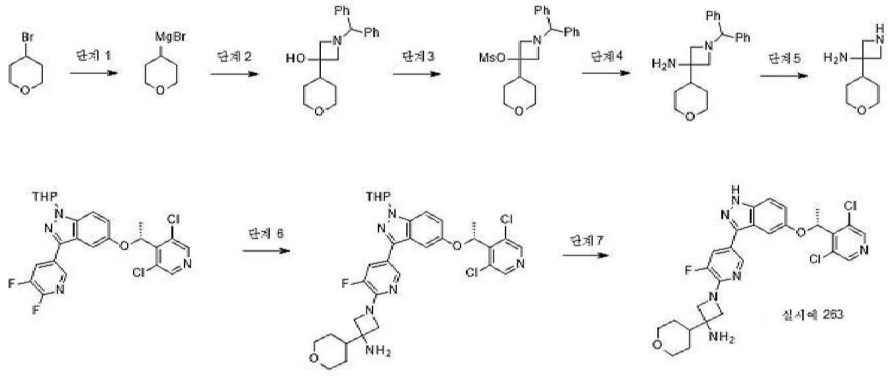
[1179] 단계 3. tert-부틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(시클로프로필메틸)아제티딘-1-카르복실레이트. 건조 t-BuOH(20mL) 중 1-tert-부톡시카르보닐-3-(시클로프로필메틸)아제티딘-3-카르복실산(500mg, 1.96mmol, 1.0당량), 4A 분자체(500mg) 및 TEA(646mg, 3.92mmol, 2.0당량)의 용액에 DPPA(646mg, 2.35mmol, 1.2당량)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 80ºC에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과 제거하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 4/1)로 정제하여 황색 오일(500mg, 수율 78%)을 얻었다. LCMS m/z = 327.3(M+1).

[1180] 단계 4. 3-(시클로프로필메틸)아제티딘-3-아민 HCl. HCl 및 EtOAc(10mL, 4N) 중 tert-부틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(시클로프로필메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(500mg, 1.53mmol, 1.0당량)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 침전된 고체를 여과하고, EtOAc로 세척하고 농축하여 황색 고체(198mg, 80% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 127.2(M+1).

[1181] 단계 5. 3-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-아민. DMSO(5mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(150mg, 0.30mmol, 1.0당량) 및 3-(시클로프로필메

틸)아제티딘-3-아민 HCl(75mg, 0.59mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(383mg, 2.97mmol, 10.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ºC에서 4시간 동안 교반한 다음, EtOAc(150mL)로 희석하고 염수(100mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 30/1)로 정제하여 황색 고체(120mg, 66% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 611.3(M+1).

[1182] 단계 6. (R)-3-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-아민. HCl 및 EtOAc(5mL, 4M) 중 3-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-아민(110mg, 0.18mmol, 1.0당량)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화하고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 15분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 50% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(45mg, 47% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 527.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.88-0.84 (m, 1H), 0.47-0.45 (m, 2H), 0.16-0.14 (m, 2H).



[1183]

[1184] **실시예 263. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아제티딘-3-아민**

[1185] 단계 1. 브로모(테트라히드로피란-4-일)마그네슘. 건조 THF(10mL) 중 4-브로모테트라히드로피란(20.00g, 121mmol, 1.0당량)의 용액을 건조 THF(10mL) 중 Mg(8.84g, 363mmol, 3.0당량) 및 I_2(615mg, 2.42mmol, 0.02당량)의 현탁액에 N_2 하에서 60℃에서 적가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1186] 단계 2. 1-벤즈히드릴-3-테트라히드로피란-4-일-아제티딘-3-올. THF(100mL) 중 1-벤즈히드릴아제티딘-3-온(10.00g, 42.14mmol, 1.0당량)의 용액에 브로모(테트라히드로피란-4-일)마그네슘(185mL, 3.0당량)을 0℃에서 첨가하였다. 용액을 N_2 보호 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액(200mL)으로 켄칭하고 EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 물질을 MeOH(5mL)에서 분쇄하고, 침전된 고체를 여과하고 MeOH(5mL x 3)로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 백색 고체(6.50g, 47.7% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 324.2(M+1).

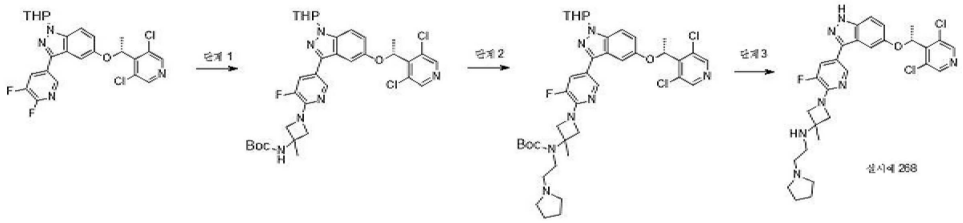
[1187] 단계 3. (1-벤즈히드릴-3-테트라히드로피란-4-일-아제티딘-3-일)메탄술포네이트. DCM(2mL) 중 1-벤즈히드릴-3-테트라히드로피란-4-일-아제티딘-3-올(1.00g, 3.09mmol, 1.0당량)의 용액에 0℃에서 TEA(1.25g, 12.37mmol, 3.0당량) 및 MsCl(708mg, 6.18mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액(50mL)에 붓고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 2:1)으로 정제하여 백색 고체(700mg, 56% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 402.2(M+1).

[1188] 단계 4. 1-벤즈히드릴-3-테트라히드로피란-4-일-아제티딘-3-아민. ACN(10mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$(4.36mL, 물 중 30%, 10.0당량) 중 (1-벤즈히드릴-3-테트라히드로피란-4-일-아제티딘-3-일)메탄술포네이트(700mg, 1.74mmol, 1.0당량)의 용액에 K_2CO_3(722mg, 5.23mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물(50mL)에 붓고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 MTBE(5mL)에 분쇄하고 침전된 고체를 여과하였다. 고체를 MTBE(5mLx3)로 세척하고 진공 하에서 건조하여 백색 고체(440mg, 78% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 323.2(M+1).

[1189] 단계 5. 3-테트라히드로피란-4-일아제티딘-3-아민. MeOH(10mL) 및 농축된 HCl(122mg, 1.24mmol, 0.1당량) 중 1-벤즈히드릴-3-테트라히드로피란-4-일-아제티딘-3-아민(400mg, 1.24mmol, 1.0당량)용액에 N_2 보호 하에 Pd/C(100mg)을 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H2로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 풍선 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 진공에서 농축하여 황색 고체(430mg, 조 물질)를 얻었다. LCMS m/z = 157.2(M+1).

[1190] 단계 6. 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-테트라히드로피란-4-일-아제티딘-3-아민. DMSO(1mL) 중 3-테트라히드로피란-4-일아제티딘-3-아민(93mg, 0.59mmol, 2.0당량) 및 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(150mg, 0.29mmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(383mg, 2.97mmol, 10.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(30mL)로 희석하고 염수(30mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(DCM/MeOH = 10/1)으로 정제하여 황색 고체(140mg, 74% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 641.3(M+1).

[1191] 단계 7. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아제티딘-3-아민. TFA(1mL) 및 DCM(2mL) 중 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-테트라히드로피란-4-일-아제티딘-3-아민(150mg, 0.23mmol, 1.0당량)의 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하여 pH를 7~8로 조절하고 에틸 아세테이트(30mL x 2)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 15분 동안 물 중 45% MeCN 내지 물 중 65% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% NH_4HCO_3를 함유함)로 정제하여 백색 고체(66mg, 50% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 557.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.33-3.26 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H).



[1192]

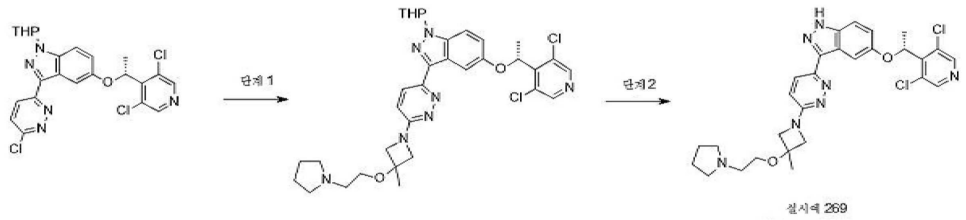
[1193] **실시예 268. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아제티딘-3-아민**

[1194] 단계 1. tert-부틸 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트. DMSO(5mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(350mg, 0.69mmol, 1.0당량) 및 tert-부틸 N-(3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트 HCl(185mg,0.83mmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(447mg, 3.46mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90ºC에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 에틸 아세테이트

(30mL)로 희석하고 염수(30mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 연황색 고체(300mg, 65% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 671.2(M+1).

[1195] 단계 2. tert-부틸 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)카르바메이트. ACN(30mL) 중 tert-부틸 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트(300mg, 0.45mmol, 1.0당량) 및 1-(2-클로로에틸)피롤리딘(380mg, 2.23mmol, 5.0당량)의 용액에 t-BuOK(300mg, 2.68mmol, 6.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ºC에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(40mL)로 희석하고 염수(30mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체(180mg, 52% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 768.3(M+1).

[1196] 단계 3. R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아제티딘-3-아민. DCM(7mL) 중 tert-부틸 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)카르바메이트(160mg, 0.21mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(3.5mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하여 pH를 7~8로 조정하고 DCM(40mL x 2)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 19 x 150mm, Phenyl OBD; 9분 동안 물 중 30% MeCN 내지 물 중 60% MeCN으로 구배 용리, 두 용매 모두 10mmoL/L NH_4HCO_3를 함유함)로 정제하여 백색 고체(46mg, 수율 38%)를 얻었다. LCMS m/z = 584.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.54-2.53 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.69-1.67 (m, 4H), 1.43 (s, 3H).



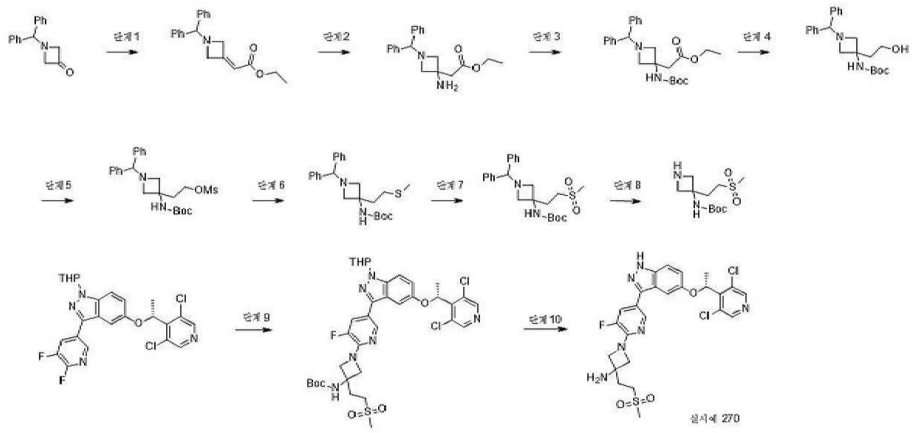
[1197]

[1198] **실시예 269. (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(6-(3-메틸-3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)아제티딘-1-일)피리다진-3-일)-1H-인다졸**

[1199] 단계 1. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-[6-[3-메틸-3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)아제티딘-1-일]피리다진-3-일]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸. DMSO(3mL) 중 3-(6-클로로피리다진-3-일)-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(120mg, 0.24mmol, 1.0당량) 및 1-[2-(3-메틸아제티딘-3-일)옥시에틸]피롤리딘(175mg, 0.95mmol, 4.0당량)의 용액에 DIEA(184mg, 1.43mmol, 6.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ºC에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고 염수(20mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 황색 고체(100mg, 수율 65%)를 얻었다. LCMS m/z = 652.3(M+1).

[1200] 단계 2. (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(6-(3-메틸-3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)아제티딘-1-일)피리다진-3-일)-1H-인다졸. DCM(6mL) 중 단계 1 생성물(100mg, 0.15mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하고 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(10mL, V:V=5/1)로 처리하고, K_2CO_3(과량)을 첨가하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 그런 다음 DCM(20mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축했다. 잔류물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하고 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x

150mm, YMC-Actus; 9분 동안 물 중 50 % MeCN 내지 물 중 70% MeCN으로 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 추가로 정제하여 백색 고체(23.0mg, 수율 26%)를 얻었다. LCMS m/z = 568.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.20 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.69-1.64 (m, 4H), 1.55 (s, 3H).



[1201]

[1202] **실시예 270. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민**

[1203] 단계 1. 에틸 2-(1-벤즈히드릴아제티딘-3-일리덴)아세테이트. 건조 THF(50mL) 중 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(5.2g, 23.2mmol, 1.1당량)의 용액에 NaH(1.01g, 25.3mmol, 1.2당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 건조 THF(50mL) 중 1-벤즈히드릴아제티딘-3-온(5.0g, 21.1mmol, 1.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O(100mL)로 켄칭하고, EtOAc(100mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1)로 정제하여 황색 고체(6.5g, 91% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 308.3(M+1).

[1204] 단계 2. 에틸 2-[3-아미노-1-(1-페닐에틸)아제티딘-3-일]아세테이트. EtOH(10mL) 중 에틸 2-(1-벤즈히드릴아제티딘-3-일리덴(3.0g, 9.77mmol, 1.0당량)의 용액에 $NH_3.H_2O$(30mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O(100mL)로 희석하고, EtOAc(100mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 황색 오일(3.2g, 조 물질)을 얻었다. LCMS m/z = 325.3(M+1).

[1205] 단계 3. 에틸 2-[1-벤즈히드릴-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)아제티딘-3-일]아세테이트. DCM(50mL) 중 에틸 2-[3-아미노-1-(1-페닐에틸)아제티딘-3-일]아세테이트(3.2g, 조 물질)의 용액에 Boc_2O(4.3g, 19.74mmol, 2.0당량) 및 TEA(4.1mL, 29.61mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/THF=10/1)로 정제하여 황색 고체(3.1g, 77% 수율, 2단계)를 얻었다. LCMS m/z = 425.3(M+1).

[1206] 단계 4. tert-부틸 N-[1-벤즈히드릴-3-(2-히드록시에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트. THF(50mL) 중 에틸 2-[1-벤즈히드릴-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)아제티딘-3-일]아세테이트(3.0g, 7.07mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$(671mg, 17.67mmol, 2.5당량)를 0ºC에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 0℃에서 H_2O로 켄칭하고 고체를 여과 제거하였다. 여과액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/THF=3/1)로 정제하여 백색 고체(1.5g, 54% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 383.3(M+1).

[1207] 단계 5. 2-[1-벤즈히드릴-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)아제티딘-3-일]에틸 메탄술포네이트. DCM(10mL) 중 tert-부틸 N-[1-벤즈히드릴-3-(2-히드록시에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(500mg, 1.31mmol, 1.0당량)의 용액

에 MsCl(300mg, 2.62mmol, 2.0당량) 및 TEA(0.55mL, 3.93mmol, 3.0당량)를 0ºC에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 0℃에서 얼음물(10mL)로 켄칭하였다. 수성층을 DCM(10mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 황색 고체(600mg, 조 물질)를 얻었다. LCMS m/z = 461.3(M+1).

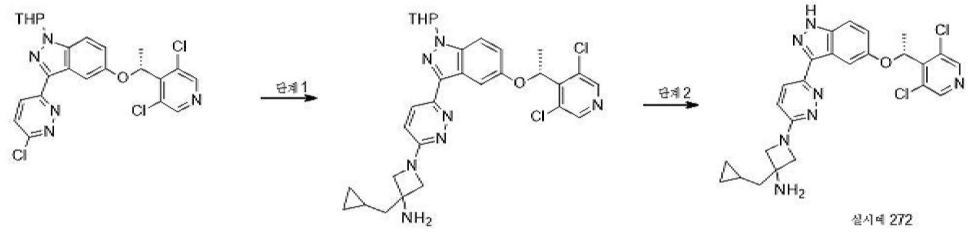
[1208] 단계 6. tert-부틸 N-[1-벤즈히드릴-3-(2-메틸술파닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트. DMF(10mL) 중 2-[1-벤즈히드릴-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)아제티딘-3-일]에틸 메탄술포네이트(500mg, 조 물질)의 용액에 NaSMe(1.14g, 3.26mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/THF = 5/1)로 정제하여 백색 고체(330mg)를 얻었다. LCMS m/z = 413.3(M+1).

[1209] 단계 7. tert-부틸 N-[1-벤즈히드릴-3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트. EtOH(3mL), THF(3mL) 및 H_2O(3mL) 중 tert-부틸 N-[1-벤즈히드릴-3-(2-메틸술파닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(330mg, 0.8mmol, 1.0당량)의 용액에 실온에서 옥손(554mg, 1.60mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, H_2O(10mL)로 희석하고, EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 (석유 에테르/THF = 3/1)로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체(300mg, 84% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 445.3(M+1).

[1210] 단계 8. tert-부틸 N-[3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트. MeOH(10mL) 중 tert-부틸 N-[1-벤즈히드릴-3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(300mg, 0.67mmol, 1.0당량)의 용액에 Pd/C(300mg)를 N_2 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H_2로 여러 번 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축하여 황색 오일(230mg, 조 물질)을 얻었다. LCMS m/z = 279.2(M+1).

[1211] 단계 9. tert-부틸 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트. DMSO(3mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(120mg, 0.24mmol, 1.0당량) 및 tert-부틸 N-[3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(132mg, 0.48mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(154mg, 1.2mmol, 5.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(20mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 황색 고체(140mg, 수율 77%)를 얻었다. LCMS m/z = 763.3(M+1).

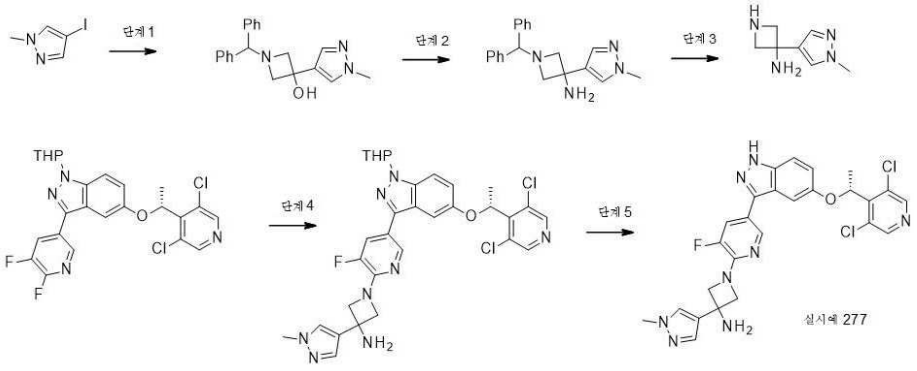
[1212] 단계 10. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민. DCM(4mL) 중 tert-부틸 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(120mg, 0.16mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2mL)를 0ºC에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 0ºC에서 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고 DCM(10mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 7분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 80% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(21mg, 23% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 579.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.25 (brs, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1213] 

[1214] **실시예 272. (R)-3-(시클로프로필메틸)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-아민.**

[1215] 단계 1. 3-(시클로프로필메틸)-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-아민. DMSO(3mL) 중 3-(6-클로로피리다진-3-일)-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(100mg, 0.20mmol, 1.0당량) 및 3-(시클로프로필메틸)아제티딘-3-아민(104mg, 0.20mmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(103.2mg, 0.80mmol, 4.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물(10mL)에 붓고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 황색 고체(70mg, 59% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 594.3(M+1).

[1216] 단계 2. (R)-3-(시클로프로필메틸)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-아민. HCl/EtOAc(4M, 3mL) 중 3-(시클로프로필메틸)-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]아제티딘-3-아민(70mg, 0.12mmol, 1.0당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(15mL, V:V=5/1)로 처리하고, $NaHCO_3$(과량)을 용액에 첨가하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 그런 다음 DCM(20mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축했다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 12/1)로 정제하여 생성물(75mg, 순도 ~90%)을 얻었고, 이를 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 10분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 60% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(30mg, 50% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 510.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.04 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.14-0.10 (m, 2H).

[1217] 

[1218] **실시예 277. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아제티딘-3-아민**

[1219] 단계 1. 1-벤즈히드릴-3-(1-메틸피라졸-4-일)아제티딘-3-올. THF(20mL) 중 4-요오도-1-메틸-피라졸(1.00g, 4.81mmol, 1.0당량)의 용액에 i-PrMgBr(1M, 5.8mL, 5.80mmol 1.2당량)을 N_2 하에 0ºC에서 첨가하였다. 용액을 0~20℃에서 2시간 동안 교반한 후, THF(10mL) 중 1-벤즈히드릴아제티딘-3-온(1.14g, 4.81mmol, 1.0당량)을 혼합물에 적가하고, 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(30mL)로 켄칭하고 EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(40mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축

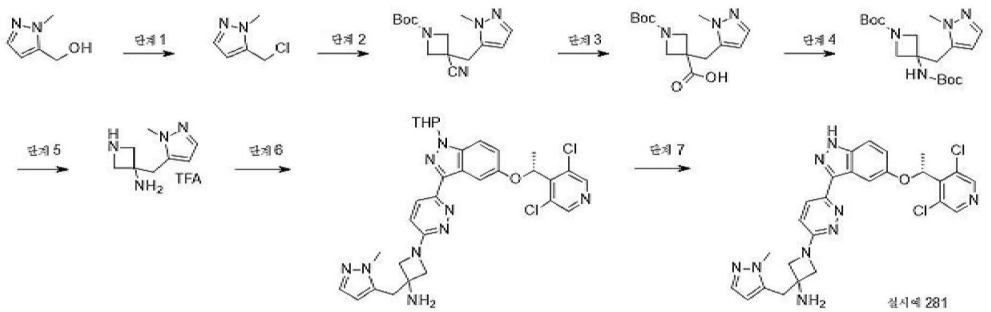
하였다. 조 물질을 실리카겔 컬럼(PE/EA = 1/1)으로 정제하여 무색 오일(900mg, 59% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 320.3(M+1).

[1220] 단계 2. 1-벤즈히드릴-3-(1-메틸피라졸-4-일)아제티딘-3-아민. DCM(20mL) 중 1-벤즈히드릴-3-(1-메틸피라졸-4-일)아제티딘-3-올(850mg, 2.66mmol, 1.0당량)의 용액에 MsCl(364mg, 3.19mmol, 1.2당량)을 0ºC에서 적가하였다. 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 $NH_3.H_2O$(35mL) 및 ACN(35mL)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 후 물(30mL)에 붓고 EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 = 15/1)으로 정제하여 황색 오일(350mg, 41% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 319.3(M+1).

[1221] 단계 3. 3-(1-메틸피라졸-4-일)아제티딘-3-아민. MeOH(20mL) 중 1-벤즈히드릴-3-(1-메틸피라졸-4-일)아제티딘-3-아민(330mg, 1.04mmol, 1.0당량)의 용액에 Pd/C(100mg)를 N_2 보호 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2 풍선 하에 20℃에서 12시간 동안 교반한 후, 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하여 무색 오일(330mg, 조 물질)을 얻었다. LCMS m/z = 153.2(M+1).

[1222] 단계 4. 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(1-메틸피라졸-4-일)아제티딘-3-아민. DMSO(8mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(170mg, 0.34mmol, 1.0당량) 및 3-(1-메틸피라졸-4-일)아제티딘-3-아민(103mg, 조 물질)의 용액에 DIEA(130mg, 1.01mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물(30mL)에 붓고, 이를 EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(디클로로메탄/메탄올 = 15/1)로 정제하여 황색 고체(160mg, 75% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 637.3(M+1).

[1223] 단계 5. (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아제티딘-3-아민. DCM(5mL) 중 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(1-메틸피라졸-4-일)아제티딘-3-아민(140mg, 0.22mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하여 pH를 7~8로 조절한 후 DCM(50mL x 2)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(100mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 물질을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 8분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 60% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(51mg, 42% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 553.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.40 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1224] 

[1225] **실시예 281. (R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아제티딘-3-아민**

[1226] 단계 1. 5-(클로로메틸)-1-메틸-피라졸. DCM(50mL) 중 (2-메틸피라졸-3-일)메탄올(2.0g, 17.84mmol, 1.0당량)의 용액에 $SOCl_2$(5mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을

DCM(100mL)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$용액을 사용하여 pH를 7-8로 조정하였다. 유기층을 분리하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 2/1)으로 정제하여 황색 고체(1.5g, 64% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 131.1(M+1).

[1227] 단계 2. tert-부틸 3-시아노-3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트. THF(50mL) 중 tert-부틸 3-시아노아제티딘-1-카르복실레이트(2.34g, 12.87mmol, 1.2당량)의 용액에 LDA(8.04mL, 16.08mmol, THF 중의 2M, 1.5당량)를 첨가하였다. 용액을 -70ºC에서 0.5시간 동안 교반한 후, 건조 THF(10mL) 중 5-(클로로메틸)-1-메틸-피라졸(1.4g, 10.72mmol, 1.0당량)을 첨가하고 추가로 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 NH_4Cl(30mL)용액으로 켄칭하고 EtOAc(50mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 2/1)으로 정제하여 황색 고체(550mg, 19% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 277.1(M+1).

[1228] 단계 3. 1-tert-부톡시카르보닐-3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-카르복실산. EtOH(10mL) 및 H_2O(10mL) 중 tert-부틸 3-시아노-3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트(550mg, 1.99mmol, 1.0당량)의 용액에 KOH(447mg, 7.96mmol, 4.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90ºC에서 3시간 동안 교반한 후 농축하였다. 잔류물을 H_2O(20mL)로 희석하였다. 용액의 pH 값을 HCl 수용액(1M)을 사용하여 7로 조정하고, 수성층을 DCM/MeOH(V/V = 10/1, 20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 황색 고체(330mg, 56% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 296.2(M+1).

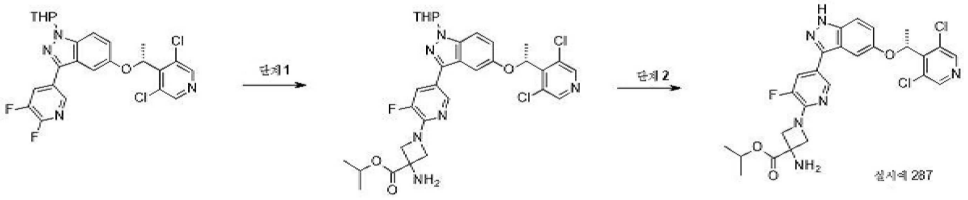
[1229] 단계 4. tert-부틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트. t-BuOH(10mL) 중 1-tert-부톡시카르보닐-3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-카르복실산(330mg, 1.12mmol, 1.0당량)의 용액에 TEA(170mg, 1.68mmol, 1.5당량) 및 DPPA(353mg, 1.45mmol, 1.3당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 80 ºC에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 후, 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 2/1)으로 정제하여 황색 고체(240mg, 59% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 367.3(M+1).

[1230] 단계 5. 3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-아민 TFA 염. DCM(5mL) 중 tert-부틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트(240mg, 0.65mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하여 황색 고체(260mg, 조물질)를 얻었다. LCMS m/z = 167.3(M+1).

[1231] 단계 6. 1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-아민. DMSO(5mL) 중 3-(6-클로로피리다진-3-일)-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(150mg, 0.30mmol, 1.0당량)의 용액에 3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-아민 TFA 염(125mg, 0.45mmol, 1.5당량) 및 K_2CO_3(246mg, 1.78mmol, 6.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90ºC에서 16시간 동안 교반한 후, EtOAc(40mL)로 희석하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(DCM/MeOH = 20/1)으로 정제하여 황색 고체(55mg, 29% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 634.2(M+1).

[1232] 단계 7. (R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아제티딘-3-아민. DCM(5mL) 중 1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-아민(55mg, 0.09mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(V:V= 5:1, 20mL)로 처리하고 $NaHCO_3$ 고체를 첨가하고 용액을 20분 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 여과액을 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 8분 동안 물 중 44% MeCN 내지 물 중 61% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 추가 정제하여 회백색 고체(13.1mg, 28% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 550.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s,

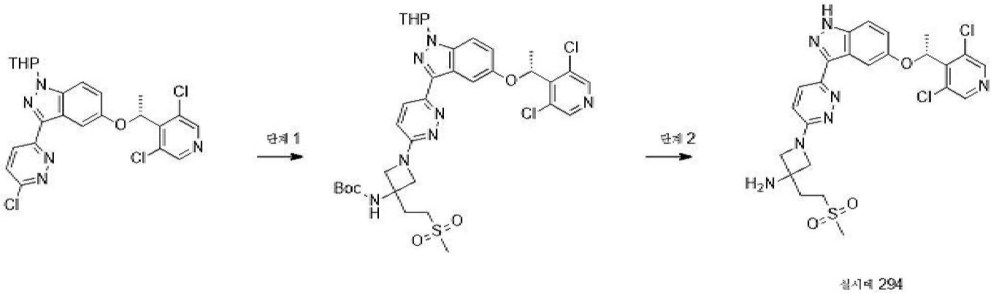
3H), 3.13 (s, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1233] 

[1234] **실시예 287. (R)-이소프로필 3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복실레이트**

[1235] 단계 1. 이소프로필 3-아미노-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-카르복실레이트. DMSO(4mL) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(200mg, 0.40mmol, 1.0당량) 및 이소프로필 3-아미노아제티딘-3-카르복실레이트(125mg, 0.79mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(256mg, 1.98mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120ºC에서 16시간 동안 교반한 다음 EtOAc(40mL)로 희석하고 염수(20mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 30/1)로 정제하여 황색 고체(110mg, 43% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 643.3(M+1).

[1236] 단계 2. (R)-이소프로필 3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복실레이트 DCM(2mL) 중 이소프로필 3-아미노-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-카복실레이트(110mg, 0.17mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl/EtOAc(1mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 H_2O(5mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화하고, DCM(30mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 6분 동안 물 중 30% MeCN 내지 물 중 50% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(49mg, 51% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 559.5(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.39-8.39 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 12.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

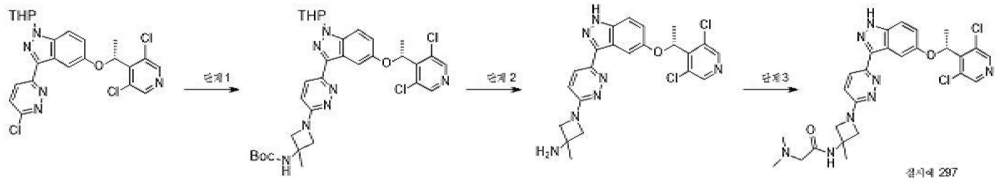
[1237] 

[1238] **실시예 294. (R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민**

[1239] 단계 1. tert-부틸 N-[1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트. DMSO(3mL) 중 3-(6-클로로피리다진-3-일)-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(100mg, 0.2mmol, 1.0당량) 및 tert-부틸 N-[3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(111mg, 0.4mmol, 2.0당량)의 용액에 실온에서 DIEA(77mg, 0.6mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(10mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH= 10/1)로 정제하여 황색 고체(110mg, 수율 74%)를 얻

었다. LCMS m/z = 746.3(M+1).

[1240] 단계 2. (R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민. DCM(4mL) 중 tert-부틸 N-[1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(100mg, 0.13mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 0℃에서 DCM(10mL) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액의 혼합 용매에 첨가하였다. 유기층을 분리하고 수성상을 DCM(20mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 9분 동안 물 중 50% MeCN 내지 물 중 85% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(26mg, 34% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 562.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.32 (brs, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1241] 

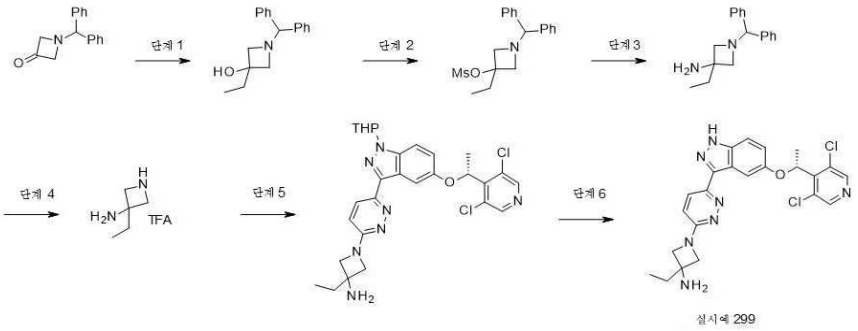
[1242] **실시예 297. R)-N-(1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드.**

[1243] 단계 1. tert-부틸 N-[1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트. DMSO(6mL) 중 3-(6-클로로피리다진-3-일)-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(220mg, 0.43mmol, 1.0당량) 및 tert-부틸 N-(3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트(291mg, 1.31mmol, 3.0당량)의 용액에 K_2CO_3(601mg, 4.36mmol, 10.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90ºC에서 10시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL)로 희석하고 염수(30mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 황색 고체(220mg, 77% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 654.6(M+1).

[1244] 단계 2. 1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-메틸-아제티딘-3-아민. DCM(7mL) 중 tert-부틸 N-[1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-메틸-아제티딘-3-일]카르바메이트(220mg, 0.34mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(3.5mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하여 pH를 7~8로 조절하고 DCM(40mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 황색 고체(140mg, 89% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 470.2(M+1).

[1245] 단계 3. (R)-N-(1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드 DCM(3mL) 중 1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-메틸-아제티딘-3-아민(140mg, 0.30mmol, 1.0당량) 및 2-(디메틸아미노)아세트산(40mg, 0.39mmol, 1.3당량)의 용액에 T3P(284mg, 0.89mmol, 3.0당량) 및 DIEA(192mg, 1.49mmol, 5.0당량)를 0ºC에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 DCM(30mL)으로 희석하고 염수(20mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC(디클로로메탄/메탄올= 10/1)로 정제하여 연황색 고체(79mg, 48% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 555.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.26 (s, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.07 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H),

2.59 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H).



[1246]

[1247] **실시예 299. (R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-에틸아제티딘-3-아민**

[1248] 단계 1. 1-벤즈히드릴-3-에틸-아제티딘-3-올. THF(40mL) 중 1-벤즈히드릴아제티딘-3-온(4.0g, 16.86mmol, 1.0당량)의 용액에 에틸 마그네슘 브로마이드(5.5mL, 3.4M, 18.54mmol, 1.1당량)를 -10℃에서 적가하였다. 혼합물을 -10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl(50mL) 용액으로 켄칭하고 EtOAc(80mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)로 정제하여 황색 오일(4.0g, 89% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 268.3(M+1).

[1249] 단계 2. [3-에틸-1-(1-페닐에틸)아제티딘-3-일] 메탄술포네이트. DCM(50mL) 중 1-벤즈히드릴-3-에틸-아제티딘-3-올(4.00g, 14.96mmol, 1.0당량) 및 TEA(3.02g, 29.92mmol, 2.0당량)의 용액에 0℃에서 MsCl(1.88g, 16.46mmol, 1.1당량)을 추가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 346.3(M+1).

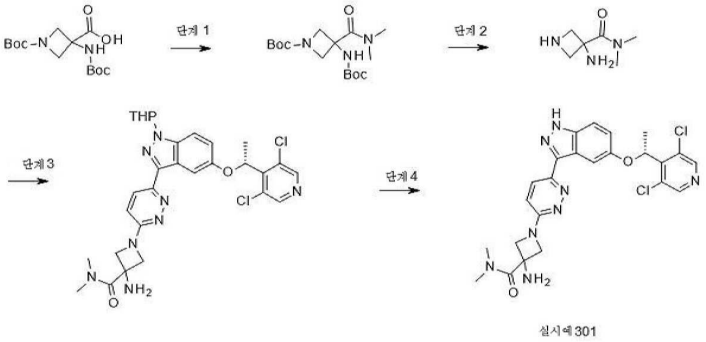
[1250] 단계 3. 1-벤즈히드릴-3-에틸-아제티딘-3-아민. ACN(20mL) 및 $NH_3.H_2O$(20mL) 중 K_2CO_3(24.6g)의 혼합물에 3-에틸-1-(1-페닐에틸)아제티딘-3-일 메탄술포네이트(50mL DCM 중 조 물질)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 DCM(30mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 황색 오일(2.0g, 65% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 267.3(M+1).

[1251] 단계 4. 3-에틸아제티딘-3-아민 TFA 염. i-PrOH(20mL) 중 1-벤즈히드릴-3-에틸-아제티딘-3-아민(600mg, 2.25mmol, 1.0당량)의 용액에 $Pd(OH)_2$(300mg) 및 TFA(770mg, 6.75mmol, 3.0당량)를 N_2 보호 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징한 다음, H_2 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 여과액을 진공에서 농축하여 황색 오일(650mg, 조 물질)을 얻었다. LCMS m/z = 101.3(M+1).

[1252] 단계 5. 1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]- 3-에틸-아제티딘-3-아민. DMSO(3mL) 중 3-(6-클로로피리다진-3-일)-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(130mg, 0.26mmol, 1.0당량) 및 3-에틸아제티딘-3-아민 TFA 염(167.0mg, 조 물질)의 용액에 실온에서 K_2CO_3(251.2mg, 1.82mmol, 7.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 황색 고체(100mg, 수율 68%)를 얻었다. LCMS m/z = 568.4(M+1).

[1253] 단계 6. (R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-에틸아제티딘-3-아민. DCM(3mL) 중 1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-에틸-아제티딘-3-아민(100mg, 0.17mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(15mL, V:V=5/1)로 처리하고 고체 $NaHCO_3$(과량)을 용액에 첨가하고 실온에서 20분 동안 교반한 다음 DCM(20mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축했다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 12/1)로 정제하여 생성물(95m

g)을 얻었고, 이를 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 10분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 60% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(43mg, 50% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 484.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20 (brs, 2H), 1.78-1.70 (m, 5H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).



실시예 301

[1254]

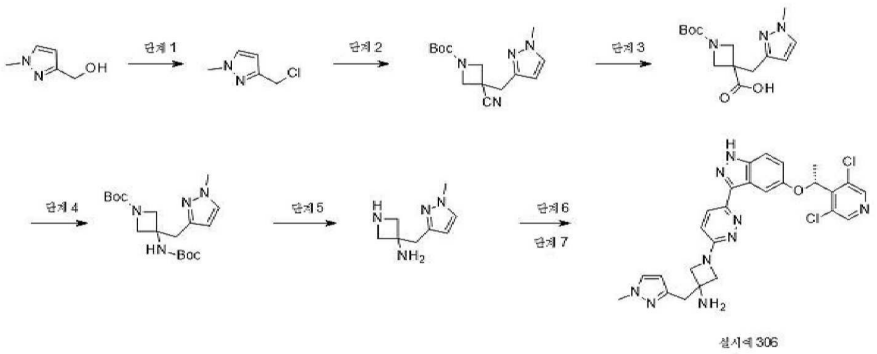
[1255] **실시예 301. (R)-3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-N,N-디메틸아제티딘-3-카르복스아미드**

[1256] 단계 1. tert-부틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(디메틸카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트. DMF(10mL) 중 1-tert-부톡시카르보닐-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)아제티딘-3-카르복실산(800mg, 2.53mmol, 1.0당량)의 용액에 HATU(1.3g, 3.29mmol, 1.3당량) 및 DIEA(979mg, 7.59mmol, 3.0당량)을 첨가한 후, 디메틸아민 HCl(114mg, 2.53mmol, 1.0당량)을 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 농축 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 MPLC(Prep-C18, 20-45mM, 120g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; 7분 동안 물 중 20% MeCN 내지 물 중 50% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(700mg, 81% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 344.1(M+1).

[1257] 단계 2. 3-아미노-N,N-디메틸-아제티딘-3-카르복스아미드. EtOAc(10mL) 중 tert-부틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(디메틸카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트(700mg, 2.04mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl/EtOAc(10mL)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(V/V = 5/1, 10mL)로 처리하고, 고체 $NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축하여 백색 고체를 HCl 염(240mg, 조 물질)으로 얻었다. LCMS m/z = 144.1(M+1).

[1258] 단계 3. 3-아미노-1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-N,N-디메틸-아제티딘-3-카르복스아미드. DMSO(6mL) 중 3-(6-클로로피리다진-3-일)-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(150mg, 0.30mmol, 1.0당량) 및 3-아미노-N,N-디메틸-아제티딘-3-카르복스아미드(150mg, 1.05mmol, 3.5당량)의 용액에 DIEA(290mg, 3.00mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110ºC에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 염수(20mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 황색 고체(90mg, 수율 50%)를 얻었다. LCMS m/z = 611.3(M+1).

[1259] 단계 4. (R)-3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-N,N-디메틸아제티딘-3-카르복스아미드. EtOAc(5mL) 중 단계 3 생성물(90mg, 0.15mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl/EtOAc(5mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 pH = 7-8로 조정하였다. 용액을 EtOAc(30mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물은 Pre-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 6분 동안 물 중 40% MeCN 내지 물 중 50% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(44.2mg, 57% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 527.2(M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 8.4 Hz, 3.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H).



실시예 306

[1260]

[1261] **실시예 306. (R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)아제티딘-3-아민**

[1262] 단계 1. 3-(클로로메틸)-1-메틸-피라졸. DCM(50mL) 중 (1-메틸피라졸-3-일)메탄올(3.0g, 26.75mmol, 1.0당량)의 용액에 $SOCl_2$(6.4g, 53.50mmol, 2.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 농축하였다. 잔류물을 DCM(100ml)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)로 정제하여 황색 오일(3.5g, 86% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 131.3(M+1).

[1263] 단계 2. tert-부틸 3-시아노-3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트. 건조 THF(20mL) 중 tert-부틸 3-시아노아제티딘-1-카르복실레이트(4.0g, 21.95mmol, 1.0당량) 용액에 LDA(16.5ml, THF 중 2M, 32.93mmol, 1.5당량)를 -78ºC에서 N_2 보호 하에 첨가하고 -78ºC에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 건조 THF(5mL) 중 3-(클로로메틸)-1-메틸-피라졸(3.4g, 26.34mmol, 1.2당량)을 첨가하고, 반응물을 0ºC로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 EtOAc(100ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 2/1)로 정제하여 황색 오일(1.3g, 21% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 277.3(M+1).

[1264] 단계 3. 1-tert-부톡시카르보닐-3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-카르복실산. EtOH(15ml) 및 H_2O(15ml) 중 tert-부틸 3-시아노-3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트(1.8g, 6.51mmol, 1.0당량)의 용액에 KOH(1.8g, 32.55mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 90ºC에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 제거하고 HCl(2M)을 사용하여 용액의 pH를 5-6으로 조절한 후 DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 황색 오일(1.4g, 73% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 296.3(M+1).

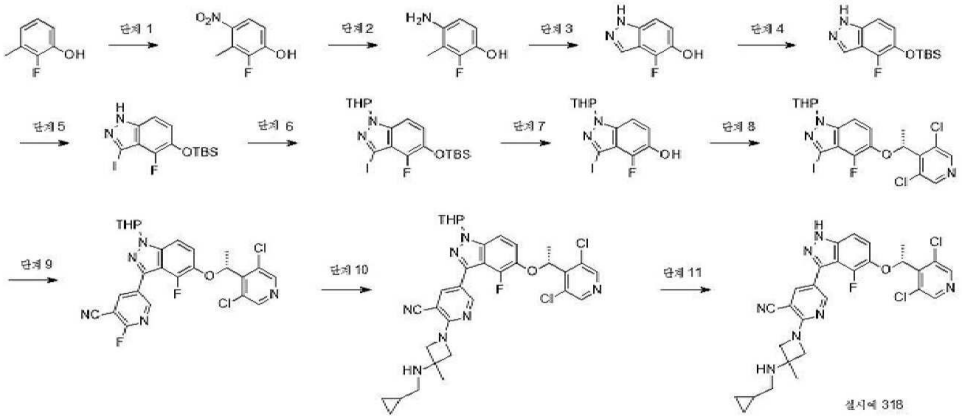
[1265] 단계 4. tert-부틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트. t-BuOH(20mL) 중 1-tert-부톡시카르보닐-3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-카르복실산(1.4g, 4.74mmol, 1.0당량) 및 TEA(720mg, 7.11mmol, 1.5당량)의 용액에 DPPA(1.5g, 6.16mmol, 1.3당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80ºC에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응물을 EtOAc(100ml)로 희석하고 염수(50ml)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)로 정제하여 백색 고체(1.1g, 63% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 367.3(M+1).

[1266] 단계 5. 3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-아민 TFA 염. DCM(5mL)및 TFA(3ml) 중 tert-부틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트(1.0g, 2.73mmol, 1.0당량)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응물을 농축하여 황색 고체(2.3g, 조 물질)를 얻었다. LCMS m/z = 167.3(M+1).

[1267] 단계 6. 1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-아민. DMSO(4ml) 중 3-(6-클로로피리다진-3-일)-5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(100mg, 0.20mmol, 1.0당량) 및 -[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-아민 TFA 염(66mg, 0.40mmol, 2.0당량)의 용액에 K_2CO_3(138mg, 1.00mmol, 5.0당량)를

첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 EtOAc(30ml)로 희석하고 염수(10ml)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 황색 고체(40mg, 수율 32%)를 얻었다. LCMS m/z = 634.3(M+1).

[1268] 단계 7. (R)-1-[6-[5-[1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-아민. DCM(3mL) 및 TFA(1ml) 중 1-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리다진-3-일]-3-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]아제티딘-3-아민(60mg, 0.10mmol, 1.0당량)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM(20ml)으로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 10분 동안 물 중 30% MeCN 내지 물 중 80% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 백색 고체(17mg, 32% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 550.2(M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.59 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J= 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.08 (q, J= 6.4 Hz, 1H), 4.12 (q, J= 8.0 Hz, 2H), 3.82 (q, J= 6.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.77 (d, J= 6.4 Hz, 3H).



[1269]

[1270] **실시예 318. (R)-2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴**

[1271] 단계 1. 2-플루오로-3-메틸-4-니트로-페놀. H_2O(1L) 중 2-플루오로-3-메틸-페놀(50.0g, 394.6mmol, 1.0당량) 및 $NaNO_2$(82.1g, 1.19mol, 3.0당량)의 용액에 H_2SO_4(300mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고, 석출된 고체를 모아서 물(300mL x 3)로 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 황색 고체(55.5g, 82%)를 얻었다. LCMS m/z = 172.2(M+1).

[1272] 단계 2. 4-아미노-2-플루오로-3-메틸-페놀. MeOH(1.5L) 중 2-플루오로-3-메틸-4-니트로-페놀(55.5g, 324.3mmol, 1.0당량)의 용액에 N_2 하에서 Pd/C(11.1g, 20%wt)를 나누어 첨가하고 $NH_3.H_2O$(568mg, 16.22mmol, 0.05당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 수소를 3회 충전하였다. 혼합물을 H_2 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축하여 황색 고체(44.4g, 97%)를 얻었다. LCMS m/z -142.1(M+1).

[1273] 단계 3. 4-플루오로-1H-인다졸-5-올. $CHCl_3$(2L) 중 4-아미노-2-플루오로-3-메틸-페놀(44.4g, 314.6mmol, 1.0당량), KOAc(41.7g, 943.7mmol, 3.0당량) 및 Ac_2O(160.6g, 1.57mmol, 5.0당량)의 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 이소아밀 아질산염(55.3g, 471.9mmol, 1.5당량)을 동일한 온도에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, HCl 수용액 (6M, 300mL) 및 MeOH(1L)를 첨가하고, 40 °C로 가열하고 N_2 하에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(2L)로 희석하였다. 수성상을 NaOH 수용액(1M)을 사용하여 pH 7-8로 조정하고, 유기층을 분리하고, 수상층을 EtOAc(2L x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 6/1)으로 정제하여 황색 고체(33.3g, 70%)를 얻었

다. LCMS m/z = 153.2(M+1).

[1274] 단계 4. tert-부틸-[(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)옥시]-디메틸-실란. DMF(300mL) 중 4-플루오로-1H-인다졸-5-올(19.00g, 124.90mmol, 1.0당량) 및 이미다졸(21.26g, 312.24mmol, 2.5당량)의 용액에 0℃에서 TBSCl(28.24g, 187.35mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(300mL)로 희석하고, 염수(300mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 8/1)로 정제하여 보라색 오일(28.1g, 85%)을 얻었다. LCMS m/z = 267.2(M+1).

[1275] 단계 5. tert-부틸-[(4-플루오로-3-요오도-1H-인다졸-5-일)옥시]-디메틸-실란. DMF(400mL) 중 tert-부틸-[(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)옥시]-디메틸-실란(28.10g, 105.49mmol, 1.0당량)의 용액에 NIS(28.48g, 126.58mmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(500mL)로 희석하고 염수(200mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 8/1)로 정제하여 갈색 고체(34.8g, 84.1%)를 얻었다. LCMS m/z = 393.3(M+1).

[1276] 단계 6. tert-부틸-(4-플루오로-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-5-일)옥시-디메틸-실란. THF(400mL) 중 tert-부틸-[(4-플루오로-3-요오도-1H-인다졸-5-일)옥시]-디메틸-실란(34.80g, 88.71mmol, 1.0당량)의 용액에 DHP(14.92g, 177.32mmol, 2.0당량) 및 TsOH(4.58g, 26.61mmol, 0.3당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50ºC에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1)로 정제하여 주황색 오일(35.60g, 96%)을 얻었다. LCMS m/z = 477.2(M+1).

[1277] 단계 7. 4-플루오로-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-5-올. DCM(400mL) 중 tert-부틸-(4-플루오로-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-5-일)옥시-디메틸-실란(35.60g, 13.76mmol, 1.0당량)의 용액에 TBAF(7.82g, 29.89mmol, 0.4당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물(500mL)에 붓고 DCM(400mL x 2)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 8/1)로 정제하여 주황색 고체(21.4g, 79.1%)를 얻었다. LCMS m/z = 363.1(M+1).

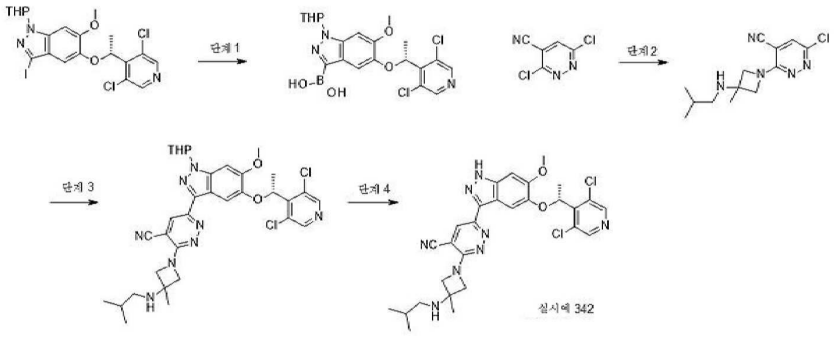
[1278] 단계 8. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸. DCM(200mL) 중 4-플루오로-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-5-올(10.00g, 27.61mmol, 1.0당량), (1S)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에탄올(5.30g, 27.61mmol, 1.0당량) 및 PPh_3(14.49g, 55.23mmol, 2.0당량)의 용액을 0ºC에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DCM(20mL) 중 DIAD(8.38g, 41.42mmol, 1.5당량)를 동일한 온도에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하고 조 생성물을 실리카겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1)로 정제하여 주황색 고체(10.8g, 73% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 536.3(M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (s, 2H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.02 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 2H).

[1279] 단계 9. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴. 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸의 용액. 디옥산(40mL) 및 물(4mL) 중 4-플루오로-3-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-5-올(3.60g, 6.71mmol, 1.0당량) 및 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-카르보니트릴(5.0g, 20.14mmol, 3.0당량)의 용액에 K_2CO_3(2.78g, 20.14mmol, 3.0당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(31mg, 0.038mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N2 하에서 95ºC에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과 제거하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 4/1)로 정제하여 주황색 고체(2.8g, 79 %)를 얻었다. LCMS m/z = 512.1(M+1).

[1280] 단계 10. 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴. DMSO(2mL) 중 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴(150mg, 0.28mmol, 1.0당량) 및 N-(시클로프로필메틸)-3-메틸-아제티딘-3-아민(59mg, 0.42mol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(109mg, 0.85mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60ºC에서 3시간 동안 교반하였다.

반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(10mL)로 희석하고 염수(10mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 30/1)로 정제하여 백색 고체(150mg, 82%)를 얻었다. LCMS m/z = 650.1(M+1).

[1281] 단계 11. (R)-2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴. DCM(3mL) 중 2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-4-플루오로-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴(150mg, 0.24mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 조 생성물을 $NaHCO_3$(수용액)로 처리하여 pH를 7-8로 조정하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Pre-TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 백색 고체(42mg, 32%)를 얻었다. LCMS m/z = 566.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.92-0.81 (m, 1H), 0.46-0.42 (m, 2H), 0.20-0.13 (m, 2H).



[1282]

[1283] **실시예 342. R)-6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(3-(이소부틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)피리다진-4-카르보니트릴**

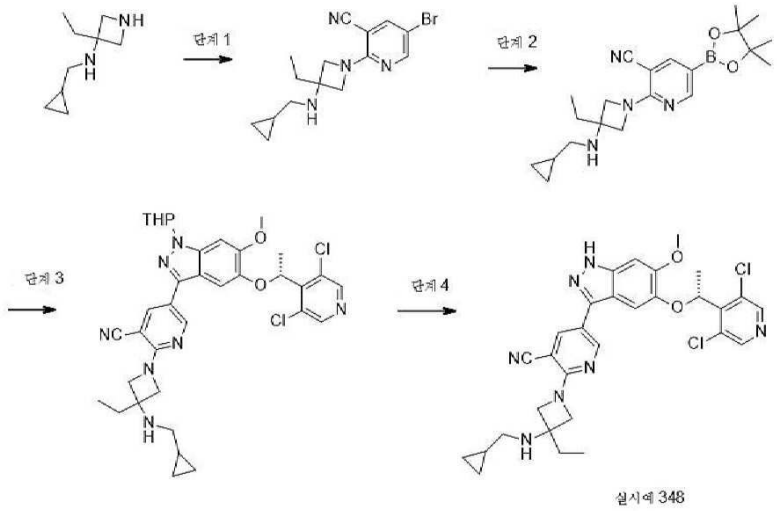
[1284] 단계 1. [5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]보론산. DMSO(15ml) 중 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(2.0g, 3.65mmol, 1.0당량), BPD(1.85g, 7.30mmol, 2.0당량), KOAc(715mg, 7.30mmol, 2.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(267mg, 0.37mmol, 0.1당량)의 혼합물을 N_2 하에서 100ºC에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc(100ml)로 희석하고 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 25/1)로 정제하여 황색 고체(1.0g, 59% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 466.3(M+1).

[1285] 단계 2. 6-클로로-3-[3-(이소부틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리다진-4-카르보니트릴. DMSO(15ml) 중 3,6-디클로로피리다진-4-카르보니트릴(500mg, 2.87mmol, 1.0당량) 및 N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민(815mg, 5.74mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(1.9g, 14.35mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 용액을 100ºC에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(100ml)로 희석하고 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 25/1)로 정제하여 황색 고체(460mg, 57% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 280.2(M+1).

[1286] 단계 3. 6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-[3-(이소부틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리다진-4-카르보니트릴. 디옥산(10ml) 및 H2O(1ml) 중 6-클로로-3-[3-(이소부틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리다진-4-카르보니트릴(120mg, 0.43mmol, 1.0당량) 및 [5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]보론산(260mg, 0.56mmol, 1.3당량)의 용액에 K_2CO_3(118mg, 0.86mmol, 2.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(31mg, 0.04mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 100ºC에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100ml)로 희석하고 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하

여 황색 고체(110mg, 수율 39%)를 얻었다. LCMS m/z = 665.4(M+1).

[1287] 단계 4. (R)-6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(3-(이소부틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)피리다진-4-카르보니트릴. DCM(5mL) 및 TFA(2mL) 중 6-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-3-[3-(이소부틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리다진-4-카르보니트릴(110mg, 0.17mmol, 1.0당량)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM(20ml)으로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 12분 동안 물 중 30% MeCN 내지 물 중 70% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 정제하여 황색 고체(44mg, 46% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 581.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.91 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H).



실시예 348

[1288]

[1289] **실시예 348.**

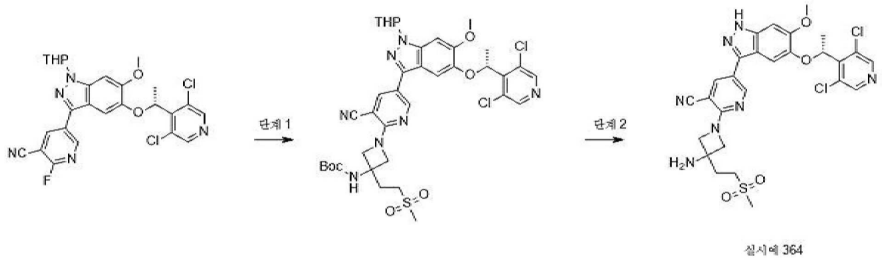
[1290] 단계 1. 5-브로모-2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-에틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴. 아세토니트릴(40mL) 중 5-브로모-2-클로로-피리딘-3-카르보니트릴(453mg, 2.08mmol, 1당량), N-(시클로프로필메틸)-3-에틸-아제티딘-3-아민 2HCl(473mg, 2.08mmol, 1당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(3.6mL, 20.8mmol, 10당량)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(200mL) 및 포화 탄산나트륨 용액(50mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 포화 염수(2 x 30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헥산 내 0 내지 50% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Biotage Sfär KP-Amino D Duo 50μm 28g 이후 55g 컬럼)에서 두 번 정제하여 회백색 고체(560mg, 80% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 335.1(M+H).

[1291] 단계 2. 2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-에틸아제티딘-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티노니트릴. 1,4-디옥산(10mL) 중 5-브로모-2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-에틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴(168mg, 0.5mmol, 1당량), 비스(피나콜라토)디보론(140mg, 0.55mmol, 1.1당량), 아세트산칼륨(59mg, 0. 6mmol, 1.2당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체(29mg, 0.035mmol, 0.07당량)의 혼합물에 질소로 10분간 살포한 후 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. LCMS 분석 결과 반응이 완료된 것으로 나타났다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 후속적으로 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 301.2(보론산) 및 383.3(M+H).

[1292] 단계 3. 2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-에틸아제티딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴. 1,4-디옥산 중 단계 2의 혼합물(0.5mmol, 1당량)을 5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-3-요오도-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸(274mg, 0.5mmol, 1당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체(29mg,

0.035mmol, 0.07당량), 탄산칼륨(138mg, 1mmol, 2당량) 및 물(1.0mL)로 처리하였다. 10분 동안 질소를 살포한 후, 반응물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 테트라히드로푸란(30mL)으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(Biotage Sfär KP-Amino D Duo 50μm 28g 컬럼)에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합치고 농축하였다. 잔류물을 디메틸술폭사이드(8mL)에 용해시키고 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Biotage 자동 크로마토그래피 시스템(RediSep Rf GOLD 100g HP C18 컬럼)에서 정제하여 회백색 고체(210mg, 62% 수율)를 얻었다. LCMS m/z = 676.3(M+H).

[1293] 단계 4. (R)-2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-에틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴 디히드로클로라이드. 단계 3 생성물(190mg, 0.28mmol, 1.0 당량)을 65℃에서 에탄올(4.2mL) 중 2M HCl(1.1mL, 2.25mmol, 8 당량)로 처리하였다. 6시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 메틸 tert-부틸 에테르(15mL)를 적가하고, 혼합물을 20분 동안 격렬하게 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르(10mL)로 세척하고 진공 하에 40℃에서 70시간 동안 건조하여 노란색 고체를 2HCl 염(144mg, 70%)으로 얻었다. LCMS m/z= 592.2(M+H). 유리 염기; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.08 (br s, 1H), 9.84 (br s, 2H), 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.00 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18 - 1.10 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.65 - 0.55 (m, 2H), 0.47 - 0.39 (m, 2H).

[1294] 

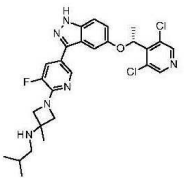
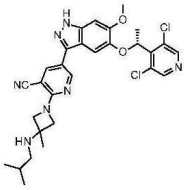
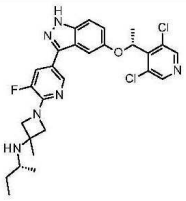
실시예 364

[1295] **실시예 364. (R)-2-(3-아미노-3-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴**

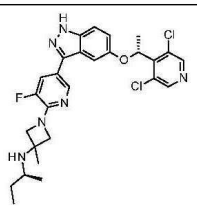
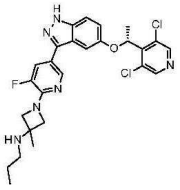
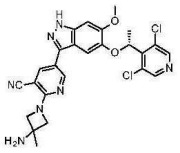
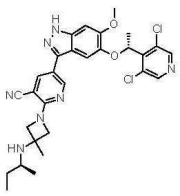
[1296] 단계 1. tert-부틸 N-[1-[3-시아노-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트. DMSO(3mL) 중 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-3-일]-2-플루오로-피리딘-3-카르보니트릴(120mg, 0.22mmol, 1.0당량) 및 tert-부틸 N-[3-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-일]카르바메이트(123mg, 0.44mmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(171mg, 1.33mmol, 6.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100ºC에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고 염수(20mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 황색 고체(100mg, 수율 57%)를 얻었다. LCMS m/z = 800.3(M+1).

[1297] 단계 2: (R)-2-(3-아미노-3-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴. DCM(6mL) 중 실시예 1521c(100mg, 0.12mmol)의 용액에 TFA(2mL)를 첨가하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 조 생성물을 DCM/MeOH(10mL, V:V=5/1)로 처리하고, K_2CO_3(과량)를 용액에 첨가하고 실온에서 20분 동안 교반한 다음, DCM(20mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축하고, 잔류물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하고 Prep-HPLC(Prep-C18, 5μM Triart 컬럼, 20 x 150mm, YMC-Actus; 9분 동안 물 중 50 % MeCN 내지 물 중 70% MeCN으로 구배 용리, 두 용매 모두 0.05% $NH_3.H_2O$를 함유함)로 추가로 정제하여 백색 고체(49mg, 수율 64%)를 얻었다. LCMS m/z = 616.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (brs, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.42 (brs, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

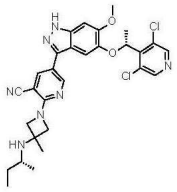
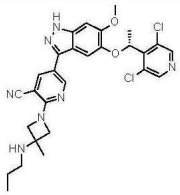
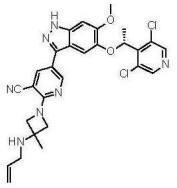
[1298] 표 전술한 절차를 사용하여 합성된 실시예

실시예 138 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-이소부틸-3-메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 543.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J =7.2 Hz, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
실시예 139 (R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소부틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 580.5(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.25 (brs, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
실시예 140 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-N-[(1R)-1-메틸프로필]아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 543(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71 (br s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.42 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.8, 13.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 8.7, 16.8 Hz, 2H), 4.11 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 7H), 1.51 (ddd, J = 7.3, 9.2, 13.5 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

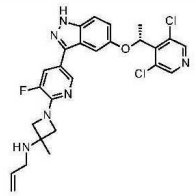
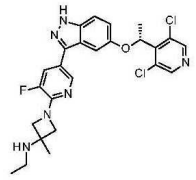
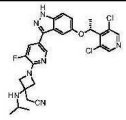
[1299]

실시예 141 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-N-[(1S)-1-메틸프로필]아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 543.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.09 (br s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.38 - 8.35 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 1.7, 13.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 4H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.29 - 1.17 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
실시예 142 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-N-프로필-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 529(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.67 (br s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.41 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.8, 13.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 2H), 4.09 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.72 - 1.65 (m, 5H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
실시예 143 2-(3-아미노-3-메틸-아제티딘-1-일)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 524.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.97 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.99 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.24 (br s, 2H), 1.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H)
실시예 144 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-		LCMS m/z = 580.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.05 (br s, 1H), 9.75 - 9.66 (m, 1H), 9.66 - 9.56 (m, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02

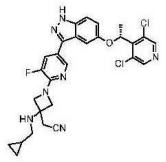
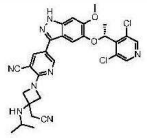
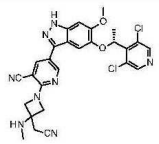
[1300]

[[(1S)-1-메틸프로필]아미노]아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		(s, 1H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 9.5, 13.9 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 3.2, 9.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 1.78 - 1.74 (m, 6H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
실시예 145 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-[[(1R)-1-메틸프로필]아미노]아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 580(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.05 (s, 1H), 9.75 - 9.66 (m, 1H), 9.66 - 9.58 (m, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.04 - 5.96 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 9.5, 14.9 Hz, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.78 - 1.74 (m, 6H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
실시예 146 5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(프로필아미노)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴		LCMS m/z = 566(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.03 (s, 1H), 9.51 (br s, 2H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.96 (br s, 2H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
실시예 147 (R)-2-(3-(알릴아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 564.5(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.95 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.02 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.94-5.87 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 17.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 10.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.22

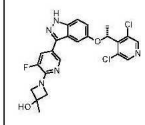
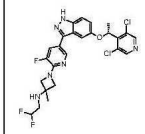
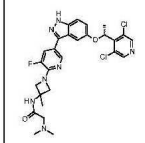
[1301]

		(d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H)
실시예 148 (R)-N-알릴-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 527.2(M+H); 1H-NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.8 Hz 1H), 5.96-5.86 (m, 1H), 5.21 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H),1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H)
실시예 149 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-에틸-3-메틸-아제티딘-3-아민		LCMS m/z = 515.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.22 (br s, 1H), 9.67 (br s, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.40 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.09 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.02 (br s, 2H), 1.76 (br d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.26 (br t, J = 6.7 Hz, 3H)
실시예 150 (R)-2-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(이소프로필아미노)아제티딘-3-일)아세토니트릴		LCMS m/z = 554.3(M+H); 1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

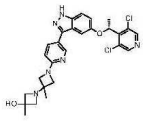
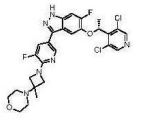
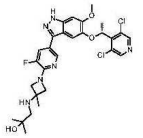
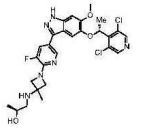
[1302]

실시예 151 2-[3-(시클로프로필메틸-아미노)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]아세토니트릴		LCMS m/z = 566(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.12 (br s, 1H), 10.28 (br s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.44 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.7, 13.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.56 (m, 2H), 2.97 (br s, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18 - 1.08 (m, 1H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.46 - 0.41 (m, 2H)
실시예 152 (R)-2-(3-(시아노메틸)-3-(이소프로필아미노)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 591.1(M+H); 1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 153 (R)-2-(3-(시아노메틸)-3-(메틸아미노)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴		LCMS m/z = 563.3(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.11 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

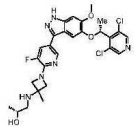
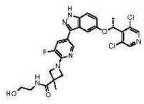
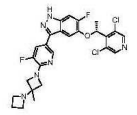
[1303]

실시예 154.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-올	LCMS m/z = 488(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.8, 13.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.01 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H)
실시예 155.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-(2,2-디플루오로에틸)-3-메틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 551(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.38 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.18 - 5.83 (m, 2H), 4.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 2H), 2.95 (ddt, J = 4.3, 7.6, 15.8 Hz, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H)
실시예 156.		N-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-(디메틸아미노)-아세트아미드	LCMS m/z = 574.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H)

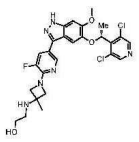
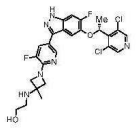
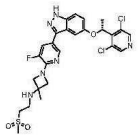
[1304]

실시예 157.		1-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-3-메틸-아제티딘-3-올	LCMS m/z = 539.20(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 2H), 8.52 - 8.50 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.31 - 5.10 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.20 - 2.95 (m, 5H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)
실시예 158.		4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]모르폴린	LCMS m/z = 575.1(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.19 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.34 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.8, 13.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 1.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H)
실시예 159.		1-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]-2-메틸-프로판-2-올	LCMS m/z = 589.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.22 (brs, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.88-3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)
실시예 160.		(S)-1-((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-	LCMS m/z = 575.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00

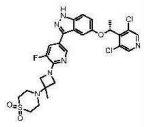
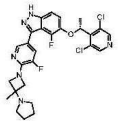
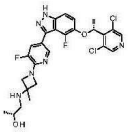
[1305]

		3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판-2-올	(s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 161.		(R)-1-((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판-2-올	LCMS m/z = 575.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.92 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.30 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.88 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
실시예 162.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-(2-히드록시에틸)-3-메틸-아제티딘-3-카르복스아미드	LCMS m/z = 559.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 12.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.68 (brs, 1H), 4.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H)
실시예 163.		3-[6-[3-(아제티딘-1-일)-3-메틸-아제티딘-1-일]-5-플루오로-3-피리딜]-5-[(1R)-1-(3,5-	LCMS m/z = 545(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (br s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.35 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.8, 13.1 Hz, 1H), 7.46

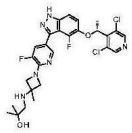
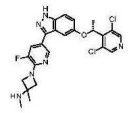
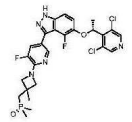
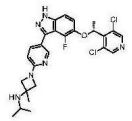
[1306]

		디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸	(d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.21 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.79 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 4H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)
실시예 164.		(R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)에탄-1-올	LCMS m/z = 561.2(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.62 (brs, 1H), 4.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H).
실시예 165.		2-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-플루오로-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]아미노]에탄올	LCMS m/z = 549(M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.22 (br s, 2H), 8.60 (s, 2H), 8.40 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.8, 13.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.37 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.10 (br s, 2H), 1.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H)
실시예 166.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-N-(2-메틸술포닐에틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 593(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.03 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.30 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.7, 13.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.07 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 2H), 3.15 (t,

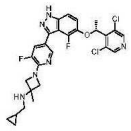
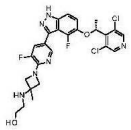
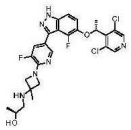
[1307]

			J = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.51 (br s, 1H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H)
실시예 167.		4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]-1,4-티아지난 1,1-디옥사이드	LCMS m/z = 605(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.05 (br s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.30 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.8, 13.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.07 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 1.9, 8.1 Hz, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 4H), 2.76 (br s, 4H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H)
실시예 168.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-4-플루오로-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 559.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.44 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27-4.12 (m, 2H), 3.92-3.75 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 4H), 1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.72-1.67 (m, 4H), 1.44 (s, 3H)
실시예 169.		(R)-1-((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판-2-올	LCMS m/z = 563.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.44 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.8

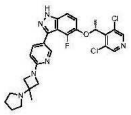
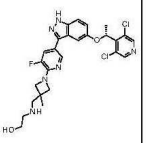
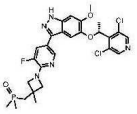
[1308]

			Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 170.		(R)-1-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올	LCMS m/z = 577.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.44 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.21 (brs, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)
실시예 171.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N,3-디메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 501.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 172.		(R)-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)디메틸포스핀옥사이드	LCMS m/z = 580.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.43 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.32 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 173.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)피리딘-	LCMS m/z = 529.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.32 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (t,

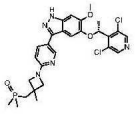
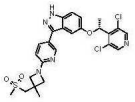
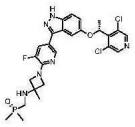
[1309]

		2-일)-N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민	J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
실시예 174.		(R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 559.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.44 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.91-0.82 (m, 1H), 0.43-0.38 (m, 2H), 0.18-0.10 (m, 2H)
실시예 175.		(R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)에탄-1-올	LCMS m/z = 549.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.43 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.46 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.23 (brs, 1H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 176.		(S)-1-((1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-	LCMS m/z = 563.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.43 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.32 (dd, J = 3.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.26 (d,

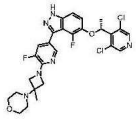
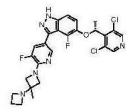
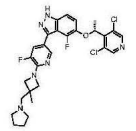
[1310]

		인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판-2-올	J = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.66-3.57 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.17 (brs, 1H), 1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 177.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-3-(6-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 541.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.31 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.65-2.57 (m, 4H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.74-1.66 (m, 4H), 1.42 (s, 3H)
실시예 178.		(R)-2-(((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)아미노)에탄올	LCMS m/z = 545.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.09 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.34 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.75 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H)
실시예 179.		(R)-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-	LCMS m/z = 592(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (brs, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.30-8.29 (m, 1H), 7.63 (dd, J =

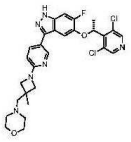
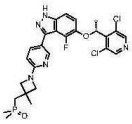
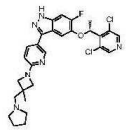
[1311]

		3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)디메틸-포스핀 옥사이드	13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11-4.10 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 5H), 2.20 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 180.		(R)-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)디메틸-포스핀 옥사이드	LCMS m/z = 574.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 181.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(6-(3-메틸-3-((메틸술포닐)-메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 546.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)
실시예 182.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-(디메틸포스포릴메틸)	LCMS m/z = 577(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.04 (br s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.30 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.8, 13.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.07 (q, J = 6.6 Hz,

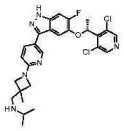
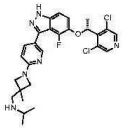
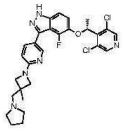
[1312]

		-3-메틸-아제티딘-3-아민	1H), 3.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (d, J = 13.0 Hz, 6H)
실시예 183.		(R)-4-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)모르폴린	LCMS m/z = 575.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.44 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H), 2.49 (t, J = 2.0 Hz, 4H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H)
실시예 184.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-3-(5-플루오로-6-(3'-메틸-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 545.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.44 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.01 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)
실시예 185.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 573.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.43 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz , 2H), 2.62 (s, 2H), 2.48-2.41 (m, 4H),

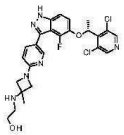
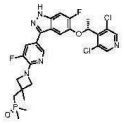
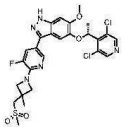
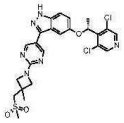
[1313]

			1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.37 (s, 3H)
실시예 186.		(R)-4-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)모르폴린	LCMS m/z = 571.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (s, 2H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.37-2.36 (m, 4H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H)
실시예 187.		(R)-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)디메틸포스핀옥사이드	LCMS m/z = 562.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.32 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 2H), 2.18 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 188.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-3-(6-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 555.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.05 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.47-2.33 (m, 4H), 1.80 (d, J =

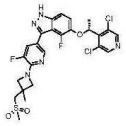
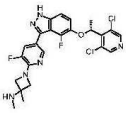
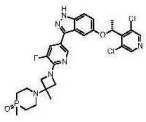
[1314]

			6.4 Hz, 3H), 1.72- 1.69 (m, 4H), 1.37 (s, 3H)
실시예 189.		(R)-N-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)프로판-2-아민	LCMS m/z = 543.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.04 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 1.80 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 190.		(R)-N-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)프로판-2-아민	LCMS m/z = 543.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.32 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.73-2.65 (m, 3H), 1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (s, 6H)
실시예 191.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-3-(6-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 555.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.31 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.69-1.67 (m, 4H), 1.36 (s, 3H)

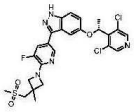
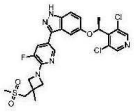
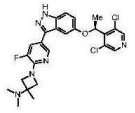
[1315]

실시예 192.		(R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)에탄올	LCMS m/z = 531.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.31 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.45 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (brs, 1H), 3.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz 2H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 193.		(R)-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)디메틸포스핀옥사이드	LCMS m/z = 580.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 194.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-6-메톡시-1H-인다졸	LCMS m/z = 594.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.93 (brs, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.31 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89-3.86 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)
실시예 195.		명칭 (R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(2-(3-메틸-3-((메틸술포닐)-	LCMS m/z = 547.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10

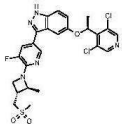
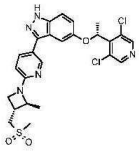
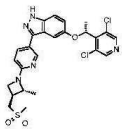
[1316]

		메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-5-일)-1H-인다졸	(dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H)
실시예 196.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 581.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.45 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)
실시예 197.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N,3-디메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 519.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.44 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.34-8.29 (m, 1H), 7.73 (dt, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H)
실시예 198.		(R)-1-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드	LCMS m/z = 603(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 1.91-

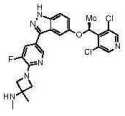
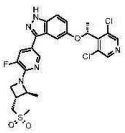
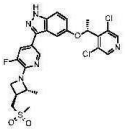
[1317]

			1.75 (m, 7H), 1.42 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H)
실시예 199.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 564.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)
실시예 200.		(S)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 564.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)
실시예 201.		1-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N,N,3-트리메틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 515.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.41 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.8, 13.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.18 - 6.12 (m, 1H), 4.50 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.04 (br s, 2H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H)

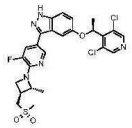
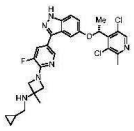
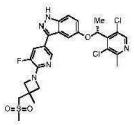
[1318]

실시예 202.		5-((S)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-((2S,3R)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 564.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.41 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 203.		5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(6-((2S,3R)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 546.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 204.		5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(6-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 546.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 1H),

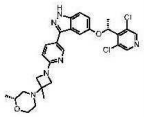
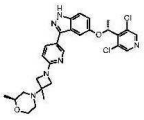
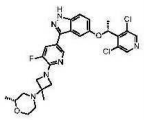
[1319]

			1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 205.		1-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N,3-디메틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 501.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (br s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.8, 13.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 2H), 2.33 (br d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H)
실시예 206.		5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-((2S,3R)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 564.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 207.		5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 564.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.88-2.83

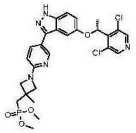
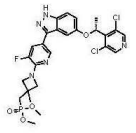
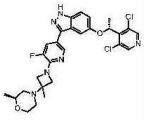
[1320]

			(m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 208.		5-((S)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 564.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 209.		N-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 555.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 1.8, 13.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.11 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.99 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.29 (br s, 1H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.89 - 0.81 (m, 1H), 0.43 - 0.38 (m, 2H), 0.15 - 0.11 (m, 2H)
실시예 210.		5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-3-[5-플루오로-6-[3-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]-1H-인다졸	LCMS m/z = 578.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 1.8, 13.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.21 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H),

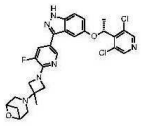
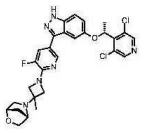
[1321]

			3.03 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)
실시예 211.		(R)-4-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-메틸모르폴린	LCMS m/z = 555.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 3H), 3.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.94 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 212.		(S)-4-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-메틸모르폴린	LCMS m/z = 555.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.91 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 213.		(R)-4-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-	LCMS m/z = 571.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 12.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H),

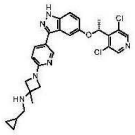
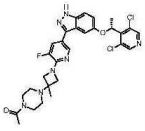
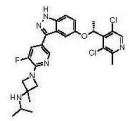
[1322]

		일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-메틸모르폴린	7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.93 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 214.		(R)-디메틸((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)포스포네이트	LCMS m/z = 576.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.31-2.26 (d, J = 18.0 Hz, 2 H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H)
실시예 215.		(R)-디메틸((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)메틸)포스포네이트	LCMS m/z = 594.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 6.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.31-2.27 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H)
실시예 216.		(S)-4-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-	LCMS m/z = 571.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37-8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz,

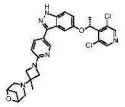
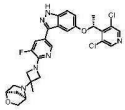
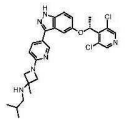
[1323]

		플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-메틸모르폴린	1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.22 (td, J = 11.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 1.91 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 217.		3-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄	LCMS m/z = 569.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 3H), 2.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H)
실시예 218.		(1S,4S)-5-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄	LCMS m/z = 569.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.59-3.55

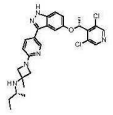
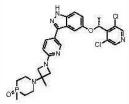
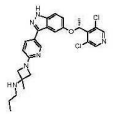
[1324]

			(m, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.78-1.73 (m, 4H), 1.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H)
실시예 219.		(R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 523.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.89-0.81 (m, 1H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.15-0.12 (m, 2H)
실시예 220.		1-[4-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-메틸-아제티딘-3-일]피페라진-1-일]에타논	LCMS m/z = 598(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 3H), 3.83 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (br s, 3H), 2.41 (br s, 2H), 2.35 (br s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H)
실시예 221.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-N-이소프로필-3-메틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 543.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 1.7, 13.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 4H), 3.02 - 2.88

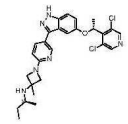
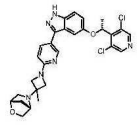
[1325]

			(m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 6H)
실시예 222.		3-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄	LCMS m/z = 551.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.89-2.83 (m, 3H), 2.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H)
실시예 223.		(1R,4R)-5-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄	LCMS m/z = 569.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.59-3.56 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.77-1.73 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H)
실시예 224.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-N-이소부틸-	LCMS m/z = 525.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

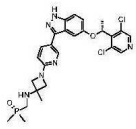
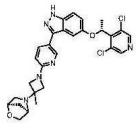
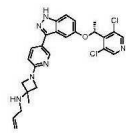
[1326]

		3-메틸아제티딘-3-아민	6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 225.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-N-[(1R)-1-메틸프로필]아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 525(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.20 (br s, 1H), 10.10 - 10.00 (m, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.02 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.28 (br d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.30 (br s, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 7H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
실시예 226.		(R)-1-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드	LCMS m/z = 585.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (q, J = 6.8 Hz , 1H), 3.77-3.73 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 4H),1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H),1.42 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H)
실시예 227.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-N-	LCMS m/z = 511(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.89 (br s, 2H), 8.59 (s, 2H), 8.44 - 8.41 (m, 1H), 8.20 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0

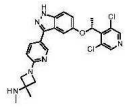
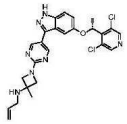
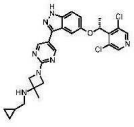
[1327]

		프로필-아제티딘-3-아민	Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.92 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (br d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.18 (br d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
실시예 228.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-3-메틸-N-[(1S)-1-메틸프로필]아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 527.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.65 - 12.93 (m, 1H), 9.97 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.96 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.24 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.31 (br s, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 6H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
실시예 229.		(1S,4S)-5-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄	LCMS m/z = 551.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 4H),

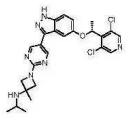
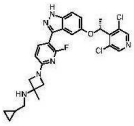
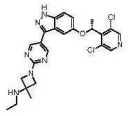
[1328]

			1.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H)
실시예 230.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N-(디메틸포스포릴-메틸)-3-메틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 589(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.84 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)
실시예 231.		(1R,4R)-5-(1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄	LCMS m/z = 551.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 4H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.51 (s, 3H)
실시예 232.		(R)-N-알릴-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 509.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.96-5.85 (m, 1H), 5.24-5.19

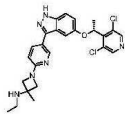
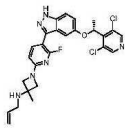
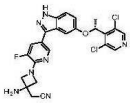
[1329]

			(m, 1H), 5.06 (dd, J = 10.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H)
실시예 233.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-N,3-디메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 483.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H)
실시예 234.		(R)-N-알릴-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 510.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.86-5.60 (m, 1H), 5.21 (dd, J = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 235.		(R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-	LCMS m/z = 524.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (brs, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.85-3.83

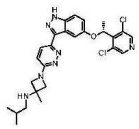
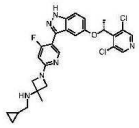
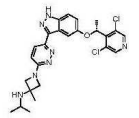
[1330]

		3-메틸아제티딘-3-아민	(m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43(s, 3H), 0.92-0.84 (m, 1H), 0.45-0.42 (m, 2H), 0.18-0.16 (m, 2H)
실시예 236.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 512.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.75(s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.01-2.87 (m, 1H)), 1.76 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
실시예 237.		(R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-6-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 541.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.03 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 2H), 0.16-0.12 (m, 2H)
실시예 238.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-N-에틸-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 498.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 8.4Hz, 2H), 3.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.58-2.55 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

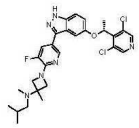
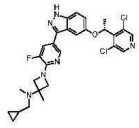
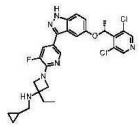
[1331]

실시예 239.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-피리딜]-N-에틸-3-메틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 497.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.35 (br s, 1H), 10.03 (br s, 2H), 8.60 (s, 2H), 8.40 (br s, 1H), 8.26 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.13 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (br d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.21 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.03 (br s, 2H), 1.77 (br d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.28 (br t, J = 6.7 Hz, 3H)
실시예 240.		(R)-N-알릴-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-6-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 527.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ) 8.58 (s, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.03 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.94-5.85 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 17.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 241.		(R)-2-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	LCMS m/z = 512.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

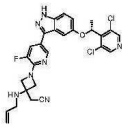
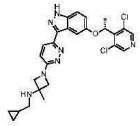
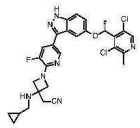
[1332]

실시예 242.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-N-이소부틸-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 526.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 243.		(R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-4-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 541.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.29 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 2H), 0.16-0.12 (m, 2H)
실시예 244.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-N-이소프로필-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 512.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

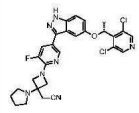
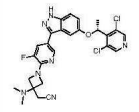
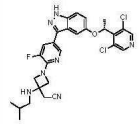
[1333]

실시예 245.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N-이소부틸-N,3-디메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 557.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
실시예 246.		(R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N,3-디메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 555.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.85-0.78 (m, 1H), 0.48-0.46 (m, 2H), 0.13-0.08 (m, 2H)
실시예 247.		N-(시클로프로필메틸)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에록시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-에틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 555.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.20 (br s, 1H), 9.76 (br s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.7, 13.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.41 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.15 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 1.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 4H), 0.64 -

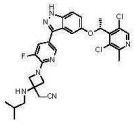
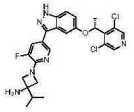
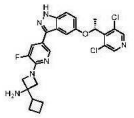
[1334]

			0.56 (m, 2H), 0.42 (q, J = 4.7 Hz, 2H)
실시예 248.		2-[3-(알릴아미노)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]아세토니트릴	LCMS m/z = 552(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.7, 13.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.98 - 5.84 (m, 1H), 5.26 (dd, J = 1.7, 17.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 1.6, 10.3 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.77 (br t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H)
실시예 249.		(R)-N-(시클로프로필메틸)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 524.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 0.88-0.87 (m, 1H), 0.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.14 (d, J = 4.0 Hz, 2H)
실시예 250.		2-[3-(시클로프로필메틸-아미노)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]아제티딘-3-일]아세토니트릴	LCMS m/z = 580(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (br s, 1H), 10.30 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 1.5, 13.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.12 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.57 (br d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.58 (s,

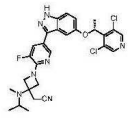
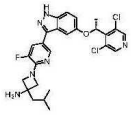
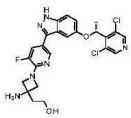
[1335]

			3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 0.66 - 0.56 (m, 2H), 0.50 - 0.40 (m, 2H)
실시예 251.		(R)-2-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	LCMS m/z = 566.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.73(dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J =6.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.72-2.65 (m, 4H), 1.77-1.75 (m, 7H)
실시예 252.		(R)-2-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(디메틸아미노)아제티딘-3-일)아세토니트릴	LCMS m/z = 540.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 4H), 3.08 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 253.		(R)-2-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(이소부틸아미노)아제티딘-3-일)아세토니트릴 디히드로클로라이드	LCMS m/z = 568.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (br s, 1H), 10.01 (br s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.83 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.56 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.23 (br d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.89 (br s, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

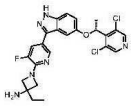
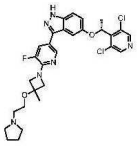
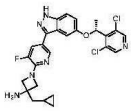
[1336]

실시예 254.		(R)-2-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로-2-메틸피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(이소부틸아미노)아제티딘-3-일)아세토니트릴	LCMS m/z = 582.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.11 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 5H), 3.11 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (br s, 2H), 1.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.61 (quind, J = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
실시예 255.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-이소프로필아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 515.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.2 Hz, 6H)
실시예 256.		(R)-3-시클로부틸-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 527.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.2 Hz, 1H)), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

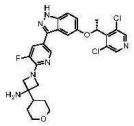
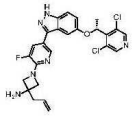
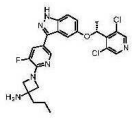
[1337]

실시예 257.		(R)-2-(1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(이소프로필(메틸)아미노)아제티딘-3-일)아세토니트릴	LCMS m/z = 568.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 258.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-이소부틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 529.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 12.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
실시예 259.		(R)-2-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)에탄올	LCMS m/z = 517.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

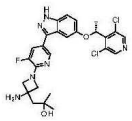
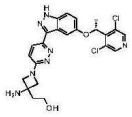
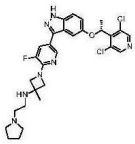
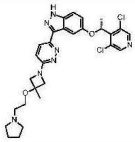
[1338]

실시예 260.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-에틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 501.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (br s, 3H), 8.57 (s, 2H), 8.41 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (dt, J = 1.6, 7.2 Hz, 4H)
실시예 261.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(5-플루오로-6-(3-메틸-3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸	LCMS m/z = 585.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 13.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.28-3.01 (m, 6H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H)
실시예 262.		(R)-3-(시클로프로필메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 527.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.88-0.84 (m, 1H),

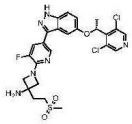
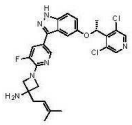
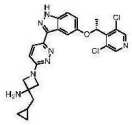
[1339]

			0.47-0.45 (m, 2H), 0.16-0.14 (m, 2H)
실시예 263.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 557.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.33-3.26 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H)
실시예 264.		(R)-3-알릴-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 513.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J= 6.8 Hz,1H), 6.01-5.94 (m, 1H), 5.22-5.14 (m, 2H), 4.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 265.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-프로필아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 515.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 13.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

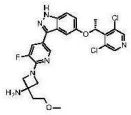
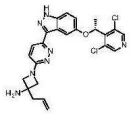
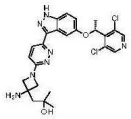
[1340]

실시예 266.		(R)-1-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)-2-메틸프로판-2-올	LCMS m/z = 545.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (brs, 1H), 4.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H)
실시예 267.		(R)-2-(3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-일)에탄올	LCMS m/z = 500.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 268.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 584.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.54-2.53 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.69-1.67 (m, 4H), 1.43 (s, 3H)
실시예 269.		(R)-5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-3-(6-(3-메틸-3-(2-	LCMS m/z = 568.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.20 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J =

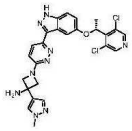
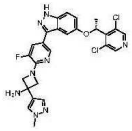
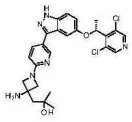
[1341]

		(피롤리딘-1-일)에록시)아제티딘-1-일)피리다진-3-일)-1H-인다졸	2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.69-1.64 (m, 4H), 1.55 (s, 3H)
실시예 270.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 579.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.25 (brs, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 271.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 541.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)
실시예 272.		(R)-3-(시클로프로필메틸)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-	LCMS m/z = 510.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8

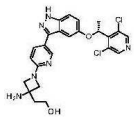
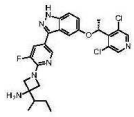
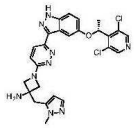
[1342]

		인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-아민	Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.04 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.14-0.10 (m, 2H)
실시예 273.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 531.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 274.		(R)-3-알릴-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 496.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.03-5.92 (m, 1H), 5.23 (dd, J =17.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 10.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 275.		(R)-1-(3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-	LCMS m/z = 528.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2

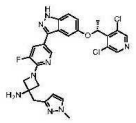
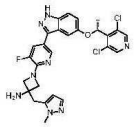
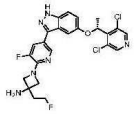
[1343]

		일)피리다진-3-일)아제티딘-3-일)-2-메틸프로판-2-올	Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H)
실시예 276.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 536.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.20 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 277.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 553.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.40 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 278.		(R)-1-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)아제티딘-3-일)-2-메틸프로판-2-올	LCMS m/z = 527.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (brs, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.03 (d, J =

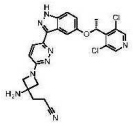
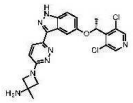
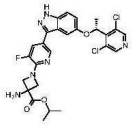
[1344]

			3.0 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H)
실시예 279.		(R)-2-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)아제티딘-3-일)에탄올	LCMS m/z = 499.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (brs, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (brs, 1H), 3.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 280.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-sec-부틸-아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 529.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (br s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 1.7, 13.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.18 - 1.08 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 6H)
실시예 281.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 550.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (q,

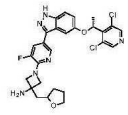
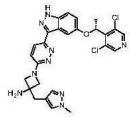
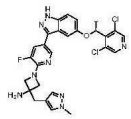
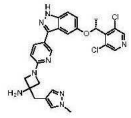
[1345]

			J = 6.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 282.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 567.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 283.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 567.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 284.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(2-플루오로에틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 519.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 47.2 Hz, 6.4 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 6.4 Hz, 2H),

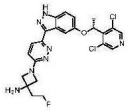
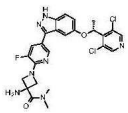
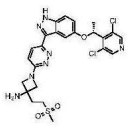
[1346]

			3.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.14 (dt, J = 24.4 Hz, 6.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 285.		(R)-3-(3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-일)프로판니트릴	LCMS m/z = 509.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J =8.4 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 286.		R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 470.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (brs, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.07 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H)
실시예 287.		(R)-이소프로필 3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복실레이트	LCMS m/z = 559.5(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.39-8.39 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 12.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

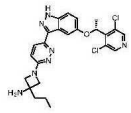
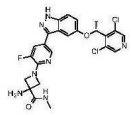
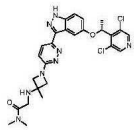
[1347]

실시예 288.		1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 557.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 3H), 3.90-3.76 (m, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.07-1.78 (m, 5H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.51-1.42 (m,1H)
실시예 289.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 550.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85-3.77 (m, 5H), 2.85 (s, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 290.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 567.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 291.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-((1-메틸-	LCMS m/z = 549.6(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=

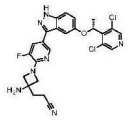
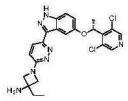
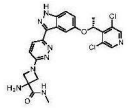
[1348]

		1H-피라졸-3-일)메틸)아제티딘-3-아민	2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 292.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(2-플루오로에틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 502.5(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 47.2 Hz, 6.4 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.02-2.73 (m, 2H), 2.14 (dt, J = 24.4 Hz, 6.0 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 293.		(R)-3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N,N-디메틸아제티딘-3-카르복스아미드	LCMS m/z = 544.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 294.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(2-	LCMS m/z = 562.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4

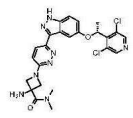
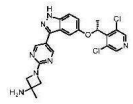
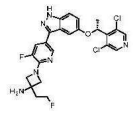
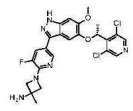
[1349]

		(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-아민	Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.32 (brs, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 295.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-프로필아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 498.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (brs, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.81(d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
실시예 296.		(R)-3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N-메틸아제티딘-3-카르복스아미드	LCMS m/z = 530.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (brs, 2H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 297.		R)-N-(1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드	LCMS m/z = 555.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.26 (s, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.07 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 8.4

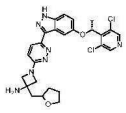
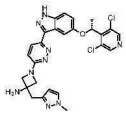
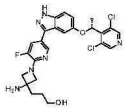
[1350]

			Hz, 2H), 4.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H)
실시예 298.		(R)-3-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)프로판니트릴	LCMS m/z = 526.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 299.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-에틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 484.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20 (brs, 2H), 1.78-1.70 (m, 5H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
실시예 300.		(R)-3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-N-메틸아제티딘-3-카르복스아미드	LCMS m/z = 513.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.99-7.95 (m, 3H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.78 (brs, 2H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

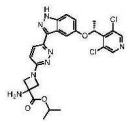
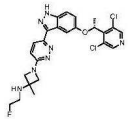
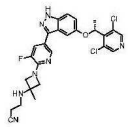
[1351]

실시예 301.		(R)-3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-N,N-디메틸아제티딘-3-카르복스아미드	LCMS m/z = 527.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 8.4 Hz, 3.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 302.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 500.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 (brs, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 7H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H)
실시예 303.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-N-(2-플루오로에틸)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 533.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.47 (dt, J = 47.2 Hz, 5.6 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.85 (dt, J = 26.4 Hz, 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H)
실시예 304.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 517.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.30 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 4H),

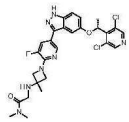
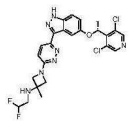
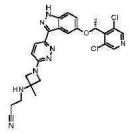
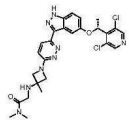
[1352]

			3.85 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H)
실시예 305.		1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 540.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.82 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 5H), 1.53-1.44 (m, 1H)
실시예 306.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 550.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 307.		(R)-3-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)프로판-1-올	LCMS m/z = 531.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.73-1.72 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H)

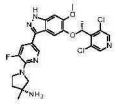
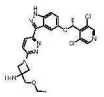
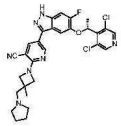
[1353]

실시예 308.		(R)-이소프로필 3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복실레이트	LCMS m/z = 542.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.22 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J =6.4 Hz, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 309.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-N-(2-플루오로에틸)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 516.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.21 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.73-4.47 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.17-3.03 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H)
실시예 310.		(R)-3-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판니트릴	LCMS m/z = 540.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H)

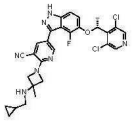
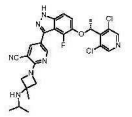
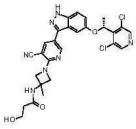
[1354]

실시예 311.		(R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드	LCMS m/z = 572.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H)
실시예 312.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-N-(2,2-디플루오로에틸)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 534.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.15-5.85 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 15.6 Hz, 2H), 2.81 (brs, 1H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H)
실시예 313.		(R)-3-((1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)프로판니트릴	LCMS m/z = 523.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H)
실시예 314.		(R)-2-((1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-	LCMS m/z = 555.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J =

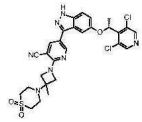
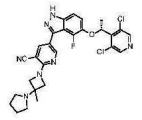
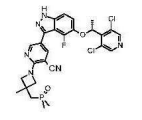
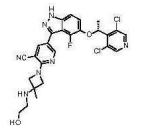
[1355]

		일)피리다진-3-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드	8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.47(s, 3H)
실시예 315.		(R)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 531.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.87 (brs, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 14.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H),1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H)
실시예 316.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(에톡시메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 514.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.61-3.52 (m, 4H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
실시예 317.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 580.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (brs, 1H), 8.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.78-2.52 (m,

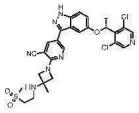
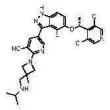
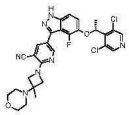
[1356]

			6H), 1.82 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.39 (s, 3H)
실시예 318.		(R)-2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 566.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.92-0.81 (m, 1H), 0.46-0.42 (m, 2H), 0.20-0.13 (m, 2H)
실시예 319.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소프로필아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 554.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.19-4.02 (m, 4H), 3.10-2.90 (m, 1H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.11-0.93 (m, 6H)
실시예 320.		(R)-1-(3-시아노-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-N-(2-히드록시에틸)-3-메틸아제티딘-3-카르복스아미드	LCMS m/z = 566.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H)

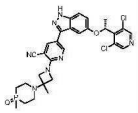
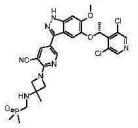
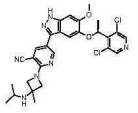
[1357]

실시예 321.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 612.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.18-3.10 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 4H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H)
실시예 322.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 566.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.51 (s, 1H), 8.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.67-2.65 (m, 4H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.45 (s, 3H)
실시예 323.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((디메틸포스포릴)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 587.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.49 (brs, 1H), 8.69 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 324.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-	LCMS m/z = 556.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.50 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J =

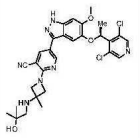
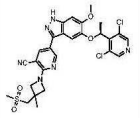
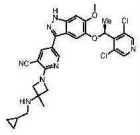
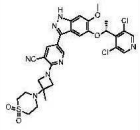
[1358]

		((2-히드록시에틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴	8.0 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.46 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 325.		5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-2-[3-메틸-3-(2-메틸술포닐에틸아미노)아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	LCMS m/z = 600.0(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (br s, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H)
실시예 326.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((이소프로필아미노)메틸)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 568.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.49 (brs, 1H), 8.67 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.19 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.74-2.66 (m, 3H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
실시예 327.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-모르폴리노아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 582.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.50 (s, 1H), 8.69 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.60 (s, 2H), 8.23-8.22 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.60 (t, J = 4.0 Hz, 4H),

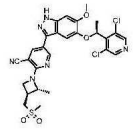
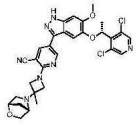
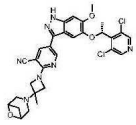
[1359]

			2.49 (t, J = 2.0 Hz, 4H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H)
실시예 328.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-(4-메틸-4-옥시도-1,4-아자포스피난-1-일)아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 610.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 7H), 1.45 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H)
실시예 329.		5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(디메틸포스포릴메틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	LCMS m/z = 614.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (br s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.03 - 5.96 (m, 1H), 4.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)
실시예 330.		(S)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소프로필아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 566.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.01-2.93 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

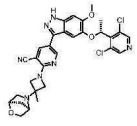
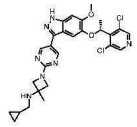
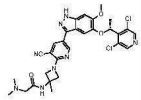
[1360]

실시예 331.		(S)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 596.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.12 (s, 6H)
실시예 332.		(S)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 601.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.02 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)
실시예 333.		(S)-2-(3-((시클로프로필메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 578.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.89-0.85 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.17-0.15 (m, 2H)
실시예 334.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(1,1-디옥시도티오-모르폴리노)-3-	LCMS m/z = 642.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (brs, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.03 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.05 (d,

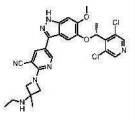
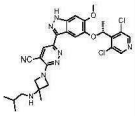
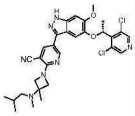
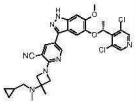
[1361]

		메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴	J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.89-2.79 (m, 4H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H)
실시예 335.		5-(5-((S)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 601.5(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.02 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.45(m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 336.		-(3-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 606.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.59-3.55 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 4H), 1.66 (d, J = 10.8Hz, 1H), 1.52 (s, 3H)
실시예 337.		2-(3-(6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 606.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.87-2.84 (m,

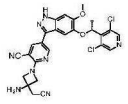
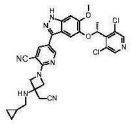
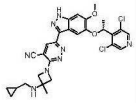
[1362]

			3H), 2.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H)
실시예 338.		2-(3-((1R,4R)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 606.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.59-3.55 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.77-1.74 (m, 4H), 1.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H)
실시예 339.		(R)-N-(시클로프로필-메틸)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 540.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.86-0.84 (m, 1H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.16-0.12 (m, 2H)
실시예 340.		(R)-N-(1-(3-시아노-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)-2-(디메틸아미노)-아세트아미드	LCMS m/z = 609.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.01 (q, J = 3.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H)

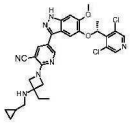
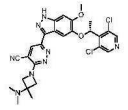
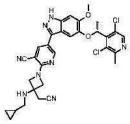
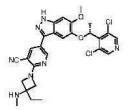
[1363]

실시예 341.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(에틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴 HCl	LCMS m/z = 552.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.07 (s, 1H), 9.75 (br s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (br d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.25 (br d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.03 (br s, 2H), 1.76 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.27 (br t, J = 6.9 Hz, 3H
실시예 342.		(R)-6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(3-(이소부틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)피리다진-4-카르보니트릴	LCMS m/z = 531.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.91 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 343.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-(이소부틸(메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 594.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 344.		(R)-2-(3-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-	LCMS m/z = 592.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59(s, 2H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.03 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.98 (d,

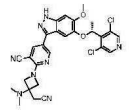
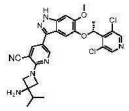
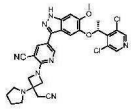
[1364]

		메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.87-0.78 (m, 1H), 0.51-0.43 (m, 2H), 0.16-0.08 (m, 2H)
실시예 345.		2-[3-아미노-3-(시아노메틸)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	LCMS m/z = 549.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.05 (br s, 1H), 9.22 (br s, 3H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
실시예 346.		(R)-2-(3-(시아노메틸)-3-((시클로프로필메틸)-아미노)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 603.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.94 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34-4.32 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.61-0.58 (m, 2H), 0.24-0.22 (m, 2H)
실시예 347.		(R)-3-(3-((시클로프로필-메틸)아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)-6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리다진-4-카르보니트릴	LCMS m/z = 579.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.91 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.93-0.83 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.17-0.14 (m, 2H)

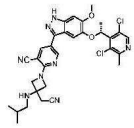
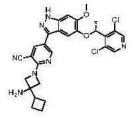
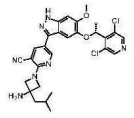
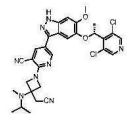
[1365]

실시예 348.		2-[3-(시클로프로필메틸아미노)-3-에틸-아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴 HCl	LCMS m/z = 592.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.08 (br s, 1H), 9.84 (br s, 2H), 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.00 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18 - 1.10 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.65 - 0.55 (m, 2H), 0.47 - 0.39 (m, 2H)
실시예 349.		(R)-6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(3-(디메틸아미노)-3-메틸아제티딘-1-일)피리다진-4-카르보니트릴	LCMS m/z = 553.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.92 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H)
실시예 350.		(R)-2-(3-(시아노메틸)-3-((시클로프로필-메틸)아미노)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로-2-메틸피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 717.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 9.0 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.69 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 1H), 0.46 - 0.40 (m, 2H), 0.20 - 0.14 (m, 2H)
실시예 351.		(R)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-(3-에틸-3-	LCMS m/z = 552(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.05 (br s, 1H), 9.72 (br d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.18 - 8.16 (m, 1H),

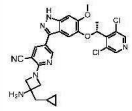
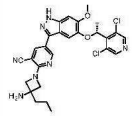
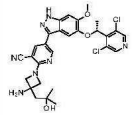
[1366]

		(메틸아미노)아제티딘-1-일)니코티노니트릴 디 HCl	7.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.60 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 2.00 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
실시예 352.		(R)-2-(3-(시아노메틸)-3-(디메틸아미노)-아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 577.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 353.		(R)-2-(3-아미노-3-이소프로필아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 552.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
실시예 354.		(R)-2-(3-(시아노메틸)-3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 603.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J =6.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.79-2.69 (m, 4H), 1.77-1.75 (m, 7H)

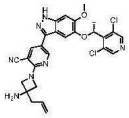
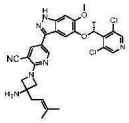
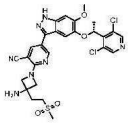
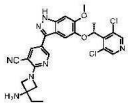
[1367]

실시예 355.		5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-2-메틸-4-피리딜)에록시]-6-메록시-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(이소부틸아미노)-3-메틸-아제티딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	LCMS m/z = 594.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.87 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.92 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.03 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.15 (br s, 1H), 1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.52 (quind, J = 6.5, 13.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
실시예 356.		(R)-2-(3-아미노-3-시클로부틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-6-메록시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 564.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.67-2.63 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 6H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 357.		(R)-2-(3-아미노-3-이소부틸아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-6-메록시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 566.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J =6.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
실시예 358.		(R)-2-(3-(시아노메틸)-3-(이소프로필(메틸)-아미노)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-	LCMS m/z = 605.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.03 (q, J = 6.4 Hz, 1H),

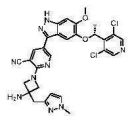
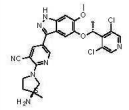
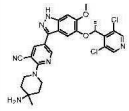
[1368]

		일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	4.27-4.19 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 359.		R)-2-(3-아미노-3-(시클로프로필메틸)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 564.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (brs, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.50-0.45 (m, 2H), 0.18-0.14 (m, 2H)
실시예 360.		(R)-2-(3-아미노-3-프로필아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 552.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
실시예 361.		(R)-2-(3-아미노-3-(2-히드록시-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 582.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (brs, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H)

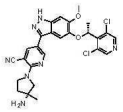
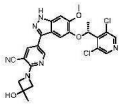
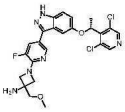
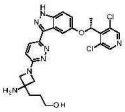
[1369]

실시예 362.		(R)-2-(3-알릴-3-아미노아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 550.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.02-5.92 (m, 2H), 5.22-5.14 (m, 2H), 4.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 363.		(R)-2-(3-아미노-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 578.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (brs, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)
실시예 364.		(R)-2-(3-아미노-3-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 616.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (brs, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.42 (brs, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 365.		2-(3-아미노-3-에틸-아제티딘-1-일)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-	LCMS m/z = 538(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (br s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H),

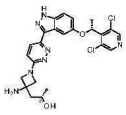
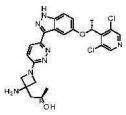
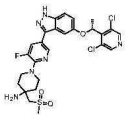
[1370]

		3-일]피리딘-3-카르보니트릴	4.11 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.97 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.21 (br s, 2H), 1.76 (br d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.70 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.94 (br t, J = 7.3 Hz, 3H)
실시예 366.		(R)-2-(3-아미노-3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 604.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 2H)), 8.04 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.95 (s, 2H) , 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 367.		2-((S)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 538.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (brs, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.03 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 368.		(R)-2-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 552.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.16 (s, 3H)

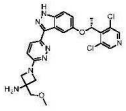
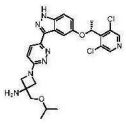
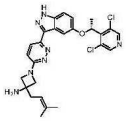
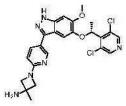
[1371]

실시예 369.		2-((R)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 538.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (brs, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)
실시예 370.		5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]-2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)피리딘-3-카르보니트릴	LCMS m/z = 538.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ
실시예 371.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(메톡시메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 517(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (br s, 3H), 8.57 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.5, 13.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.27 (m, 2H), 4.22 - 4.20 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H)
실시예 372.		(R)-3-(3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-일)프로판-1-올	LCMS m/z = 514.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 7.6 Hz,

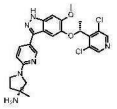
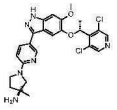
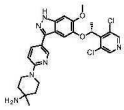
[1372]

			2H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.78-1.74 (m, 5H), 1.62-1.55 (m, 2H)
실시예 373.		(S)-1-(3-아미노-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올	LCMS m/z = 514.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.79-1.76 (m, 5H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 374.		(R)-1-(3-아미노-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올	LCMS m/z = 514.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87 (brs, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 5H), 1.14 (d, J = 7.6 Hz, 3H)
실시예 375.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-4-아민	LCMS m/z = 593.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 16 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.73-1.70 (m, 2H)

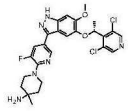
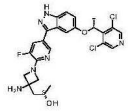
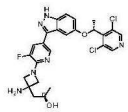
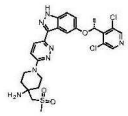
[1373]

실시예 376.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(메톡시메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 500.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97- 7.94 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.01 (brs, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 377.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(이소프로폭시메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 528.5(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
실시예 378.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 524.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.96 -7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 7.0 Hz,1H), 3.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)
실시예 379.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-	LCMS m/z = 499.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77

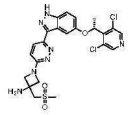
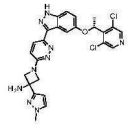
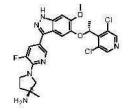
[1374]

		3-일)피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	(dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H)
실시예 380.		(R)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 513.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.75 (brs, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.47 (m, 4H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H)
실시예 381.		(S)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-3-메틸-피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 513.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (brs, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 2H), 1.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H)
실시예 382.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-아민	LCMS m/z = 527.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 1.76 (d,

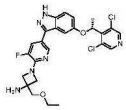
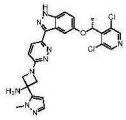
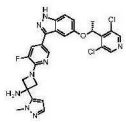
[1375]

			J = 6.4 Hz, 3H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.09 (s, 3H)
실시예 383.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-아민	LCMS m/z = 545.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (brs, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 14.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61-3.46 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.10 (s, 3H)
실시예 384.		(S)-1-(3-아미노-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올	LCMS m/z = 531.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.79-1.75 (m, 5H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 385.		(R)-1-(3-아미노-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올	LCMS m/z = 531.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.79-1.75 (m, 5H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
실시예 386.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-	LCMS m/z = 576.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.48 (d, J =

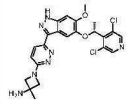
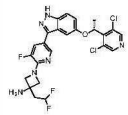
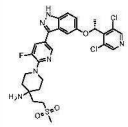
[1376]

		일)피리다진-3-일)-4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-4-아민	8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.59 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.98 (brs, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.72-1.68 (m, 2H).
실시예 387.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 543.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.13 (s, 3 H), 2.82 (brs, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 388.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 536.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 389.		(S)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-	LCMS m/z = 531.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.87 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 14.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82-

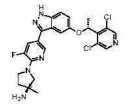
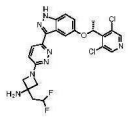
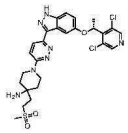
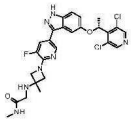
[1377]

		일)-3-메틸피롤리딘-3-아민	3.76 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 1.87 (brs, 2H), 1.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H)
실시예 390.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(에톡시메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 531.1(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (br s, 3H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 1.4, 13.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.32 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.22 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
실시예 391.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 536.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.21 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 392.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 553.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz,

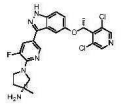
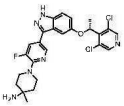
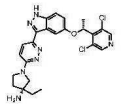
[1378]

			1H), 4.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.74 (brs, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 393.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 500.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.91 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 5H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H)
실시예 394.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(2,2-디플루오로에틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 537.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 12.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.44-6.12 (m, 2H), 4.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 395.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-아민	LCMS m/z = 607.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.23 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 5H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H)

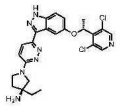
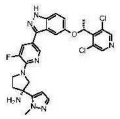
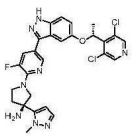
[1379]

실시예 396.		(S)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 501.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.07 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 1.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)
실시예 397.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(2,2-디플루오로에틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 520.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.29 (tt, J = 56.8 Hz, 4.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.43-2.30 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H)
실시예 398.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-아민	LCMS m/z = 590.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (brs, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.80-1.76 (m, 5H), 1.60-1.49 (m, 4H)
실시예 399.		(R)-2-((1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-	LCMS m/z = 558.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.71

[1380]

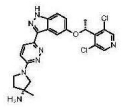
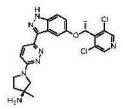
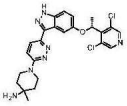
		플루오로피리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)-N-메틸아세트아미드	(dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.64 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)
실시예 400.		(R)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 501.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.08 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H)
실시예 401.		플루오로피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-아민	LCMS m/z = 515.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62-3.47 (m, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)
실시예 402.		(R)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-에틸피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 498.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (brs, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H),

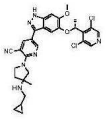
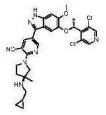
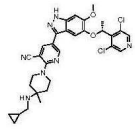
[1381]

			6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
실시예 403.		(S)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-에틸피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 498.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (brs, 1H), 8.56 d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.77 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
실시예 404.		(R)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 567.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.10 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 14.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 4H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 405.		(S)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(1-메틸-1H-	LCMS m/z = 567.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.08 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 14.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H),

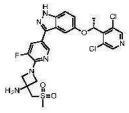
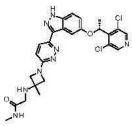
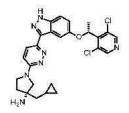
[1382]

[1383]

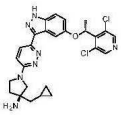
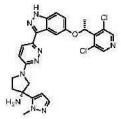
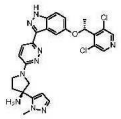
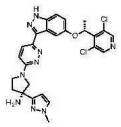
		피라졸-5-일)피롤리딘-3-아민	7.22-7.21 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.18-6.12 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.99-3.87 (m, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 406.		(R)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 484.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H)
실시예 407.		(S)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 484.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.21 (brs, 2H), 1.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H)
실시예 408.		(R)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 501.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.08 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.58-3.55 (m,

			1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H)
실시예 409.		2-((R)-3-((시클로프로필메틸)-아미노)-3-메틸피롤리딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-6-메록시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 592.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91-3.73 (m, 6H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.43-0.41 (m, 2H), 0.15-0.14 (m, 2H)
실시예 410.		2-((S)-3-((시클로프로필메틸)-아미노)-3-메틸피롤리딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-6-메록시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 592.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.89-0.86 (m, 1H), 0.43-0.41 (m, 2H), 0.20-0.10 (m, 2H)
실시예 411.		(R)-2-(4-((시클로프로필메틸)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에록시)-6-메록시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 606.5(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.11 (s, 3H),

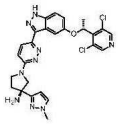
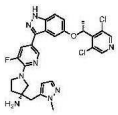
[1384]

			0.94-0.83 (m, 1H), 0.44-0.41 (m, 2H), 0.19-0.11 (m, 2H)
실시예 412.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 565(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (br s, 3H), 8.57 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 1.7, 13.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.52 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.37 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H)
실시예 413.		(R)-2-((1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-메틸아제티딘-3-일)아미노)-N-메틸아세트아미드	LCMS m/z = 541.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.23 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.17 (brs, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H)
실시예 414.		(R)-3-(시클로프로필-메틸)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 524.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.68-3.54 (m, 4H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 0.93-0.83 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.17-0.15 (m, 2H)

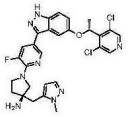
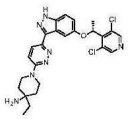
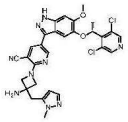
[1385]

실시예 415.		(S)-3-(시클로프로필-메틸)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 524.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.59-1.50 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 1H), 0.52-0.48 (m, 2H), 0.15-0.12 (m, 2H)
실시예 416.		(R)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 550.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.15 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.09 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 417.		(S)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 550.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.15 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.09 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 1.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 418.		(R)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-	LCMS m/z = 550.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz,

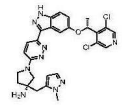
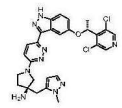
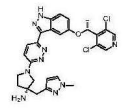
[1386]

		3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-3-아민	1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.73 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 419.		(S)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 550.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 3H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 420.		(S)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 581.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.07 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H),1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

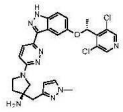
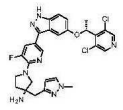
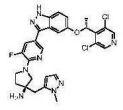
[1387]

실시예 421.		(R)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 581.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.08 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 14.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 422.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-4-에틸피페리딘-4-아민	LCMS m/z = 512.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (brs, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.59-1.42 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
실시예 423.		(R)-2-(3-아미노-3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 604.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

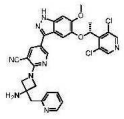
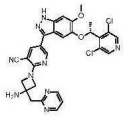
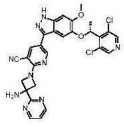
[1388]

실시예 424.		(S)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 564.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 425.		(R)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 564.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.11 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 426.		(S)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-3-	LCMS m/z = 564.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.11 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8

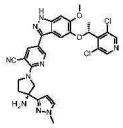
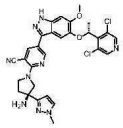
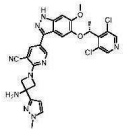
[1389]

		일)메틸)피롤리딘-3-아민	Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J =2.0 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H),1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 427.		(R)-1-(6-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 5641.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66-3.54 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H),1.77 (d, J =6.8 Hz, 3H)
실시예 428.		(S)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피롤리딘-3-아민	LCMS m/z = 581.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ13.07 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H),7.67 (dd, J = 14.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.16-6.11 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.52 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
실시예 429.		(R)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-	LCMS m/z = 581.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.08 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8

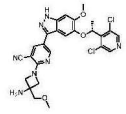
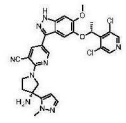
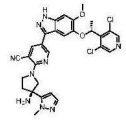
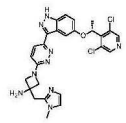
[1390]

		플루오로피리딘-2-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피롤리딘-3-아민	Hz, 2H), 8.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J =8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.16-6.12 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.56 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 430.		(R)-2-(3-아미노-3-(피리딘-2-일메틸)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 601.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.54-8.50 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 5.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.86 (brs, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 431.		(R)-2-(3-아미노-3-(피리미딘-2-일메틸)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 602.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.67 (brs, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 432.		(R)-2-(3-아미노-3-(피리미딘-2-일)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-	LCMS m/z = 588.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 5.2 Hz,

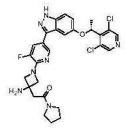
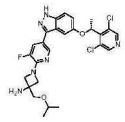
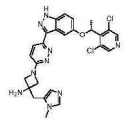
[1391]

		메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 433.		2-((R)-3-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 604.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H) , 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 434.		2-((S)-3-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 604.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H) , 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 435.		(R)-2-(3-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-일)-5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 590.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

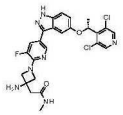
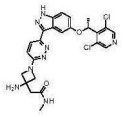
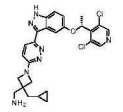
[1392]

실시예 436.		2-[3-아미노-3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일]-5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일]피리딘-3-카르보니트릴	LCMS m/z = 554.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (br s, 2H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
실시예 437.		2-((R)-3-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피롤리딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 604.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.01 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 6H), 3.90-3.86 (m, 4H), 2.43-2.32 (m, 2H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 438.		2-((S)-3-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피롤리딘-1-일)-5-(5-((R)-1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)니코티노니트릴	LCMS m/z = 604.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.01 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.13-4.01 (m, 6H), 3.90-3.84 (m, 4H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 439.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 550.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.08 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H),

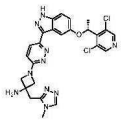
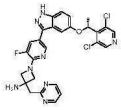
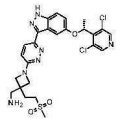
[1393]

			3.11 (s, 2H), 2.77 (brs, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 440.		(R)-2-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일) 아제티딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일) 에타논	LCMS m/z = 584.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.83 (s, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 441.		1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-디클로로-4-피리딜)에톡시]-1H-인다졸-3-일]-3-플루오로-2-피리딜]-3-(이소프로폭시메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 545.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.09 (br s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.8, 13.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 2H), 3.84 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6H)
실시예 442.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 550.3(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz,

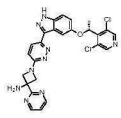
[1394]

			2H), 3.62 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
실시예 443.		(R)-2-(3-아미노-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)아제티딘-3-일)-N-메틸아세트아미드	LCMS m/z = 544.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.58 (m, 5H), 1.76 (d, J = 7.6 Hz, 3H)
실시예 444.		(R)-2-(3-아미노-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-일)-N-메틸아세트아미드	LCMS m/z = 527.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.04 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.87 (brs, 2H), 2.62-2.60 (m, 5H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
실시예 445.		(R)-(3-(시클로프로필메틸)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)아제티딘-3-일)메탄아민	LCMS m/z = 524.2(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J =6.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.61(d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.75-0.71 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 2H), 0.16-0.12 (m, 2H)

[1395]

실시예 446.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 551.5(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H)), 3.20 (s, 2H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 447.		(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-(피리미딘-2-일메틸)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 564.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.32-6.05 (m, 3H), 4.34 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
실시예 448.		(R)-(1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-일)메탄아민	LCMS m/z = 576.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.22 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[1396]

실시예 449.		(R)-1-(6-(5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피리다진-3-일)-3-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-아민	LCMS m/z = 534.4(M+H); 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.20 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.46 (brs,2H), 4.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[1397]

[1398] **키나제 검정**

[1399] 키나제 태그가 붙은 T7 파지 균주는 BL21 균주로부터 유래된 E. coli 숙주에서 제조되었다. E. coli를 대수기(log-phase)로 성장시키고 T7 파지에 감염시키고 용해될 때까지 32℃에서 진탕하면서 인큐베이션하였다. 용해물을 원심분리하고 여과하여 세포 잔해물을 제거하였다. 스트렙타비딘 코팅된 자기 비드를 실온에서 30분 동안 비오티닐화 저분자 리간드로 처리하여 키나제 분석을 위한 친화성 수지를 생성하였다. 리간드화된 비드는 과량

의 비오틴으로 블로킹되었고 블로킹 완충액 SeaBlock(Pierce), 1% BSA, 0.05% 트윈 20, 1mM DTT로 세척되어 결합되지 않은 리간드를 제거하고 비특이적 결합을 감소시켰다. 1x 결합 완충액(20% SeaBlock, 0.17x PBS, 0.05% 트윈 20, 6mM DTT)에서 키나제, 리간드화된 친화성 비드 및 테스트 화합물을 결합하여 결합 반응을 조립하였다.

[1400] 테스트 화합물은 100% DMSO의 111X 스톡으로 제조되었다. Kds는 3개의 DMSO 대조군 포인트가 포함된 11-포인트 3-배(11-point 3-fold) 화합물 희석 시리즈를 사용하여 결정되었다. Kds 측정을 위한 모든 화합물은 100% DMSO에서 음향 전달(비접촉 분주)을 통해 분배된다. 이어서, DMSO의 최종 농도가 0.9%가 되도록 화합물을 검정에 직접 희석하였다. 모든 반응은 폴리프로필렌 384웰 플레이트에서 수행되었다. 각각의 최종 부피는 0.02ml였다. 검정 플레이트를 실온에서 진탕하면서

[1401] 1시간 동안 인큐베이션하고 친화성 비드를 세척 완충액(1x PBS, 0.05% 트윈 20)으로 세척하였다. 이어서, 비드를 용리 완충액(1x PBS, 0.05% 트윈 20, 0.5μM 비-비오티닐화 친화성 리간드)에 재현탁시키고 실온에서 진탕하면서 30분 동안 인큐베이션하였다. 용출액의 키나제 농도는 qPCR로 측정되었다.

[1402] 결합 상수(Kds)

[1403] 결합 상수는 힐 방정식을 사용하여 표준 용량-반응 곡선으로 계산되었다.

$$반응 = 배경 + \frac{신호 - 배경}{1 + (\frac{Kd^{힐\ 슬로프}}{용량^{힐\ 슬로프}})}$$

[1404]

[1405] 힐 슬로프(Hill Slope)는 -1로 설정되었다. Levenberg-Marquardt 알고리즘을 사용하여 비선형 최소 자승법을 사용하여 곡선을 피팅하였다.

[1406] [표 4]

[1407] A= 1-50nM

[1408] B= >50 ~ 300nM

[1409] C= >300 ~ 1000nM

[1410] D= >1000nM

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
1.	A	A	A	A	A
2.	B	B	A	A	A
3.	B	C	A	A	A
4.	B	B	A	A	A
5.	D	D	B	A	B
6.	B	A	A	A	A
7.	B	B	A	A	A
8.	A	A	A	A	A
9.	A	A	A	A	A
10.	A	A	A	A	A
11.	B	A	A	A	A
12.	A	A	A	A	A
13.	D	D	B	A	B
14.	A	A	A	A	A
15.	A	A	A	A	A
16.	A	A	A	A	A
17.	A	A	A	A	A
18.	B	B	A	A	A
19.	B	C	A	A	A
20.	A	A	A	A	A
21.	B	B	A	A	A
22.	B	B	A	A	A
23.	A	A	A	A	A
24.	A	A	A	A	A
25.	A	A	A	A	A
26.	A	A	A	A	A
27.	A	B	A	A	A
28.	A	A	A	A	A
29.	B	B	A	A	A
30.	A	A	A	A	A
31.	A	B	A	A	A
32.	A	B	A	A	A
33.	B	A	A	A	A
34.	B	B	A	A	A
35.	A	A	A	A	A
36.	B	B	A	A	A

[1411]

[1412]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
37.	A	A	A	A	A
38.	C	B	A	A	A
39.	B	B	A	A	A
40.	B	B	A	A	A
41.	A	A	A	A	A
42.	A	A	A	A	A
43.	A	A	A	A	A
44.	A	A	A	A	A
45.	B	B	A	A	A
46.	D	D	C	A	B
47.	A	A	A	A	A
48.	A	A	A	A	A
49.	A	A	A	A	A
50.	A	A	A	A	A
51.	A	A	A	A	A
52.	A	A	A	A	A
53.	A	A	A	A	A
54.	A	A	A	A	A
55.	A	A	A	A	A
56.	A	A	A	A	A
57.	A	A	A	A	A
58.	B	A	A	A	A
59.	A	A	A	A	A
60.	B	C	A	A	A
61.	A	A	A	A	A
62.	A	A	A	A	A
63.	A	A	A	A	A
64.	A	A	A	A	A
65.	B	A	A	A	A
66.	A	A	A	A	A
67.	A	A	A	A	A
68.	A	A	A	A	A
69.	A	A	A	A	A
70.	A	A	A	A	A
71.	A	A	A	A	A
72.	A	A	A	A	A

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
73.	A	A	A	A	A
74.	A	A	A	A	A
75.	C	B	A	B	A
76.	A	A	A	A	A
77.	A	A	A	A	A
78.	A	A	A	A	A
79.	A	A	A	A	A
80.	A	A	A	A	A
81.	A	A	A	A	A
82.	A	A	A	A	A
83.	A	A	A	A	A
84.	A	A	A	A	A
85.	A	A	A	A	A
86.	A	A	A	A	A
87.	A	B	A	A	A
88.	A	B	A	A	A
89.	A	A	A	A	A
90.	A	A	A	A	A
91.	A	A	A	A	A
92.	A	A	A	A	A
93.	A	A	A	A	A
94.	A	A	A	A	A
95.	A	A	A	A	A
96.	A	A	A	A	A
97.	A	A	A	A	A
98.	B	B	A	A	A
99.	A	A	A	A	A
100.	A	A	A	A	A
101.	A	A	A	A	A
102.	A	A	A	A	A
103.	A	A	A	A	A
104.	A	A	A	A	A
105.	A	A	A	A	A
106.	A	A	A	A	A
107.	A	A	A	A	A
108.	A	A	A	A	A

[1413]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
109.	A	A	A	A	A
110.	A	A	A	A	A
111.	A	A	A	A	A
112.	A	A	A	A	A
113.	A	A	A	A	A
114.	A	A	A	A	A
115.	A	A	A	A	A
116.	A	A	A	A	A
117.	A	A	A	A	A
118.	A	A	A	A	A
119.	A	A	A	A	A
120.	A	B	A	A	A
121.	A	A	A	A	A
122.	B	B	A	A	A
123.	B	A	A	A	A
124.	B	B	A	A	A
125.	A	A	A	A	A
126.	A	A	A	A	A
127.	A	A	A	A	A
128.	A	A	A	A	A
130.	A	A	A	A	A
132.	A	A	A	A	A
133.	A	B	A	A	A
134.	B	B	A	A	A
135.	B	A	A	A	A
136.	A	A	A	A	A
137.	B	B	A	A	A
138.	A	A	A	A	A
139.	A	A	A	A	A
140.	A	A	A	A	A
141.	A	A	A	A	A
142.	A	A	A	A	A
143.	A	A	A	A	A
144.	A	A	A	A	A
145.	A	A	A	A	A
146.	A	A	A	A	A

[1414]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
147.	A	A	A	A	A
148.	A	A	A	A	A
149.	A	A	A	A	A
150.	A		A		
151.	A		A		
152.	A	A	A	A	
153.	A	A	A	A	
154.	A	A	A	A	A
155.	A	A	A	A	A
156.	A	A	A	A	A
157.	A	A	A	A	A
158.	A	A	A	A	A
159.	A	A	A	A	A
160.	A	A	A	A	A
161.	A	A	A	A	A
162.	A	A	A	A	A
163.	A	A	A	A	A
164.	A	A	A	A	A
165.	A	A	A	A	A
166.	A	A	A	A	A
167.	A	A	A	A	A
168.	B	B	A	B	A
169.	C	D	B	B	A
170.	D	D	B	C	B
171.	A	A	A	A	A
172.	C	B	B	B	A
173.	C	C	B	C	A
174.	C	D	B	B	B
175.	D	D	B	B	B
176.	C	D	B	B	B
177.	B	C	A	B	A
178.	A	A	A	A	A
179.	A	A	A	A	A
180.	A	A	A	A	A
181.	A	A	A	A	A
182.	A	A	A	A	A

[1415]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
183.	C	D	B	B	B
184.	C	C	A	B	A
185.	C	C	B	B	B
186.	A	A	A	A	A
187.	D	C	B	C	B
188.	A	A	A	A	A
189.	A	A	A	A	A
190.	C	C	A	C	A
191.	C	C	B	C	A
192.	C	C	B	C	A
193.	A	A	A	A	A
194.	A	A	A	A	A
195.	A	A	A	A	A
196.	D	D	C	C	B
197.	C	D	B	B	A
198.	A	A	A	A	A
199.	A	A	A	A	A
200.	C	D	B	B	A
201.	C	C	B	C	C
202.	C	D	B	B	A
203.	A	A	A	A	A
204.	A	A	A	A	A
205.	B	C	B	B	A
206.	A	A	A	A	A
207.	A	A	A	A	A
208.	D	D	B	C	B
209.	A	A	A	A	A
210.	B	A	A	A	A
211.	A	A	A	A	A
212.	A	A	A	A	A
213.	A	A	A	A	A
214.	A	A	A	A	A
215.	A	A	A	A	A
216.	A	A	A	A	A
217.	A	A	A	A	A
218.	A	A	A	A	A

[1416]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
219.	A	A	A	A	A
220.	A	A	A	A	A
221.	A	A	A	A	A
222.	A	A	A	A	A
223.	A	A	A	A	A
224.	A	A	A	A	A
225.	A	A	A	A	A
226.	A	A	A	A	A
227.	A	A	A	A	A
228.	A	A	A	A	A
229.	A	A	A	A	A
230.	A	A	A	A	A
231.	A	A	A	A	A
232.	A	A	A	A	A
233.	A	A	A	A	A
234.	A	A	A	A	A
235.	A	A	A	A	A
236.	A	A	A	A	A
237.	A	A	A	A	A
238.	A		A		
239.	A	A	A	A	A
240.	A		A		
241.	A		A		
242.	A		A		
243.	A		A		
244.	A		A		
245.	B		A		
246.	A		A		
247.	A		A		
248.	A		A		
249.	A		A		
250.	B		A		
251.	A		A		
252.	A		A		
253.	B		A		
254.	B		A		

[1417]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
255.	A		A		
256.	A		A		
257.	B		A		
258.	A		A		
259.	A		A		
260.	A		A		
261.	A		A		
262.	A		A		
263.	A		A		
264.	A		A		
265.	A		A		
266.	A		A		
267.	A		A		
268.	A		A		
269.	A		A		
270.	A		A		
271.	A		A		
272.	A		A		
273.	A		A		
274.	A		A		
275.	A		A		
276.	A		A		
277.	A		A		
278.	A		A		
279.	A		A		
280.	A		A		
281.	A		A		
282.	A		A		
283.	A		A		
284.	A		A		
285.	A		A		
286.	A		A		
287.	A		A		
288.	A		A		
289.	A		A		
290.	A		A		

[1418]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
291.	A		A		
292.	A		A		
293.	A		A		
294.	A		A		
295.	A		A		
296.	A		A		
297.	A		A		
298.	A		A		
299.	A		A		
300.	A		A		
301.	A		A		
302.	A		A		
303.	A		A		
304.	A		A		
305.	A		A		
306.	A		A		
307.	A		A		
308.	A		A		
309.	A		A		
310.	A		A		
311.	A		A		
312.	A		A		
313.	A		A		
314.	A		A		
315.	A		A		
316.	A		A		
317.	B	B	A	A	A
318.	D	D	D	B	D
319.	D	D	D	B	C
320.	B	B	A	A	A
321.	A	A	A	A	A
322.	D	D	D	B	C
323.	D	D	D	A	C
324.	D	D	D	A	C
325.	A	A	A	A	A
326.	D	D	D	A	D

[1419]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
327.	D	D	D	B	D
328.	A	A	A	A	A
329.	A	A	A	A	A
330.	C	C	B	A	B
331.	C	C	B	A	B
332.	D	D	C	A	C
333.	C	D	B	A	B
334.	A	A	A	A	A
335.	D	D	C	A	C
336.	A	A	A	A	A
337.	A	A	A	A	A
338.	A	A	A	A	A
339.	A	A	A	A	A
340.	A	A	A	A	A
341.	A	A	A	A	A
342.	A	A	A	A	
343.	B	B	A	A	
344.	A	A	A	A	
345.	A	A	A	A	
346.	A	A	A	A	
347.	A	A	A	A	
348.	A	A	A	A	
349.	A	A	A	A	
350.	B	A	A	A	
351.	A	A	A	A	
352.	A	A	A	A	
353.	A	A	A	A	
354.	A	A	A	A	
355.	A	B	A	A	
356.	A	A	A	A	
357.	A	A	A	A	
358.	A	B	A	A	
359.	A	A	A	A	
360.	A	A	A	A	
361.	A	A	A	A	
362.	A	A	A	A	

[1420]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
363.	A	A	A	A	
364.	A	A	A	A	
365.	A	A	A	A	
366.	A	A	A	A	
367.	A	A	A	A	
368.	A	A	A	A	
369.	A	A	A	A	
370.	A	A	A	A	
371.	A		A		
372.	A		A		
373.	A		A		
374.	A		A		
375.	A		A		
376.	A		A		
377.	A		A		
378.	A		A		
379.	A		A		
380.	A		A		
381.	A		A		
382.	A		A		
383.	A		A		
384.	A		A		
385.	A		A		
386.	A		A		
387.	A		A		
388.	A		A		
389.	A		A		
390.	A		A		
391.	A		A		
392.	A		A		
393.	A		A		
394.	A		A		
395.	A		A		
396.	A		A		
397.	A		A		
398.	A		A		

[1421]

실시예	FGFR1 (K_dnM)	FGFR2 (K_dnM)	FGFR3 (K_dnM)	FGFR4 (K_dnM)	FGFR3 (V555M) (K_dnM)
399.	A		A		
400.	A		A		
401.	A		A		
402.	A		A		
403.	A		A		
404.	A		A		
405.	A		A		
406.	A		A		
407.	A		A		
408.	A		A		
409.	A	A	A	A	
410.	A	A	A	A	
411.					
412.	A		A		
413.					
414.					
415.					
416.	A		A		
417.	A		A		
418.					
419.					
420.					
421.					
422.					
423.					
424.	A		A		
425.	A		A		
426.	A		A		
427.	A		A		
428.	A		A		
429.	A		A		

[1422]

[1423] **세포 생존력 검정**

[1424] 세포 생존력 검정에 사용되는 세포주

세포주	돌연변이 또는 융합	소스
KG-1	FGFR1-융합	American Type Culture Collection(Manassas, VA)
KATO-III	FGFR2 증폭	American Type Culture Collection(Manassas, VA)
RT112/84	FGFR3-융합	Millipore Sigma(St. Louis, MO)
HuH7	FGF19 증폭	Sekisui Xenotech(Kansas City, KS)
MDA-MB-453	FGFR4-Y367C	American Type Culture Collection(Manassas, VA)

[1425]

[1426] **암세포주 세포 생존율 검정**

[1427] 실험 목적: Cell Titer-Glo®에 의한 세포내 ATP의 변화를 검출하고, 화합물의 시험관 내 IC_{50} 값을 측정하여 암 세포주에 대한 화합물의 억제 효과를 평가하는 것이다.

[1428] Cell Titer-Glo® 2.0 발광 세포 생존율 검정 시약은 Promega(Madison, WI)에서 구입하였다. KG-1, KATO-III 및 MDA-MB-453 세포주는 American Type Culture Collection(Manassas, VA)에서 구입하였다. RT112/84 세포주는 Millipore-Sigma(St. Louis, MO)에서 구입하였다. HuH7 세포는 Seikisui Xenotech(Kansas City, KS)에서 구입하였다. RT112/84 및 MDA-MB-453 세포를 10% 소 태아 혈청이 보충된 RPMI1640 배지에서 배양하였다. KG-1 및 KATO-III 세포주를 20% FBS가 보충된 IMDM 배지에서 배양하였다. HuH7 세포를 10% FBS가 보충된 IMDM 배지에서 배양하였다. 배양은 5% CO_2 및 95% 공기의 가습된 대기에서 37℃로 유지되었다.

[1429] 세포 생존력 검정 절차: 세포를 최적의 검정 창(배지 100㎕에서 웰당 5,000-20,000개 세포)에 따라 다양한 밀도로 96웰 투명 바닥/백색 플레이트(Corning #3903)에 플레이팅하고 밤새 인큐베이션하였다. 다음날 시험 화합물 DMSO 스톡 용액을 10mM 및 2㎛M 최종 농도로 만들었다. 그런 다음 HP 300e 디지털 디스펜서를 사용하여 3㎛M부터 시작하여 9회 용량, 4배 희석 시리즈로 화합물을 세포에 첨가하였다(각 용량은 3회 적용됨). DMSO를 각 웰에 최대 301nL의 테스트 화합물 + DMSO의 총 부피까지 다시 채웠고, 총 301nL의 DMSO를 대조군/테스트 화합물 없음 웰에 3회 첨가하였다. 세포 배양 플레이트의 세포를 세포주에 따라 72시간-120시간 동안 37℃ 및 5% CO_2에서 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 그런 다음 50㎕의 Cell Titer Glo 2.0 시약을 세포 배양 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 내용물을 차광하고 오비탈 쉐이커에서 실온에서 최소 10분 동안 혼합하였다. 발광성을 Clariostar Plus Microplate Reader(BMG Labtech, Cary, NC)로 기록하였다. 세포는 DMSO로만 처리된 대조군 세포의 백분율로 평가되었다. S자형 용량-반응 방정식(log(억제제) 대 반응-가변 기울기, 4-매개변수)을 기반으로 GraphPad Prism 9 프로그램을 사용하여 곡선을 플롯하고 IC_{50} 값을 계산하였다.

세포 생존력 검정 프로토콜 세부 사항

세포주	Phenotype	판매자	제형	지속시간	완전 배지	세포 #/웰	계대배양 #
KG1	현탁액	ATCC	96-웰	72hr	IMDM(+20% FBS)	20,000	5 내지 25
			384-웰			5,000	
Kato III	부착성	ATCC	96-웰	72hr	IMDM(+20% FBS)	5,000	5 내지 30
RT112/84	부착성	Millipore-Sigma	96-웰	72hr	RPMI1640(+10% FBS)	10,000	15 내지 45
			384-웰			5,000	
MDA-MB-453	부착성	ATCC	96-웰	120hr	RPMI1640(+10% FBS)	5,000	10 내지 45
			384-웰			2,500	
HuH7	부착성	Sekisui Xenotech	96-웰	120hr	IMDM(+10% FBS)	2,500	5 내지 30

[1430]

[1431] **FGFR 세포 데이터:**

[1432] A = 0.1 - 50nM

[1433] B = >50 - 200nM

[1434] C = >200 - 1000nM

[1435] D = > 1000nM

실시예	KG-1 IC50nM	Kato III IC50nM	RT112/84 IC50nM	HuH7 IC50nM	MDA-MB-453
1				A	
4	C	C	B	A	
6	D	B	B	A	A
7	C	B	A	A	
8	B	B	A	A	A
9	A	B	A	A	A
10	B	B	A	A	
11				A	
12	C	C	B	A	
13				C	
14	B	B	A	A	A
15	B	B	A	A	
16	B	B	A	A	A
17	C	C	B	A	
18				A	
19	C	D	C	A	
20	C	B	B	A	
21	C	C	B	B	
22	C	C	B	A	
23	C	C	B	A	
24	B	B	A	A	
25	B	B	A	A	
26	A	B	A	A	
27	C	C	B	B	
28	B	B	A	A	
29				B	
30				A	
31				B	
32				B	
33	C	B	B	A	
34	C	C	B	A	
35				A	
36				C	
37	B	B	A	A	
38				B	
39				B	
41	B	B	A	A	
42	B	B	A	A	
43	B	B	A	A	
44	B	B	A	A	
45				B	
46				D	

[1436]

[1437]

실시예	KG-1 IC50nM	Kato III IC50nM	RT112/84 IC50nM	HuH7 IC50nM	MDA-MB-453
47	C	B	B	A	
48	C	C	B	A	
49	A	A	A	A	
50	A	A	A	A	
51	A	A	A	A	
52	C	B	B	A	
53	C	B	B	A	A
54	C	C	B	A	
55	B	B	A	A	A
56	C	B	A	A	
57	C	B	A	A	
59	C	C	A		
60	D	D	B		
61	B	B	A	A	
62				A	
63	B	A	A		
64	A	A	A		
65	C	D	A		
66	A	A	A		
67	C	A	A		
70	B	A	A		
71	C	B	A		
72	C	B	A		
73	A	A	A		
74	B	A	A		
76	B	B	A		C
77	C	B	A		C
78	C	B	A		C
80	B	A	A	A	A
81	B	B	A	A	A
82	A	A	A	A	
83	B	A	A		A
87	C	C	B	A	
88	C	B	B	A	
89	A	A	A		
90	A	A	A		
91	A	A	A		
93	B	A	A		
95	A	A	A		
96	A	A	A		
97	B	A	A		
98	C	C	B	B	

[1438]

실시예	KG-1 IC50nM	Kato III IC50nM	RT112/84 IC50nM	HuH7 IC50nM	MDA-MB-453
99	A	A	A	A	
100	B	B	A	A	
101	B	A	A	A	
102	C	C	B	A	
103	A	A	A		
105	B	B	A	A	
106	B	B	A		B
108	A	A	A		
109	B	B	A		
110	A	A	A		
111	B	A	A		
112	A	A	A		
113	B	A	A		
114	A	A	A		
115	A	A	A		
116	A	A	A		
117	B	B	A		
118	A	A	A		
119	A	A	A		
121	B	A	A		
122	C	C	B	B	
123	C	C	B	A	
124				B	
126	A	A	A		
127	B	B	A		
128	A	A	A		
129	C	C	B	B	
132	B	B	A		
133	B	C	B	C	
134	C	C	B	B	
135	C	C	B	B	
136				B	
137				B	
138	B	A	A		B
139	B	B	A	A	
140	B	B	A	A	B
141	B	B	A	A	B
142	B	B	A	A	B
143	B	B	A	A	
144	B	B	A	A	
145	B	B	A	A	
146	B	B	A	A	

[1439]

실시예	KG-1 IC50nM	Kato III IC50nM	RT112/84 IC50nM	HuH7 IC50nM	MDA-MB-453
147	B	B	A	A	
148	B	B	A	A	B
149	A	A	A		
150	B	A	A	A	B
151	B	B	A	A	B
152	C	B	A	A	
153	B	A	A	A	
154	B	B	A		
155	B	A	A		B
156	B	A	A		B
158	B	A	A		
159	A	A	A		
160	A	A	A		
161	A	A	A		
166	B	A	A		A
167	B	A	A		A
170	D	D	D		
171	A	A	A		
181	B	A	A		B
182	C	A	A		A
198	C	A	A	A	A
199	B	B	A	A	A
200	D	D	D		D
203	B	A	A	A	B
204	B	A	A	A	B
205	D	C	D		D
206	B	A	A		B
207	B	B	A		B
209	B	B	B		
210	C	B	A		
211	B	A	A		
212	B	A	A		
213	C	B	A		
214	B	A	A		
215	B	B	A		
216	B	B	A		
217	B	A	A		
218	A	A	A		
219	A	A	A		B
220	B	A	A		B
222	A	A	A		
223	B	A	A		

[1440]

실시예	KG-1 IC50nM	Kato III IC50nM	RT112/84 IC50nM	HuH7 IC50nM	MDA-MB-453
224	B	A	A		B
225	B	A	A		B
227	B	A	A		B
228	B	A	A		B
229	B	A	A		B
232	B	A	A		
237	A	A	A		B
241	B	A	A		
242	B	B	A		C
243	C	C	A		B
244	B	B	A		C
245	D	D	B		D
246	C	B	A		C
247	B	B	A		B
248	C	B	A		
249	B	A	A		
250	C	B	A		C
251	B	A	A		B
255	B	A	A		B
256	B	B	A		B
258	C	B	A		C
259	B	A	A		A
260	B	B	A		A
261	B	A	A		B
262	B	B	A		C
264	B	B	A		B
266	C	B	A		D
267	D	B	A		C
269	B	A	A		C
270	B	A	A		A
271	C	B	A		A
272	B	B	A		C
273	A	A	A		A
274	B	A	A		C
276	B	A	A		C
277	B	A	A		A
281	B	A	A		C
282	B	B	A		B
283	A	A	A		A
284	B	A	A		A
285	A	A	A		C
289	C	B	A		C

[1441]

실시예	KG-1 IC50nM	Kato III IC50nM	RT112/84 IC50nM	HuH7 IC50nM	MDA-MB-453
290	B	B	A		B
294	D	B	A		
295		B	A		
297	A	A	A		
298	B	A	A		
299	B	B	A		
300	D	B	A		
301	B	A	A		
303	B	A	A		
304	B	A	A		
306	C	B	A		
308	C	B	A		
309	B		A		
310	B		A		
314	C	B	A		
316	B	B	A		
321	C	C	B	A	
325	C	B	B	A	
328	D	C	B	B	
329	D	C	B	A	
330				C	
331				C	
332				C	
333				C	
334	C	B	A	A	
335				C	
336				A	
337	B	B	A	A	
338	B	B	A	A	
339	A	A	A	A	
340	B	B	A	A	
341	A	B	A		
342				B	
343	D	C	B	C	
344	C	B	A	A	
345	B	A	A	A	
346	B	A	A	A	
347				A	
348				A	
349				A	
350				A	
351	A	A	A	A	

[1442]

실시예	KG-1 IC50nM	Kato III IC50nM	RT112/84 IC50nM	HuH7 IC50nM	MDA-MB-453
352	A	A	A	A	
353	B	B	A	A	
354	B	A	A	A	
355				B	
356	B	C	A	A	
357	B	B	B	A	
358				A	
359	B	B	B	A	
360	B	B	A	A	
361	C	B	B	B	
362	B	B	A	A	
363	C	B	A	A	
364	D	B	B	A	
365	A	B	A	A	
366				A	
367	B	A	A	A	A
368				A	
369	B	A	A	A	A
370				A	
376	C	B	A		
377	C	B	A		
378	D	B	A		
384	B	B	A		
386	B	A	A		
387	C	B	A		
388	C	B	A		
390	B	A	A		
391	B	A	A		
392	B	A	A		
409				A	
410				A	
411				A	