발명의 설명

발명의 명칭: LRRK2 단백질 키나제 도메인 억제제로서 신규한 화합물

기술분야

[1] 본 발명은 LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2) 단백질 키나제 도메인을 억제하는 신규한 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 신규한 화합물은 LRRK2에 대해 우수한 저해 활성을 가지고, LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병의 예방 또는 치료에 우수한 효과를 나타낸다.

[2]

배경기술

[3] 파킨슨병(Parkinson's disease, PD)과 관련하여 다양한 유전자 변이가 연구되었는데 그 중 LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2)가 산발적(sporadic), 가족성(familial) 파킨슨병에 대한 치료제 개발 타겟으로 알려져 있다.

[4] LRRK2 단백질은 6개의 도메인(domain)으로 구성된 거대한 단백질(protein)이며, 효소 기능 부분(enzymatic part)은 GTPase 도메인과 키나제 도메인(kinase domain)의 2개의 도메인으로 구성된다. GTPase 도메인은 Ras-like GTPase (ROC) 도메인, ROC 도메인의 C-말단(C-terminal domain of ROC, COR) 등 하위 도메인(sub domain)으로 구분된다. 효소 활성(enzymatic activity)은 키나제 도메인의 자가 인산화(autophosphorylation) 및 이종 인산화(heterologous phosphorylation), ROC 도메인의 GTPase 활성의 2종류로 구분된다. 그 밖에 LRRK2 단백질을 구성하고 있는 4개의 도메인은 ARM, ANK, LRR, C-말단 WD40 도메인이며, 각각 여러가지 종류의 단백질-단백질 결합(protein-protein binding)에 관여한다.

[5] LRRK2 단백질은 상염색체 우성 가족성 파킨슨병의 가장 흔한 원인 유전자이다. 그 중 G2019S 돌연변이가 제일 흔한 변이이고, 산발적 파킨슨병, 가족성 파킨슨병 모두에서 발견된다. 특발성(idiopathic) 파킨슨병(iPD)에서는 산화적 스트레스와 소포체 기능 장애가 LRRK2 단백질의 기질 인산화를 강화하게 된다. 이와 같은 이유로 LRRK2 단백질의 과발현은 파킨슨병과 밀접한 관련이 있다.

[6] LRRK2 단백질은 주로 세포질 단백질로 간주되나 미토콘드리아 및 리소좀 같은 세포 소기관 막에서도 발견된다. 세포에서 LRRK2 단백질은 Rab GTPase를 인산화(phosphorylation)하며, 인산화된 Rab 단백질이 소포체 막이송(endolysosomal membrane trafficking)을 조절하는 것으로 알려져 있다. 또한, LRRK2 단백질은 골지체, 엔도솜, 리소좀을 포함한 세포 내 소포수송(vesicle trafficking)과 세포 소기관 항상성을 유지하는 기능을 한다. 파킨슨병이 유발된 LRRK2 단백질 돌연변이(mutation)에서는 상기의 작용이 증가하게 된다. LRRK2 단백질의 기능이 과활성화될 경우 소포체(endolysosomal) 기능 장애, 미토콘드리아 기능 저하, 과다한 염증 반응, 뉴런 세포 손상 등과 함께 파킨슨병 증상이 나타난다.

[7] 현재 파킨슨병 치료제는 증상 완화제가 주를 이루고 있다. 파킨슨병을 예방하거나 진행을 더디게 하는 질병 조절 치료법(disease-modifying therapy)은 아직 없다. 파킨슨병으로 진단되면 뇌에서 부족한 도파민을 대신할 수 있는 약물을 투여하거나 수술을 한다.

[8] 따라서, 본 발명자는 LRRK2의 키나제 기능을 저해하는 신규한 화합물을 개발하여, 파킨슨병을 치료 또는 예방할 수 있는 신규한 화합물에 대한 본 발명을 완성하게 되었다.

[9]

[10] (선행기술문헌)

[11] (비특허문헌)

[12] (비특허문헌 1) Taymans et al. LRRK2 kinase inhibition as a therapeutic strategy for Parkinson's disease, where do we stand? Current Neuropharmacology 14(3):214-25, (2016)

[13] (비특허문헌 2) Taymans, J.-M. et al. Perspective on the current state of the LRRK2 field. npj Park.'s Dis. 9, 104 (2023)

[14]

발명의 내용

기술적 과제

[15] 본 발명은 LRRK2 단백질 키나제 도메인을 억제하는 효과를 나타내는 신규한 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명의 화합물은 LRRK2 키나제 도메인에 결합하여 LRRK2 단백질의 효소활성을 억제할 수 있다. 본 발명은 또한 LRRK2 키나제 도메인을 억제하는 화합물을 이용해 파킨슨병을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

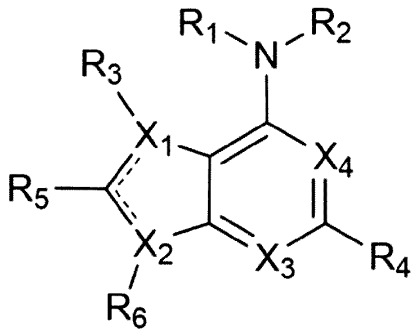
[16]

과제 해결 수단

[17] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[18] [화학식 1]

[19]



[20] 상기 식에서,

[21] ----- 는 각각 독립적으로 존재하지 않거나 또는 단일 결합이고,

[22] X_1 내지 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[23] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 알킬, -O-알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -알킬-시클로알킬, -알킬-헤테로시클로알킬, -알킬-아릴 또는 -알킬-헤테로아릴이거나,

[24] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 헤테로시클로알킬이고,

[25] R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, 알킬, -알킬-O-알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[26] R_4는 수소, 할로, 시아노, $-NH_2$, -알킬, -알킬-O-알킬, -O-알킬, $-N(R_{4A})(R_{4B})$, $-N(R_{4D})C(=O)(R_{4C})$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[27] R_{4A} 내지 R_{4D}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴, 아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고,

[28] R_5는 수소, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[29] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[30] 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, NH_2, 시아노, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알키닐-알킬, -O-알킬, -알킬-CN, -알킬-OH, -알킬-O-알킬, -알킬-NH_2, -알킬-N(알킬)(알킬), -알킬-시클로알킬, NH_2, -N(알킬)(알킬), $-C(=O)-NH_2$, -C(=O)-헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[31] 일 실시태양에서, 본 발명의 화학식 1의 화합물에서

[32] X_1 내지 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[33] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C_{1-6}알킬-헤테로시클로알킬, -C_{1-6}알킬-아릴 또는 -C_{1-6}알킬-헤테로아릴이거나,

[34] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 헤테로시클로알킬이고,

[35] R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[36] R_4는 수소, 할로, 시아노, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), -N(R_{4D})C(=O)(R_{4C}), 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[37] R_{4A} 내지 R_{4D}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴, 아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고,

[38] R_5는 수소, 시아노, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[39] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 시아노, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[40] 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, NH_2, 시아노, 시클로알킬, 할로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 여기서 상기 -C_{1-6}알킬는 할로로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[41] 일 실시태양에서, 본 발명의 화학식 1의 화합물에서

[42] X_1 내지 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[43] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-헤테로시클로알킬이거나, 여기서 헤테로시클로알킬은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[44] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고,

[45] R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은 할로, NH_2, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있고, 상

기 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 여기서 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[46] R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 시아노, -C_{1-6}알킬 및 헤테로시클로알킬로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

[47] R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,

[48] R_{4A} 내지 R_{4C}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[49] R_5는 수소, 시아노, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[50] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다.

[51] 일 실시태양에서, 본 발명의 화학식 1의 화합물에서

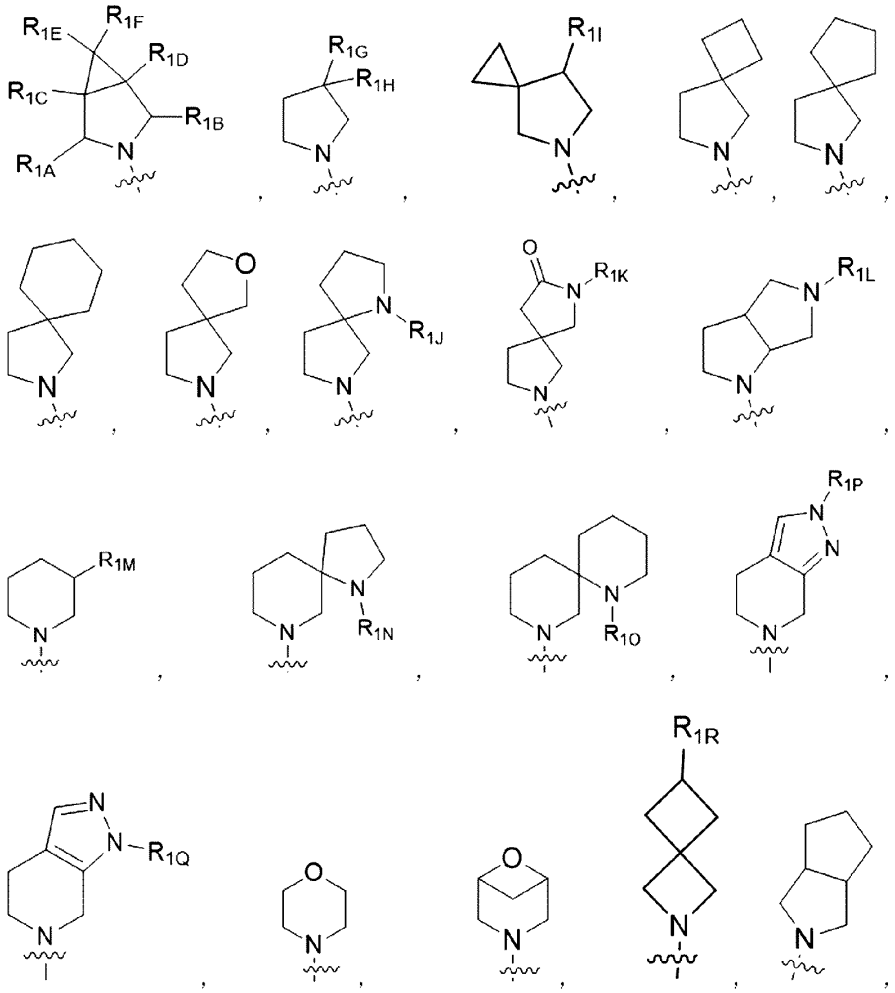
[52] X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[53] X_2 및 X_3는 N이고,

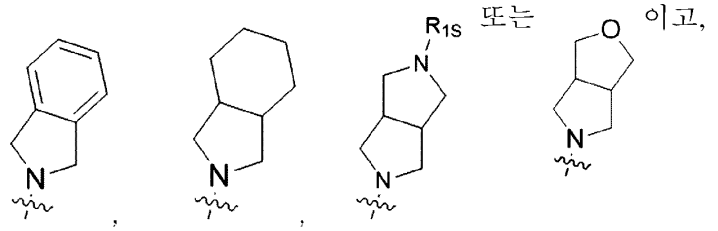
[54] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-헤테로시클로알킬이거나, 여기서 헤테로시클로알킬은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[55] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은

[56]



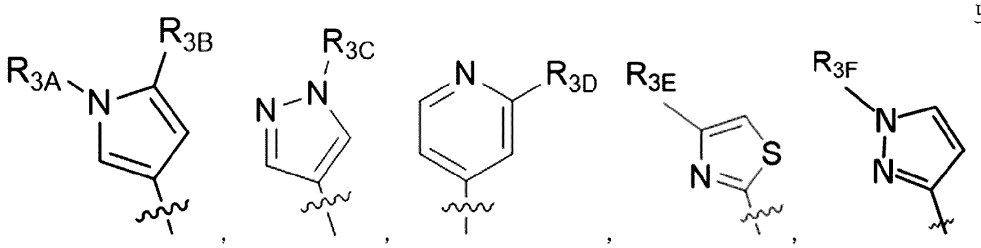
[57]



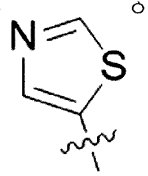
[58] R_{1A} 내지 R_{1S}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬는 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[59] R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴,

또



는 이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있고,



[60] R_{3A} 내지 R_{3F}는 각각 독립적으로 수소, 시아노, -C_{1-6}알킬 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

[61] R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,

[62] R_{4A} 내지 R_{4C}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[63] R_5는 수소, 시아노, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[64] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것일 수 있다.

[65] 일 실시태양에서, 본 발명의 화학식 1의 화합물에서

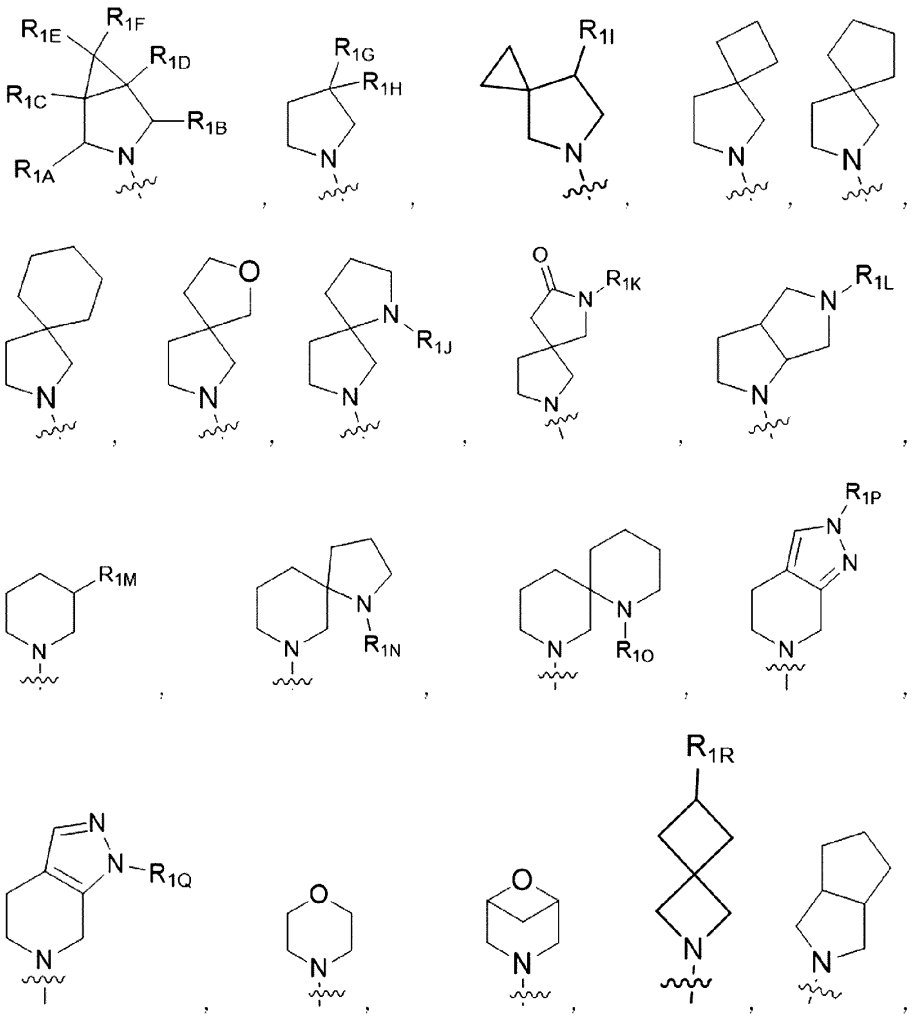
[66] X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[67] X_2 및 X_3는 N이고,

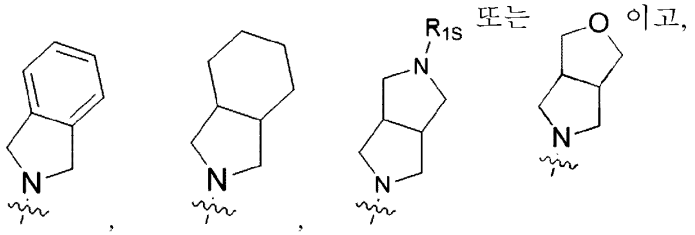
[68] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-헤테로시클로알킬이거나, 여기서 헤테로시클로알킬은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[69] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은

[70]



[71]



[72] R_{1A} 및 R_{1B}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬-OH이고,

[73] R_{1C} 및 R_{1D}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로시클로

알킬 또는 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[74] R_{1E} 및 R_{1F}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

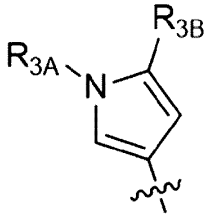
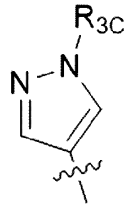
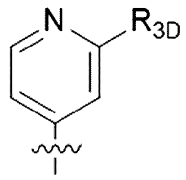
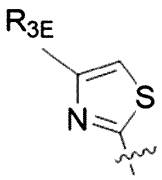
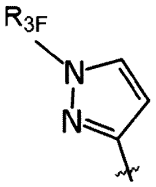
[75] R_{1G} 및 R_{1H}은 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬이고, -C_{1-6}알킬-NH_2, 또는 -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬)이고,

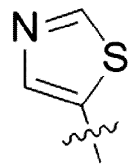
[76] R_{1I} 내지 R_{1L}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2 또는 -C_{1-6}알킬이고

[77] R_{1M}은 수소, -C(=O)-NH_2, 또는 -C(=O)-헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[78] R_{1N} 내지 R_{1S}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[79] R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴, 또

는  이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[80] R_{3A} 내지 R_{3C}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[81] R_{3D}는수소, -C_{1-6}알킬 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

[82] R_{3E} 및 R_{3F}은 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[83] R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,

[84] R_{4A} 및 R_{4B}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 헤테로아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[85] R_{4C}는 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[86] R_5는 수소, 시아노, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[87] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것일 수 있다.

[88] 일 실시태양에서, 본 발명의 화학식 1의 화합물에서

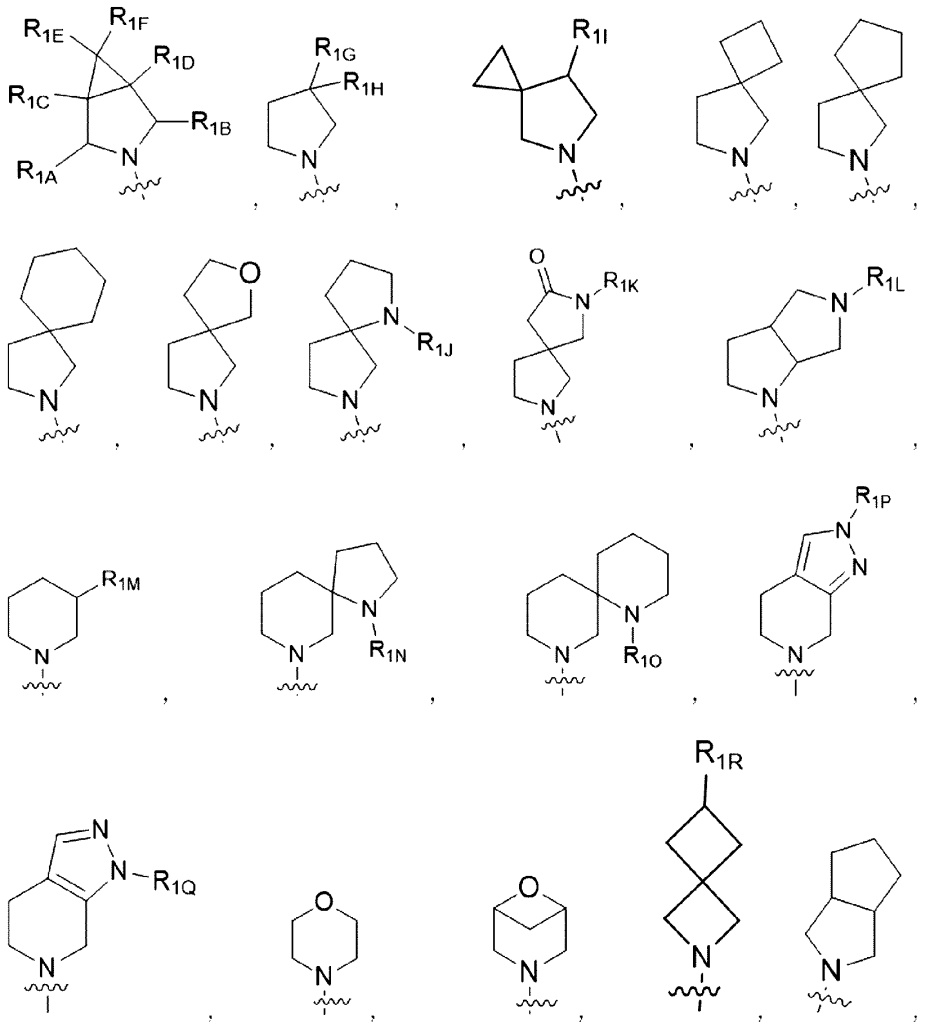
[89] X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[90] X_2 및 X_3는 N이고,

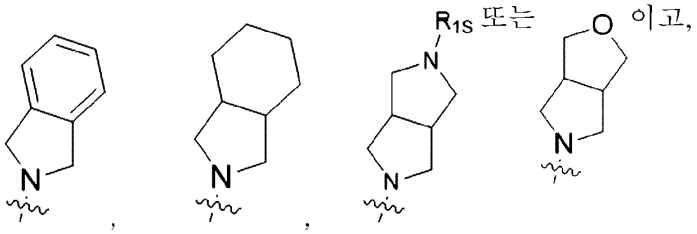
[91] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-피페리딘이거나, 여기서 피페리딘은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[92] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은

[93]



[94]



또는 이고,

[95] R_{1A} 및 R_{1B}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬-OH이고,

[96] R_{1C} 및 R_{1D}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, 피페리딘 또는 이속사졸이고, 여기서 상기 피페리딘 또는 이속사졸은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬는 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[97] R_{1E} 및 R_{1F}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

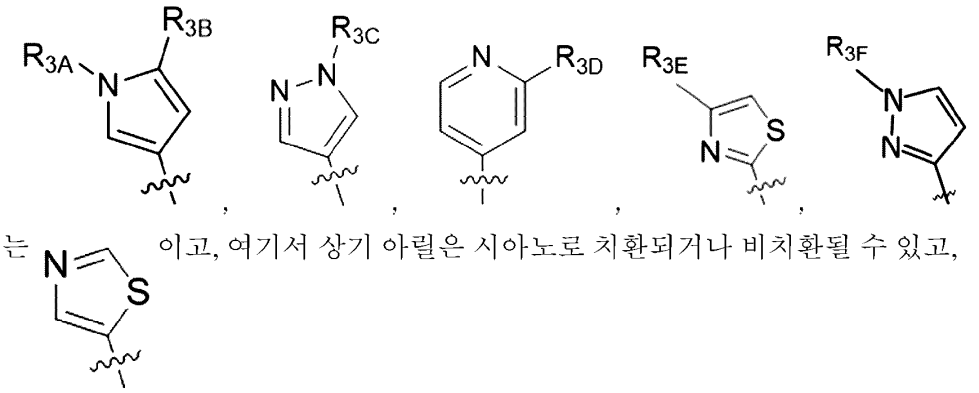
[98] R_{1G} 및 R_{1H}은 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬이고, -C_{1-6}알킬-NH_2, 또는 -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬)이고,

[99] R_{1I} 내지 R_{1L}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2 또는 -C_{1-6}알킬이고

[100] R_{1M}은 수소, -C(=O)-NH_2, 또는 -C(=O)-피리딘이고, 여기서 상기 피리딘은 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[101] R_{1N} 내지 R_{1S}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[102] R3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C1-6알킬, -C1-6알킬-O-C1-6알킬, 아릴,



또는 이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[103] R_{3A} 내지 R_{3C}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[104] R_{3D}는수소, -C_{1-6}알킬 또는 모르폴린이고, 여기서 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

[105] R_{3E} 및 R_{3F}은 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[106] R_4는 수소, 할로, $-NH_2$, $-C_{1-6}$알킬, $-O-C_{1-6}$알킬, $-N(R_{4A})(R_{4B})$, 또는 $-NHC(=O)(R_{4C})$이고,

[107] R_{4A} 및 R_{4B}는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$알킬, 피라졸 또는 -아릴-C(=O)-모르폴린이고, 여기서 아릴은 $-O-C_{1-6}$알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 피라졸은 할로, $-C_{1-6}$알킬, $-C_{1-6}$알킬-CN, 또는 $-C_{1-6}$알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[108] R_{4C}는 수소, $-C_{1-6}$알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-피리딘, 피라졸 또는 퓨란이고, 여기서 상기 피리딘, 피라졸 또는 퓨란은 $-C_{1-6}$알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[109] R_5는 수소 또는 $-C_{1-6}$알킬이고,

[110] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것일 수 있다.

[111] 일 실시태양에서, 본 발명의 화학식 1의 화합물에서

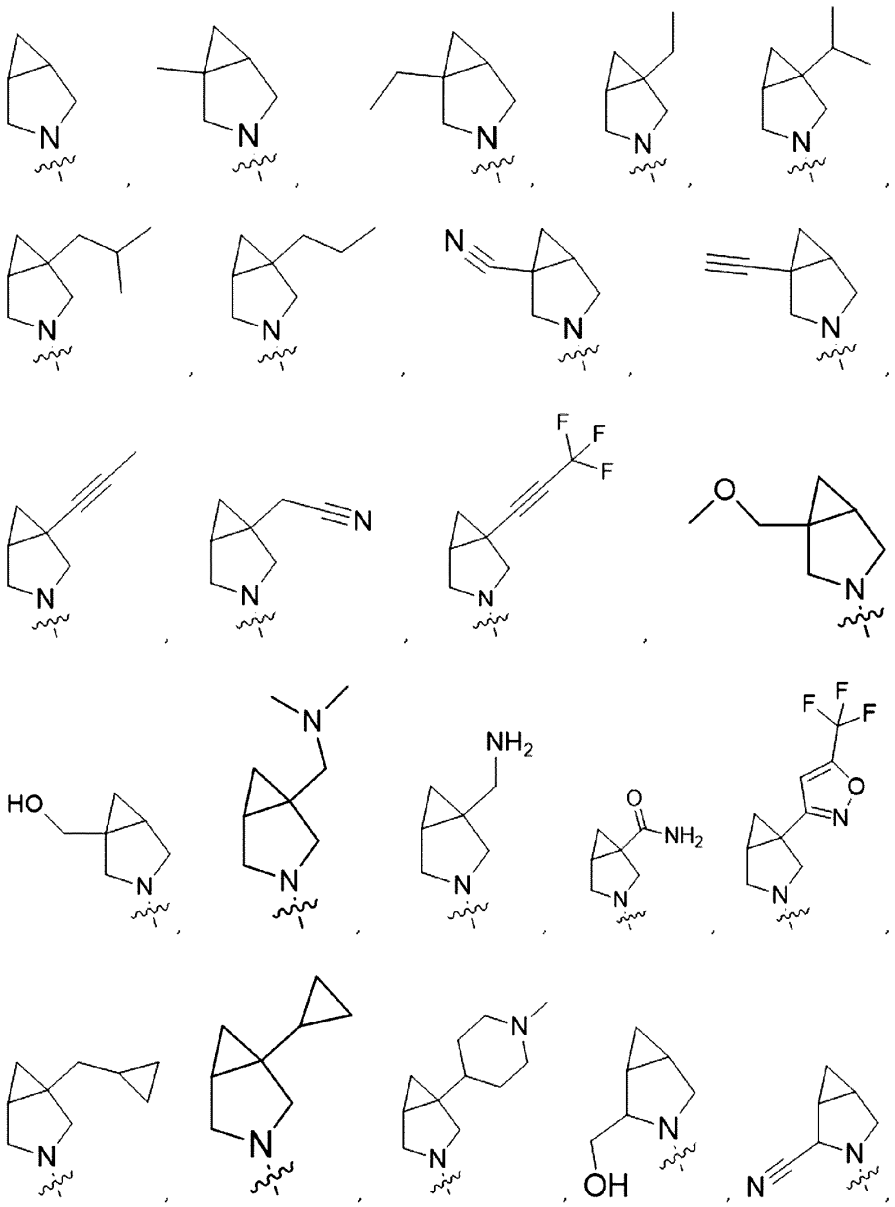
[112] X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[113] X_2 및 X_3는 N이고,

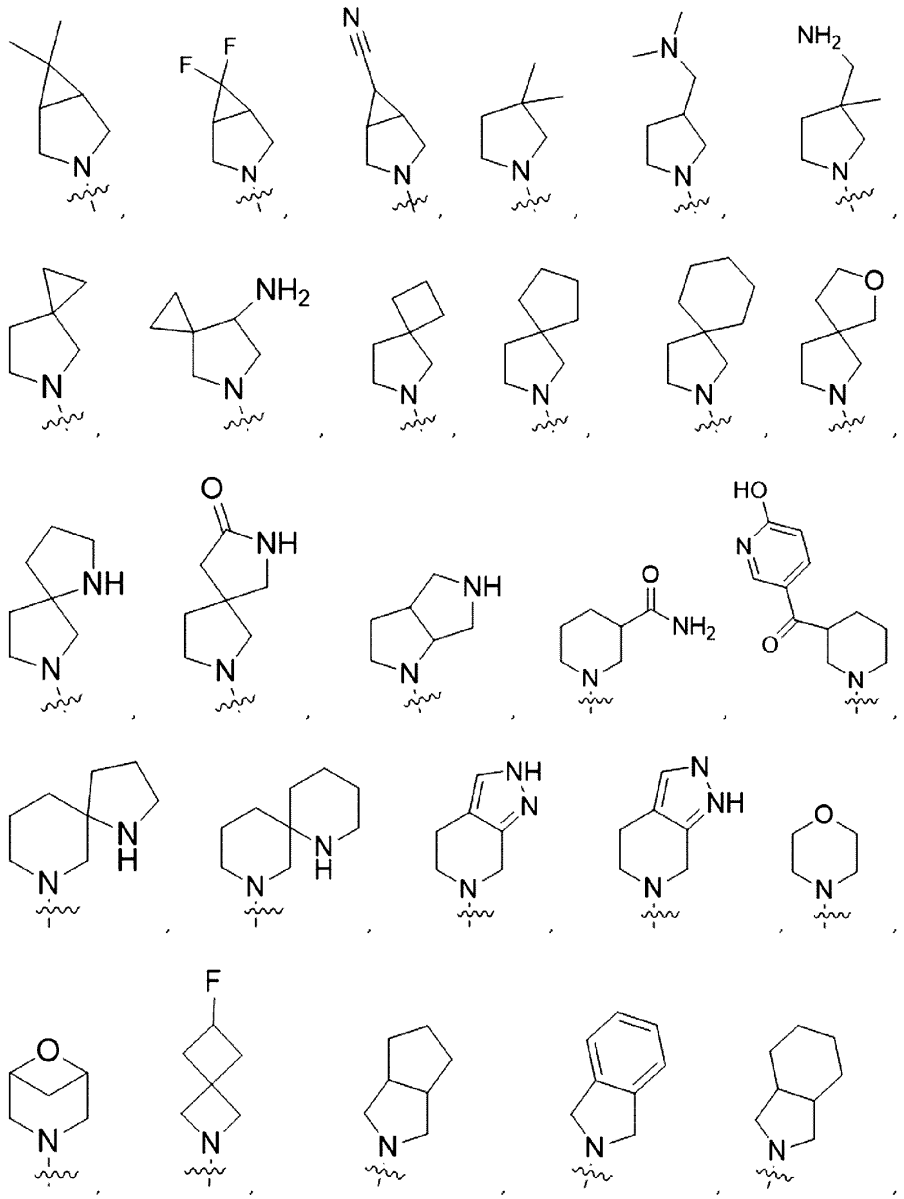
[114] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-6}$알킬-피페리딘이거나, 여기서 피페리딘은 $-C_{1-6}$알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

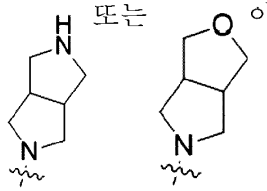
[115] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은

[116]



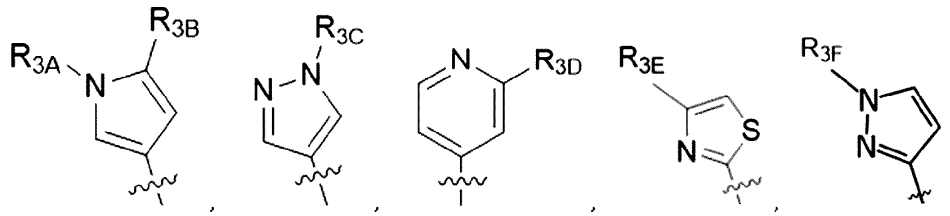
[117]

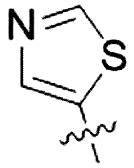


[118]  또는 이고,

[119] R3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C1-6알킬, -C1-6알킬-O-C1-6알킬, 아릴,

또



는  이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[120] R_{3A} 내지 R_{3C}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[121] R_{3D}는수소, -C_{1-6}알킬 또는 모르폴린이고, 여기서 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

[122] R_{3E} 및 R_{3F}은 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[123] R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,

[124] R_{4A} 및 R_{4B}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 피라졸 또는 -아릴-C(=O)-모르폴린이고, 여기서 아릴은 -O-C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 피라졸은 할로, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[125] R_{4C}는 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-피리딘, 피라졸 또는 퓨란이고, 여기서 상기 피리딘, 피라졸 또는 퓨란은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[126] R_5는 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[127] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것일 수 있다.

[128] 일 실시태양에서, 본 발명의 화학식 1의 화합물에서

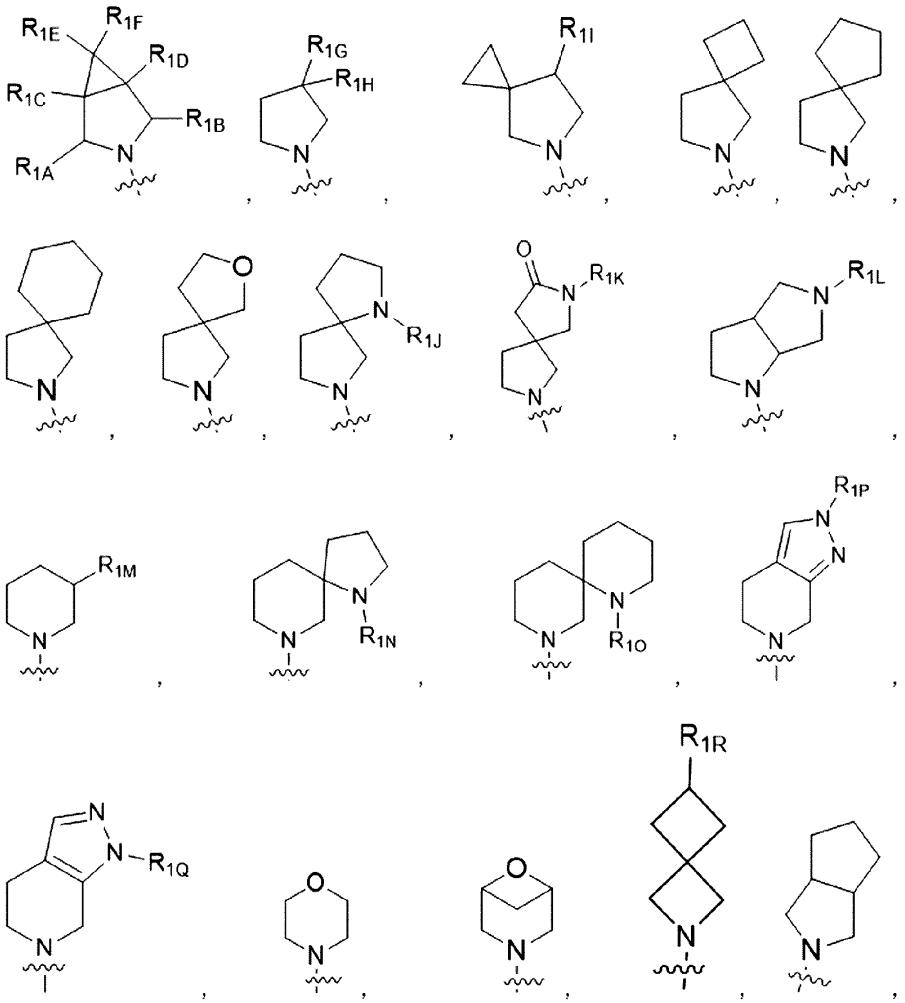
[129] X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[130] X_2 및 X_3는 N이고,

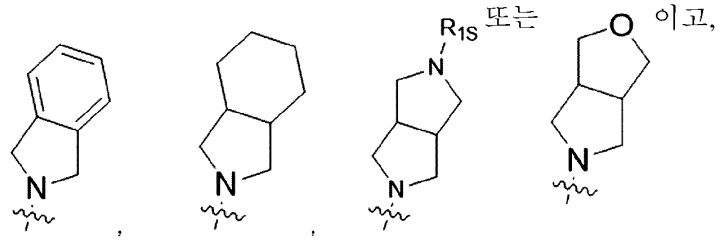
[131] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-피페리딘이거나, 여기서 피페리딘은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[132] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은

[133]



[134]



[135] R_{1A} 및 R_{1B}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬-OH이고,

[136] R_{1C} 및 R_{1D}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, 피페리딘 또는 이속사졸이고, 여기서 상기 피페리딘 또는 이속사졸

은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[137] R_{IE} 및 R_{IF}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

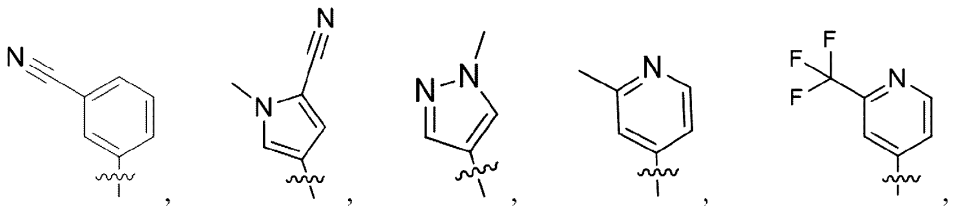
[138] R_{IG} 및 R_{IH}은 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬이고, -C_{1-6}알킬-NH_2, 또는 -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬)이고,

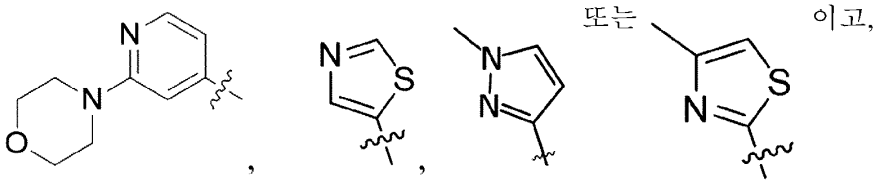
[139] R_{II} 내지 R_{IL}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2 또는 -C_{1-6}알킬이고

[140] R_{IM}은 수소, -C(=O)-NH_2, 또는 -C(=O)-피리딘이고, 여기서 상기 피리딘은 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[141] R_{IN} 내지 R_{IS}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[142] R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬,

[143] 

[144] 

[145]

[146] R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,

[147] R_{4A} 및 R_{4B}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 피라졸 또는 -아릴-C(=O)-모르폴린이고, 여기서 아릴은 -O-C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 피라졸은 할로, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[148] R_{4C}는 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-피리딘, 피라졸 또는 퓨란이고, 여기서 상기 피리딘, 피라졸 또는 퓨란은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[149] R_5는 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[150] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것일 수 있다.

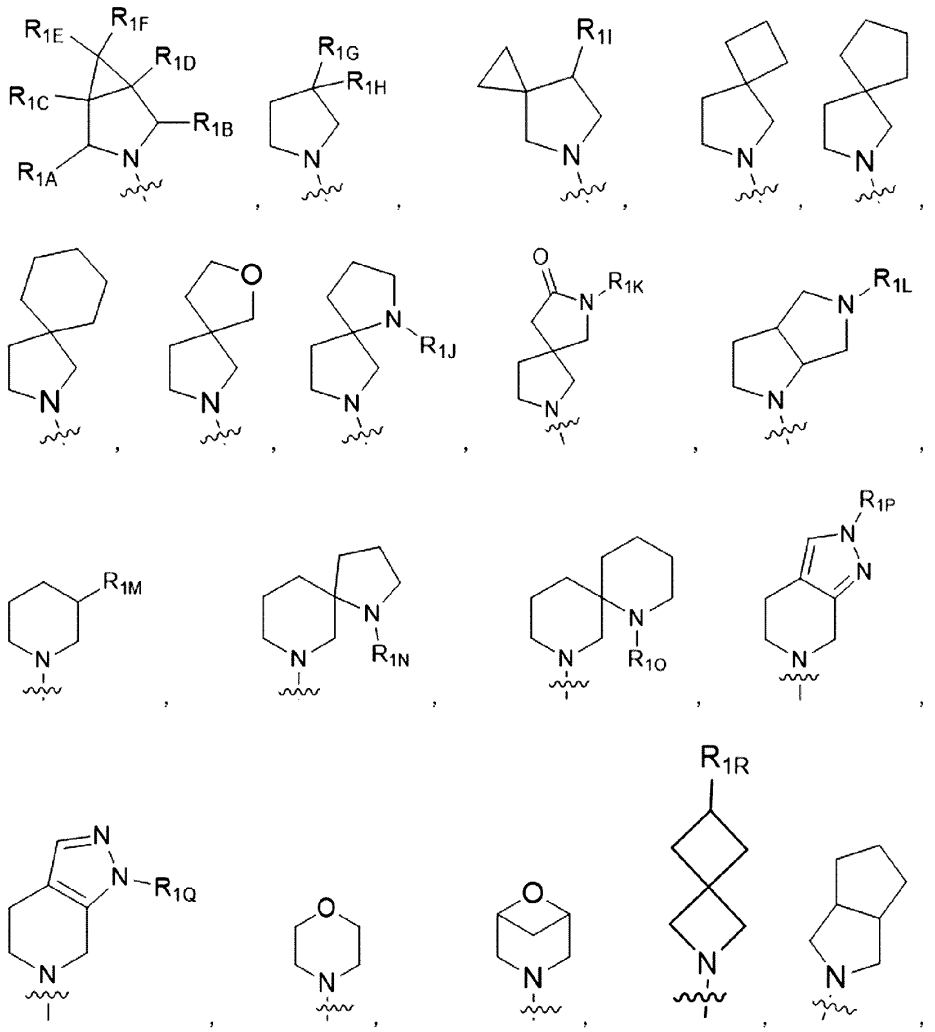
[151] 일 실시태양에서, 본 발명의 화학식 1의 화합물에서

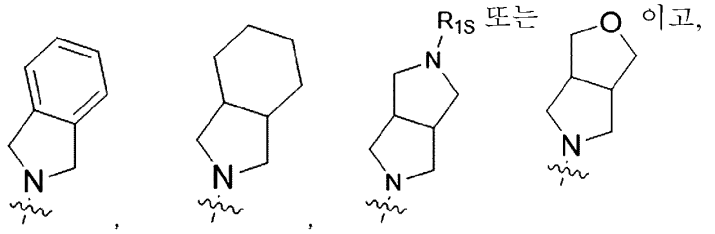
[152] X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[153] X_2 및 X_3는 N이고,

[154] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-피페리딘이거나, 여기서 피페리딘은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[155] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은

[156] 

[157] 

[158] R_{1A} 및 R_{1B}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬-OH이고,

[159] R_{1C} 및 R_{1D}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, 피페리딘 또는 이속사졸이고, 여기서 상기 피페리딘 또는 이속사졸은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[160] R_{1E} 및 R_{1F}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

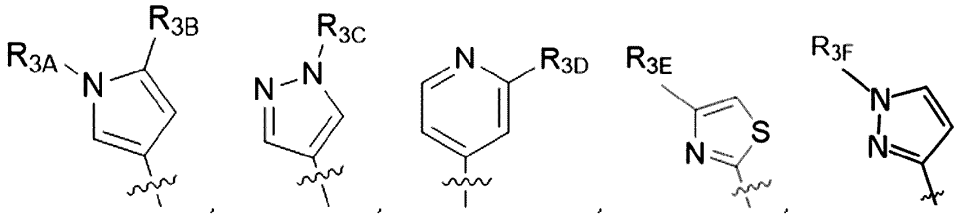
[161] R_{1G} 및 R_{1H}은 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬이고, -C_{1-6}알킬-NH_2, 또는 -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬)이고,

[162] R_{1I} 내지 R_{1L}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2 또는 -C_{1-6}알킬이고

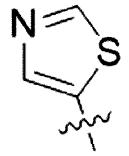
[163] R_{1M}은 수소, -C(=O)-NH_2, 또는 -C(=O)-피리딘이고, 여기서 상기 피리딘은 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

[164] R_{1N} 내지 R_{1S}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[165] R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴, 또



는 이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있고,



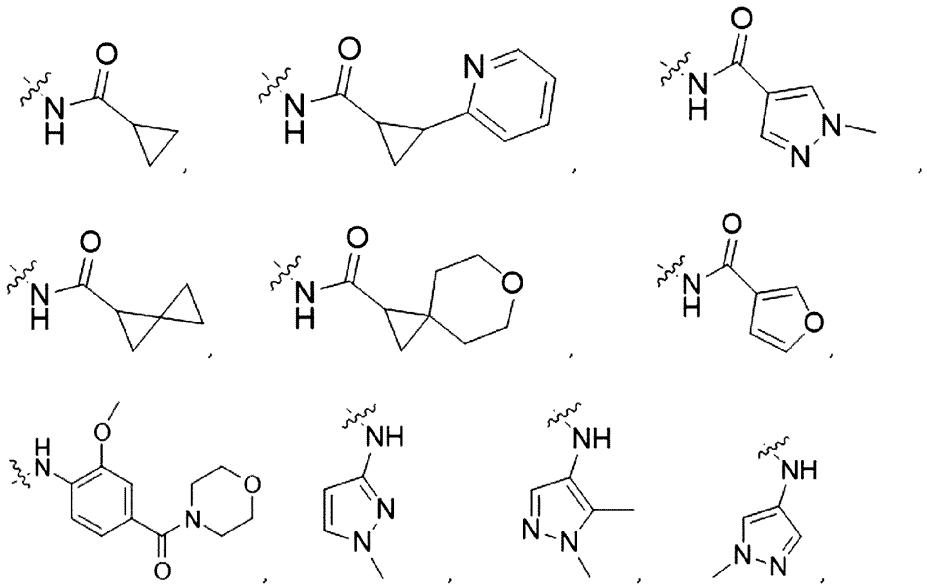
[166] R_{3A} 내지 R_{3C}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

[167] R_{3D}는수소, -C_{1-6}알킬 또는 모르폴린이고, 여기서 -C_{1-6}알킬는 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

[168] R_{3E} 및 R_{3F}은 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

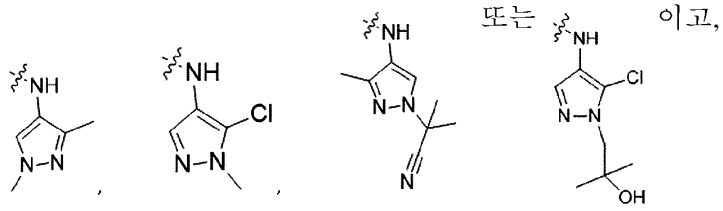
[169] R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬,

[170]



[171]

또는 이고,



[172] R_5는 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

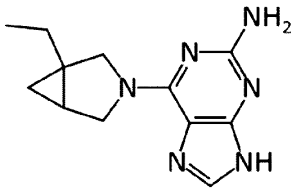
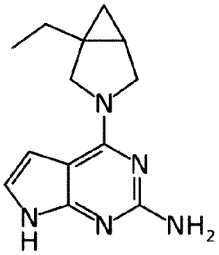
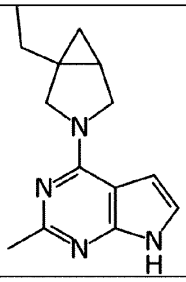
[173] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것일 수 있다.

[174] 일 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 표 1의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

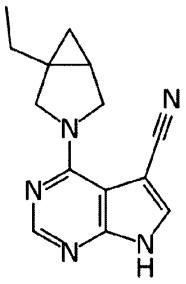
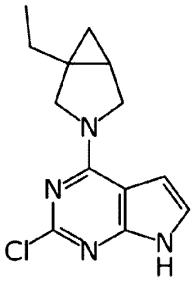
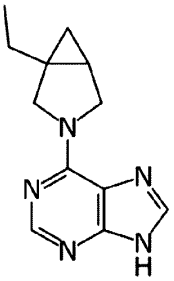
[175]

[176] **[표 1]**

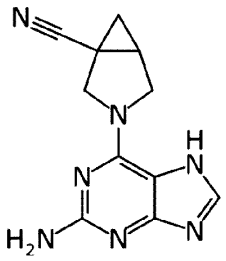
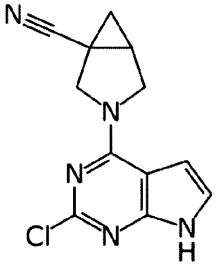
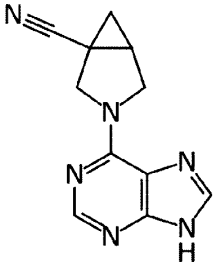
[177]

번호	명칭	화학식	화합물
1	NRX02004		6-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-9H-퓨린-2-아민
2	NRX02065		4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민
3	NRX02066		4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

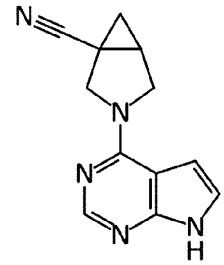
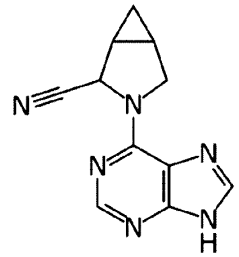
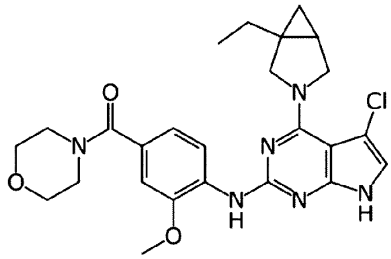
[178]

4	NRX02067		4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1,5,7-트리아자-1H-인덴-3-카르보니트릴
5	NRX02068		2-클로로-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘
6	NRX02069		6-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-퓨린

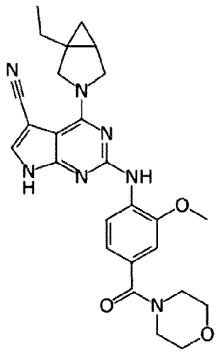
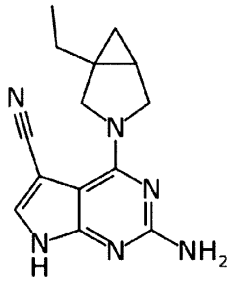
[179]

7	NRX02070		3-(2-아미노-7H-퓨린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르보니트릴
8	NRX02071		3-(2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르보니트릴
9	NRX02072		3-(9H-퓨린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르보니트릴;

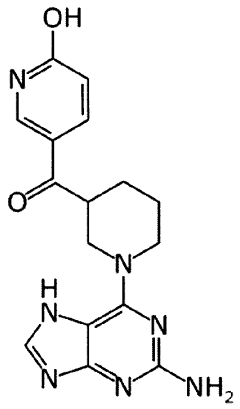
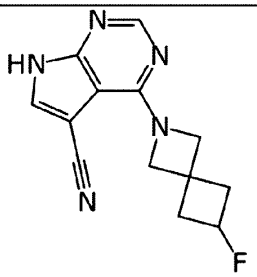
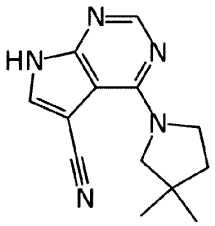
[180]

10	NRX02073		3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르보니트릴
11	NRX02074		3-(9H-퓨린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르보니트릴
12	NRX02075		(4-((5-클로로-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모르폴리노)메타논

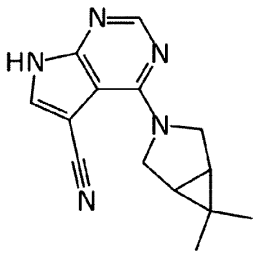
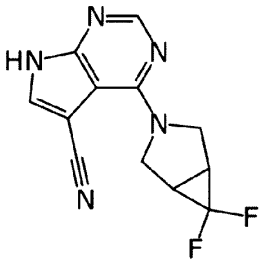
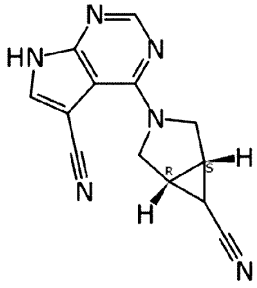
[181]

13	NRX02076		4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-((2-메톡시-4-(모르폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
14	NRX02077		2-아미노-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

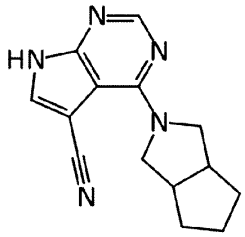
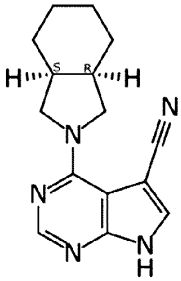
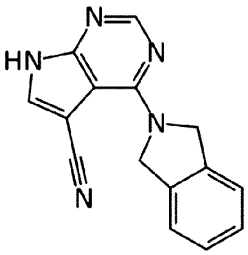
[182]

15	NRX02078		(1-(2-아미노-7H-퓨린-6-일)피페리딘-3-일)(6-히드록시피리딘-3-일)메타논
16	NRX02081		4-(6-플루오로-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
17	NRX02082		4-(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

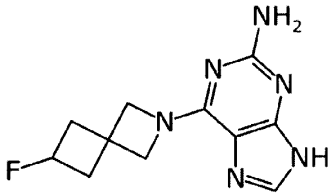
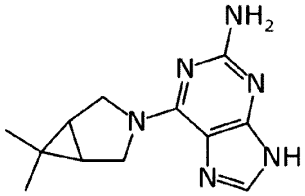
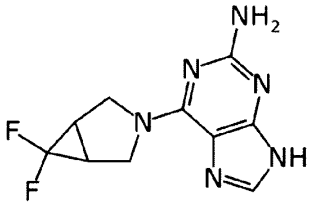
[183]

18	NRX02083		4-(6,6-디메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
19	NRX02084		4-(6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
20	NRX02085		4-((1R,5S)-6-시아노-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

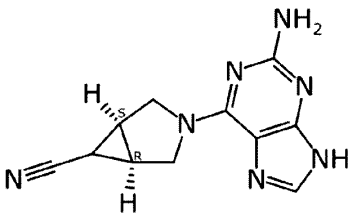
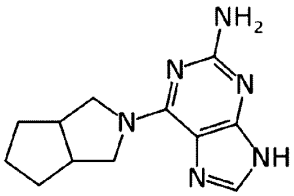
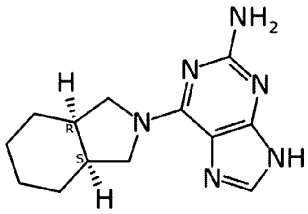
[184]

21	NRX02086		4-(헥사하드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
22	NRX02087		4-((3aR,7aS)-옥타하드로-2H-아이소인돌-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
23	NRX02088		4-(아이소인돌린-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

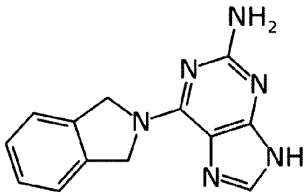
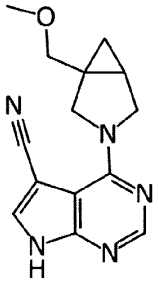
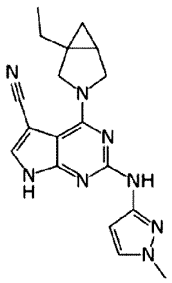
[185]

24	NRX02089		6-(6-플루오로-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-9H-퓨린-2-아민
25	NRX02090		6-(6,6-디메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-9H-퓨린-2-아민
26	NRX02091		6-(6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-9H-퓨린-2-아민

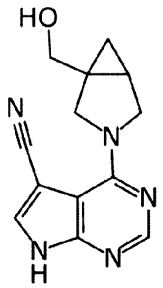
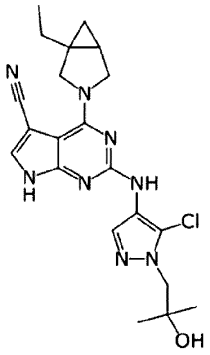
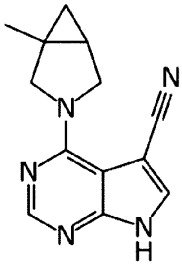
[186]

27	NRX02092		(1R,5S)-3-(2-아미노-9H-퓨린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-6-카르보니트릴
28	NRX02093		6-(헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)-9H-퓨린-2-아민
29	NRX02094		6-((3aR,7aS)-옥타히드로-2H-아이소인돌-2-일)-9H-퓨린-2-아민

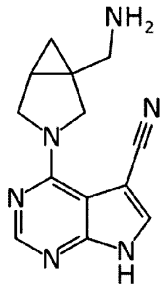
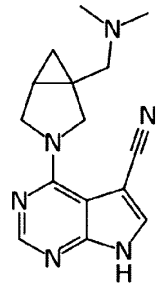
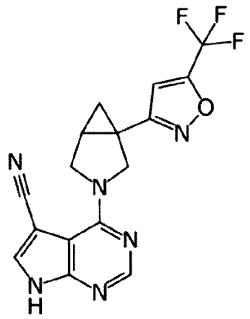
[187]

30	NRX02095		6-(아이소인돌린-2-일)-9H-퓨린-2-아민
31	NRX02096		4-{1-(메톡시메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
32	NRX02097		4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

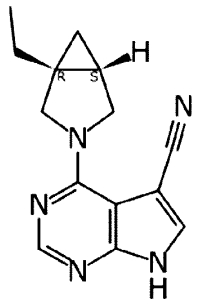
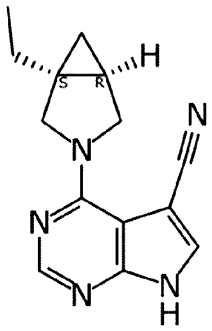
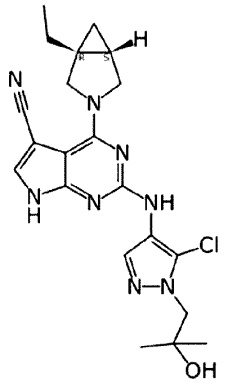
[188]

33	NRX02098		4-(1-(히드록시메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
34	NRX02099		2-((5-클로로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
35	NRX02100		4-(1-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

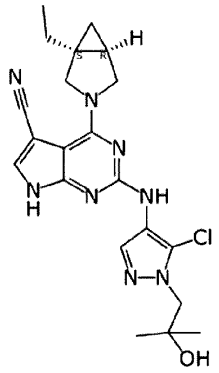
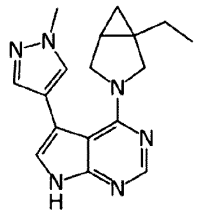
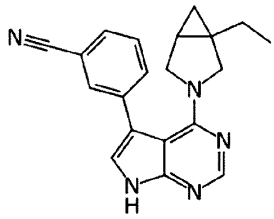
[189]

36	NRX02101		4-(1-(아미노메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
37	NRX02102		4-(1-((디메틸아미노)메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
38	NRX02103		4-(1-(5-(트리플루오로메틸)아이소옥사졸-3-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2.3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

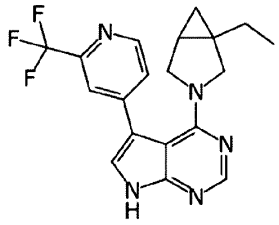
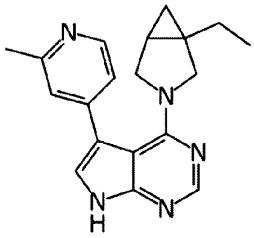
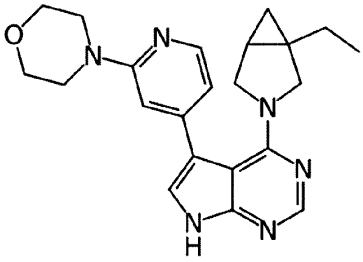
[190]

39	NRX02104		4-((1*R*,5*S*)-1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카르보니트릴
40	NRX02105		4-((1*S*,5*R*)-1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카르보니트릴
41	NRX02106		2-((5-클로로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-((1R,5S)-1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

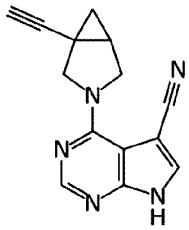
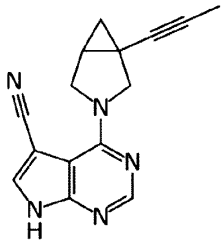
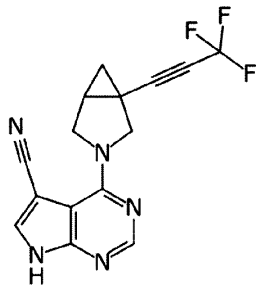
[191]

42	NRX02107		2-((5-클로로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-((1S,5R)-1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
43	NRX02108		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-3-(1-메틸-4-피라졸일)-1H-1,5,7-트리아자인덴
44	NRX02109		3-(4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)벤조니트릴

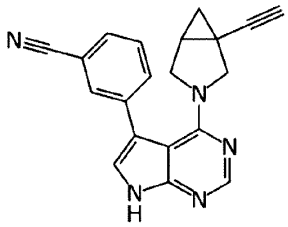
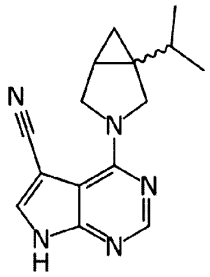
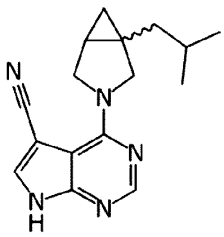
[192]

45	NRX02110		4-(1-에틸-3-아자비시클로 [3.1.0]헥산-3-일)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘
46	NRX02111		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-3-(2-메틸-4-피리딜)-1H-1,5,7-트리아자인덴
47	NRX02112		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-3-(2-모르폴리노-4-피리딜)-1H-1,5,7-트리아자인덴

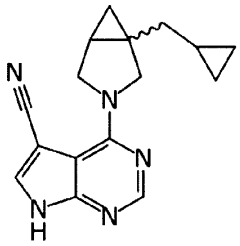
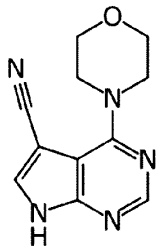
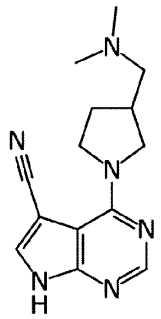
[193]

48	NRX02113		4-(1-에티닐-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
49	NRX02114		4-{1-(1-프로피닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
50	NRX02115		4-{1-(3,3,3-트리플루오로-1-프로피닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

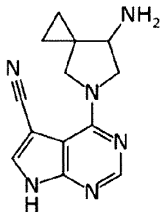
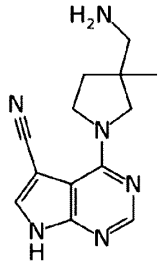
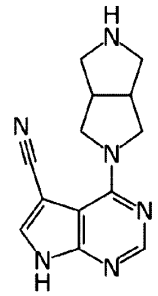
[194]

51	NRX02116		m-{4-(1-에티닐-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-yl}벤조니트릴
52	NRX02117		4-(1-이소프로필-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
53	NRX02118		4-(1-이소뷰틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

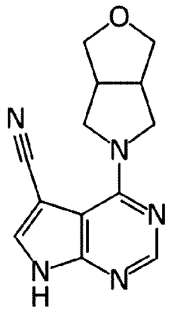
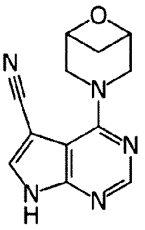
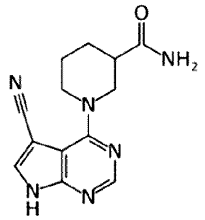
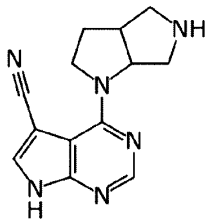
[195]

54	NRX02119		4-{1-(시클로프로필메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
55	NRX02120		4-모르폴리노-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
56	NRX02121		4-{3-[(디메틸아미노)메틸]-1-피롤리디닐}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

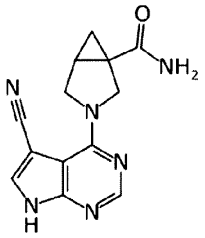
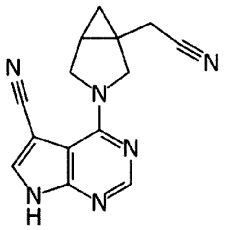
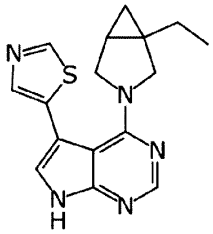
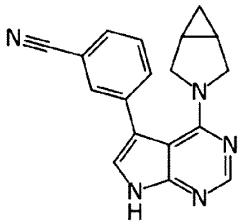
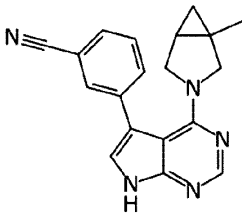
[196]

57	NRX02122		4-(7-아미노-5-아자-5-스피로[2.4]헵틸)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
58	NRX02123		4-[3-(아미노메틸)-3-메틸-1-피롤리디닐]-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
59	NRX02124		4-(3,7-디아자비시클로[3.3.0]옥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

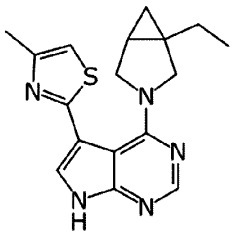
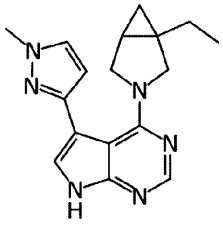
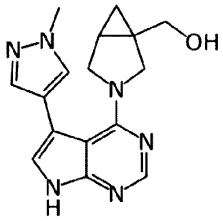
[197]

60	NRX02125		4-(3-옥사-7-아자비시클로[3.3.0]옥-7-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
61	NRX02126		4-(6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
62	NRX02127		1-(3-시아노-1H-1,5,7-트리아자인덴-4-일)-3-피페리딘카복사아미드
63	NRX02128		4-(2,7-디아자비시클로[3.3.0]옥-2-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

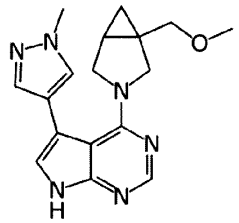
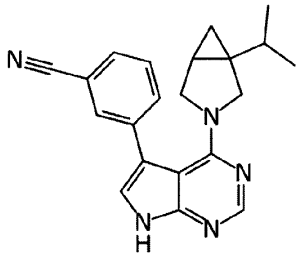
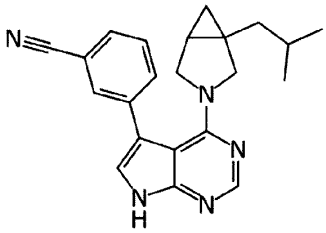
[198]

64	NRX02129		3-(3-시아노-1H-1,5,7-트리아자인덴-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-카복사아미드
65	NRX02130		4-{1-(시아노메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
66	NRX02131		5-(4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)티아졸
67	NRX02132		m-{4-(3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-일}벤조니트릴
68	NRX02133		m-{4-(1-메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-일}벤조니트릴

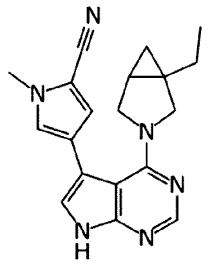
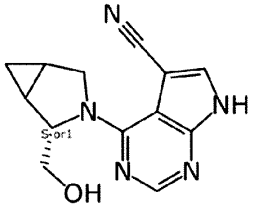
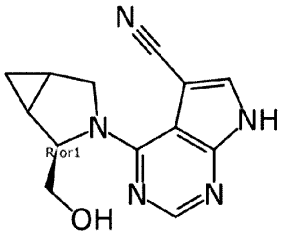
[199]

69	NRX02134		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-3-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴
70	NRX02135		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-3-(1-메틸-3-피라졸일)-1H-1,5,7-트리아자인덴
71	NRX02136		{3-[3-(1-메틸-4-피라졸일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-4-일]-3-아자비시클로[3.1.0]헥-1-일}메탄올

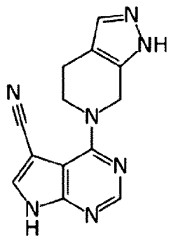
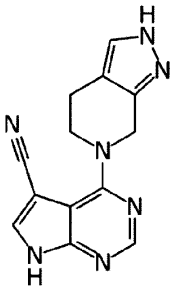
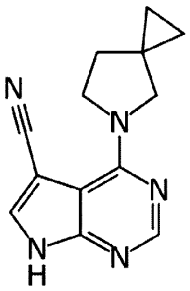
[200]

72	NRX02137		4-{1-(메톡시메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일}-3-(1-메틸-4-피라졸일)-1H-1,5,7-트리아자인덴
73	NRX02138		m-{4-(1-이소프로필-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-일}벤조니트릴
74	NRX02139		m-{4-(1-이소뷰틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-일}벤조니트릴

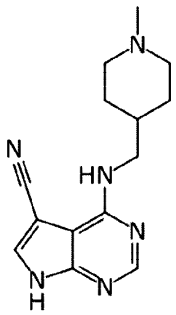
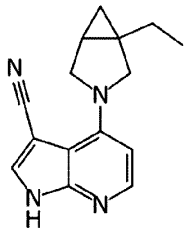
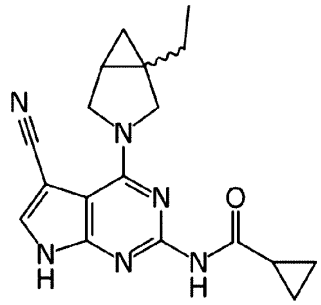
[201]

75	NRX02140		4-(4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-1-메틸-1H-피롤-2-카르보니트릴
76	NRX02141		4-{(2S)-2-(히드록시메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
77	NRX02142		4-{(2R)-2-(히드록시메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

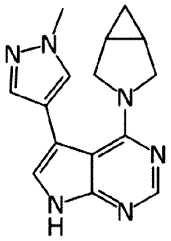
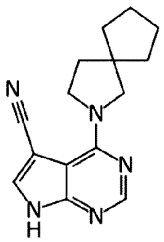
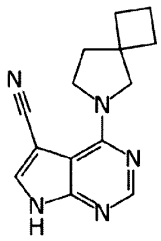
[202]

78	NRX02143		4',5',6',7'-테트라하이드로-1H,3'H-1,2',3',5,5',7-헥사아자-[4,5'-비인덴일]-3-카르보니트릴
79	NRX02144		4',5',6',7'-테트라하이드로-1H,2'H-1,2',3',5,5',7-헥사아자-[4,5'-비인덴일]-3-카르보니트릴
80	NRX02145		4-(5-아자-5-스파이로[2.4]헵틸)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

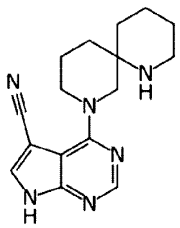
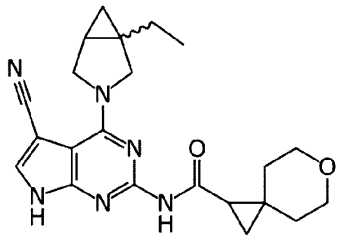
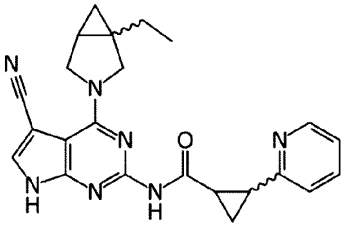
[203]

81	NRX02146		4-{[(1-메틸-4-피페리딜)메틸]아미노}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
82	NRX02147		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,7-디아자인덴-3-카르보니트릴
83	NRX02148		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}시클로프로판카복사아미드

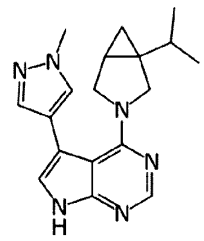
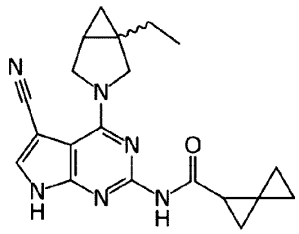
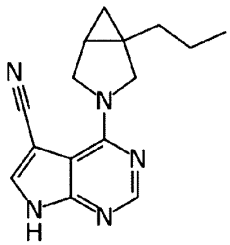
[204]

84	NRX02149		4-(3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-3-(1-메틸-4-피라졸일)-1H-1,5,7-트리아자인덴
85	NRX02150		4-(2-아자-2-스파이로[4.4]노닐)-1H-1,5,7- 트리아자인덴-3-카르보니트릴
86	NRX02151		4-(6-아자-6-스파이로[3.4]옥틸)-1H-1,5,7- 트리아자인덴-3-카르보니트릴

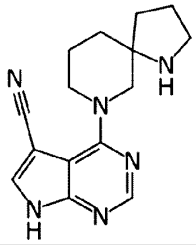
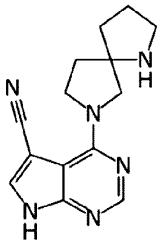
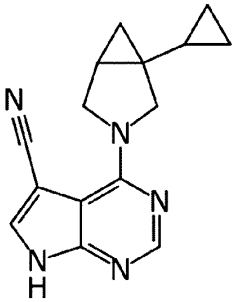
[205]

87	NRX02152		4-(1,8-디아자-8-스파이로[5.5]운데실)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
88	NRX02153		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}-6-옥사-1-스파이로[2.5]옥탄카복사아미드
89	NRX02154		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}2-(2-피리딜)시클로프로판카복사아미드

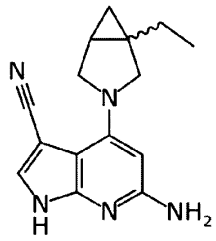
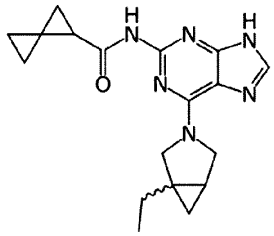
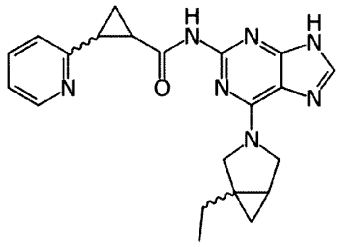
[206]

90	NRX02155		4-(1-이소프로필-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-3-(1-메틸-4-피라졸일)-1H-1,5,7-트리아자인덴
91	NRX02156		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}-1-스파이로[2.2]펜탄카복사아미드
92	NRX02157		4-(1-프로필-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

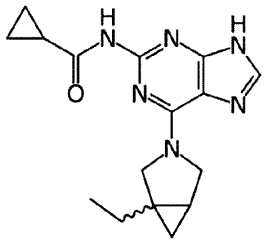
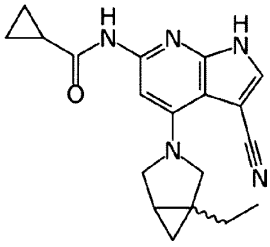
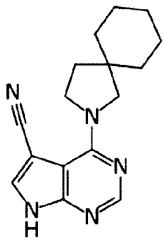
[207]

93	NRX02158		4-(1,7-디아자-7-스파이로[4.5]데실)-1H-1,5,7- 트리아자인덴-3-카르보니트릴
94	NRX02159		4-(1,7-디아자-7-스파이로[4.4]노닐)-1H-1,5,7- 트리아자인덴-3-카르보니트릴
95	NRX02160		4-(1-시클로프로필-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

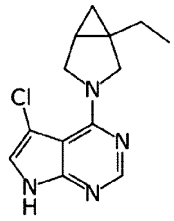
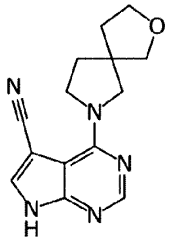
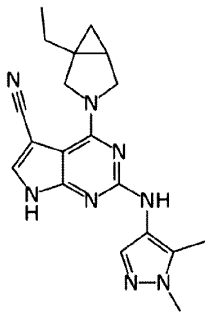
[208]

96	NRX02161		6-아미노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,7-디아자인덴-3-카르보니트릴
97	NRX02162		N-{6-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-2-퓨리닐}-1-스파이로[2.2]펜탄카복사아미드
98	NRX02163		N-{6-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-2-퓨리닐}2-(2-피리딜) 시클로프로판카복사아미드

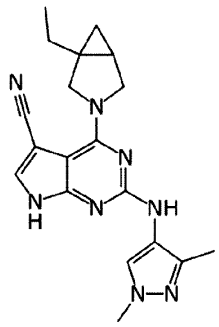
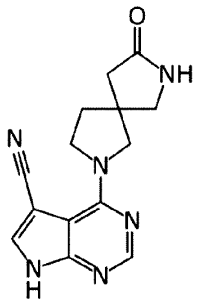
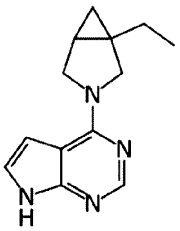
[209]

99	NRX02164		N-{6-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-2-퓨리닐}시클로프로판 카복사아미드
100	NRX02165		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,7-디아자인덴-6-일} 시클로프로판 카복사아미드
101	NRX02166		4-(2-아자-2-스파이로[4.5]데실)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

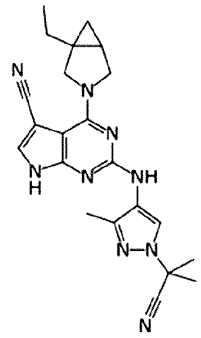
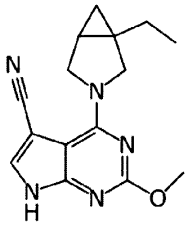
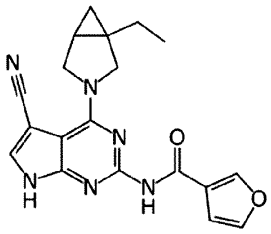
[210]

102	NRX02167		3-클로로-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴
103	NRX02168		4-(2-옥사-7-아자-7-스파이로[4.4]노닐)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
104	NRX02169		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-6-(1-메틸-5-메틸-4-피라졸일아미노)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

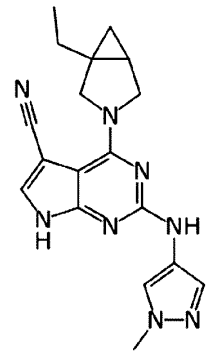
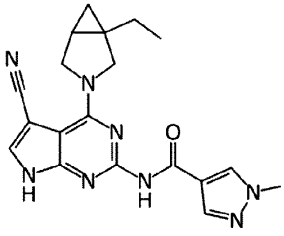
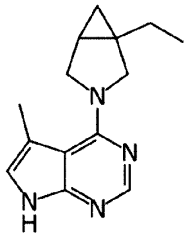
[211]

105	NRX02170		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-6-(1-메틸-3-메틸-4-피라졸일아미노)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
106	NRX02171		4-(8-옥소-2,7-디아자-2-스파이로[4.4]노닐)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
107	NRX02172		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴

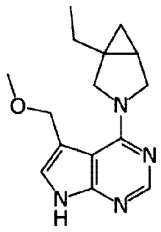
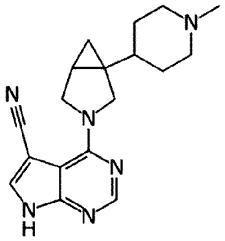
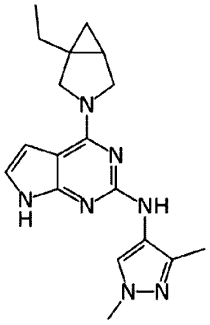
[212]

108	NRX02173		2-((1-(2-시아노프로판-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카르보니트릴
109	NRX02174		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-6-메톡시-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
110	NRX02175		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}-3-퓨라미드

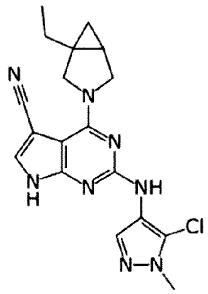
[213]

111	NRX02176		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-6-(1-메틸-4-피라졸일아미노)-1H-1,5,7- 트리아자인덴-3-카르보니트릴
112	NRX02177		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}-1-메틸-4-피라졸카복사아미드
113	NRX02178		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-3-메틸-1H-1,5,7-트리아자인덴

[214]

114	NRX02179		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-5-(메톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘
115	NRX02180		4-{1-(1-메틸-4-피페리딜)-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
116	NRX02181		1-메틸-3-메틸-4-피라졸일){4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}아민

[215]

117	NRX02182		2-((5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

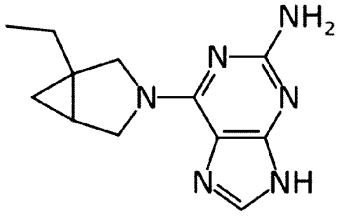
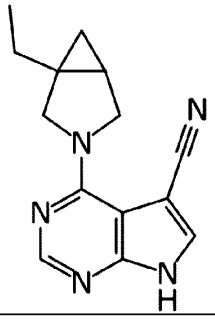
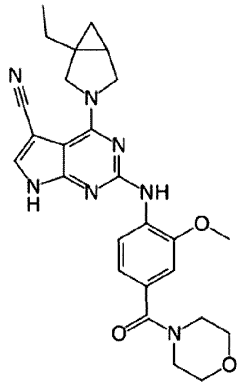
[216]

[217] 일 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 표 2의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

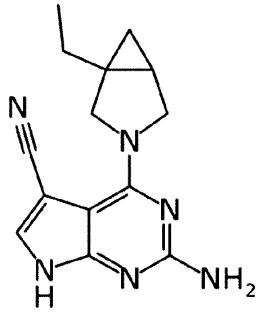
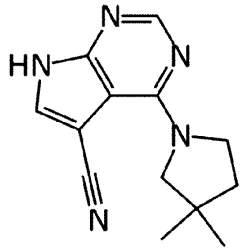
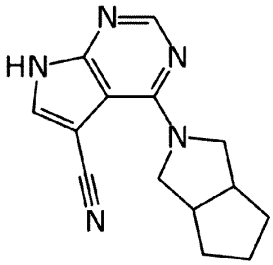
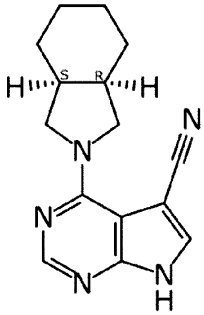
[218]

[219] **[표 2]**

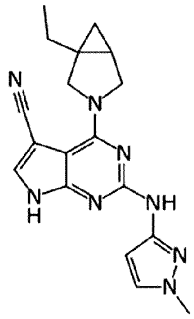
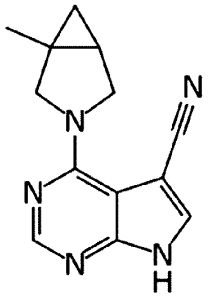
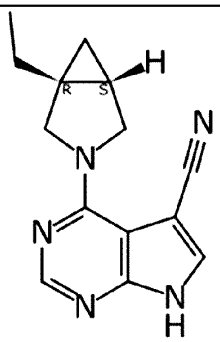
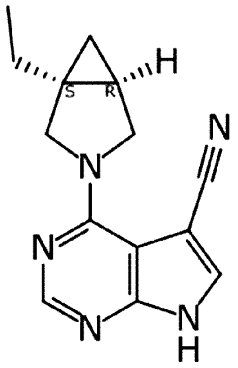
[220]

명칭	화학식	화합물
NRX02004		6-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-9H-퓨린-2-아민
NRX02067		4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1,5,7-트리아자-1H-인덴-3-카르보니트릴
NRX02076		4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-((2-메톡시-4-(모르폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

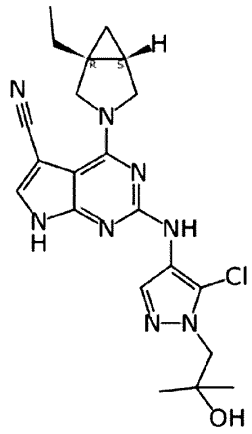
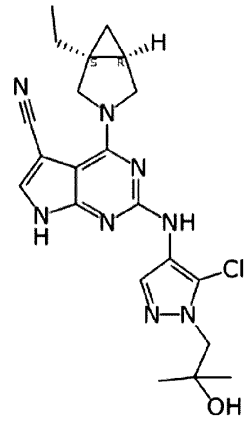
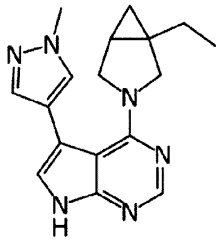
[221]

NRX02077		2-아미노-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
NRX02082		4-(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
NRX02086		4-(헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
NRX02087		4-((3aR,7aS)-옥타히드로-2H-아이소인돌-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

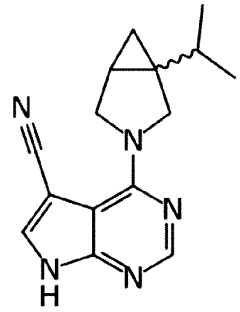
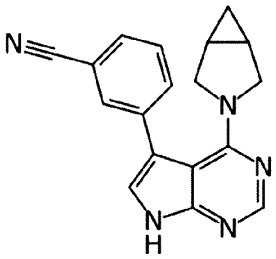
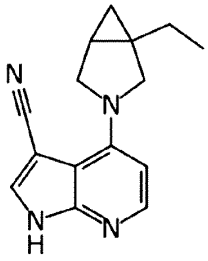
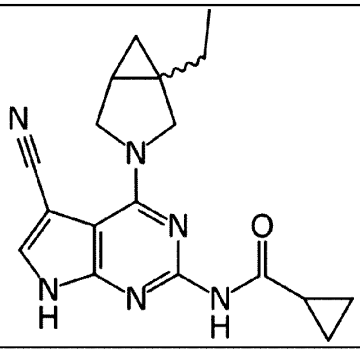
[222]

NRX02097		4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
NRX02100		4-(1-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
NRX02104		4-((1*R*,5*S*)-1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카르보니트릴
NRX02105		4-((1*S*,5*R*)-1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카르보니트릴

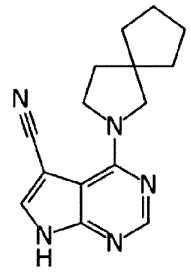
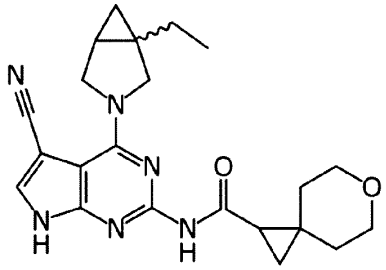
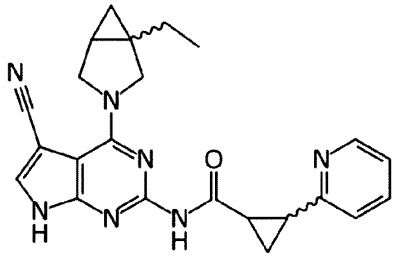
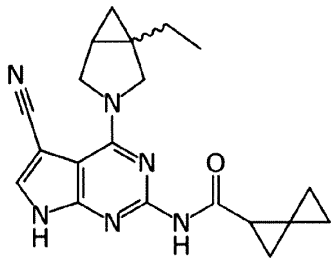
[223]

NRX02106		2-((5-클로로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-((1R,5S)-1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
NRX02107		2-((5-클로로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-((1S,5R)-1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴
NRX02108		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-3-(1-메틸-4-피라졸일)-1H-1,5,7-트리아자인덴

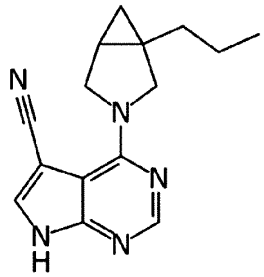
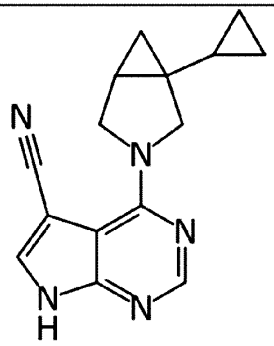
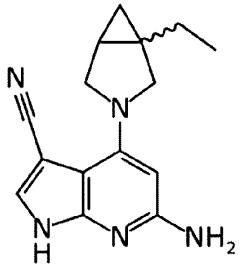
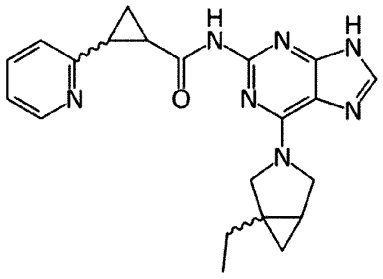
[224]

NRX02117		4-(1-이소프로필-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
NRX02132		m-{4-(3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-일}벤조니트릴
NRX02147		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,7-디아자인덴-3-카르보니트릴
NRX02148		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}시클로프로판카복사아미드

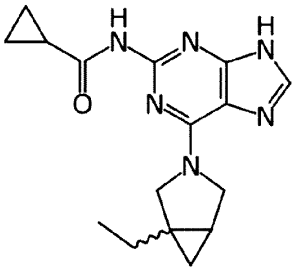
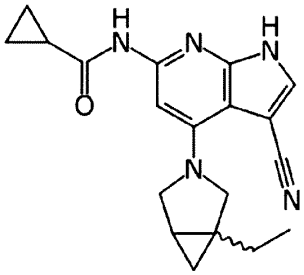
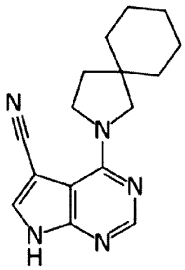
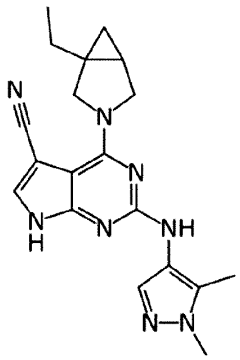
[225]

NRX02150		4-(2-아자-2-스파이로[4.4]노닐)-1H-1,5,7- 트리아자인덴-3-카르보니트릴
NRX02153		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}-6-옥사-1-스파이로[2.5]옥탄카복사아미드
NRX02154		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}2-(2-피리딜)시클로프로판카복사아미드
NRX02156		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}-1-스파이로[2.2]펜탄카복사아미드

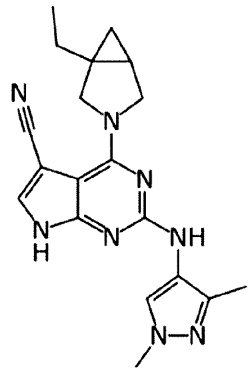
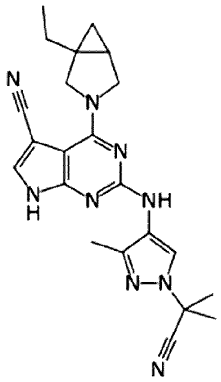
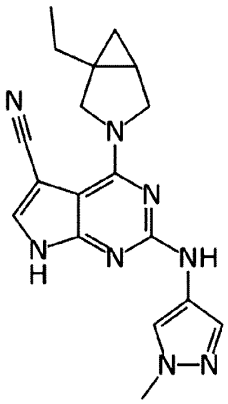
[226]

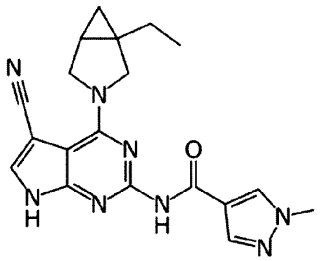
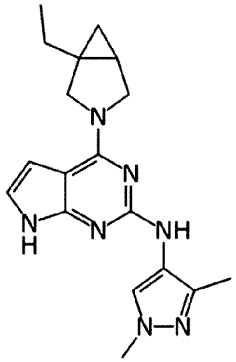
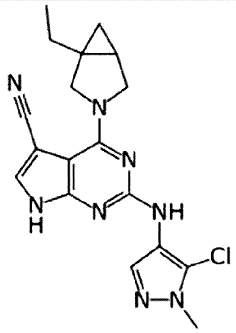
NRX02157		4-(1-프로필-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
NRX02160		4-(1-시클로프로필-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
NRX02161		6-아미노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,7-디아자인덴-3-카르보니트릴
NRX02163		N-{6-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-2-퓨리닐}2-(2-피리딜) 시클로프로판 카복사아미드

[227]

NRX02164		N-{6-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-2-퓨리닐}시클로프로판카복사아미드
NRX02165		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,7-디아자인덴-6-일} 시클로프로판카복사아미드
NRX02166		4-(2-아자-2-스파이로[4.5]데실)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
NRX02169		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-6-(1-메틸-5-메틸-4-피라졸일아미노)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴

[228]

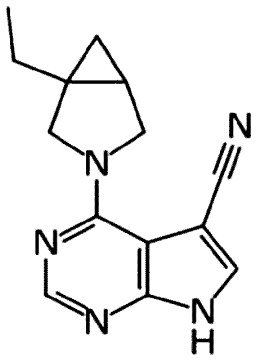
NRX02170		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-6-(1-메틸-3-메틸-4-피라졸일아미노)-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카르보니트릴
NRX02173		2-((1-(2-시아노프로판-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카르보니트릴
NRX02176		4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-6-(1-메틸-4-피라졸일아미노)-1H-1,5,7- 트리아자인덴-3-카르보니트릴

NRX02177		N-{3-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}-1-메틸-4-피라졸카복사아미드
NRX02181		1-메틸-3-메틸-4-피라졸일){4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}아민
NRX02182		2-((5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

[229]

[230] 일 실시태양에서, 본 발명은 하기 화합물(NRX02067) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[231]



[232] 상기 화합물(NRX02067) (4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1,5,7-triaza-1H-indene-3-carbonitrile)은

[233] 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine-5-carbonitrile,

[234] 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1,5,7-triaza-1H-indene-3-carbonitrile,

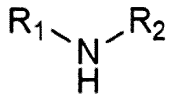
[235] 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile, 또는

[236] 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile 로 알려져 있다.

[237] 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물 및 하기 화학식 3의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 상기 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[238] [화학식 2]

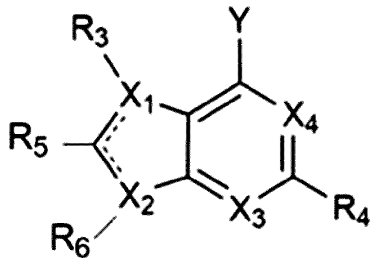
[239]



[240]

[241] [화학식 3]

[242]



[243] 상기 식 중,

[244] ·····는 각각 독립적으로 존재하지 않거나 또는 단일 결합이고,

[245] X_1 내지 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[246] Y는 할로겐이고,

[247] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 알킬, -O-알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -알킬-시클로알킬, -알킬-헤테로시클로알킬, -알킬-아릴 또는 -알킬-헤테로아릴이거나,

[248] R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 헤테로시클로알킬이고,

[249] R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, 알킬, -알킬-O-알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[250] R_4는 수소, 할로, 시아노, $-NH_2$, -알킬, -알킬-O-알킬, -O-알킬, $-N(R_{4A})(R_{4B})$, $-N(R_{4D})C(=O)(R_{4C})$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[251] R_{4A} 내지 R_{4D}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴, 아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고,

[252] R_5는 수소, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[253] R_6는 존재하지 않거나, 수소, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[254] 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, NH_2, 시아노, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알키닐-알킬, -O-알킬, -알킬-CN, -알킬-OH, -알킬-O-알킬, $-알킬-NH_2$, -알킬-N(알킬)(알킬), -알킬-시클로알킬, NH_2, -N(알킬)(알킬), $-C(=O)-NH_2$, -C(=O)-헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[255] 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병을 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[256] 일 실시태양양에서, 상기 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병은 파킨슨병(Parkinson's disease)일 수 있다.

[257] 본 발명은 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[258] 본 발명은 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 파킨슨 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 파킨슨병의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[259]

발명의 효과

[260] 본 발명의 신규한 화합물은 LRRK2 단백질 키나제에 대해 우수한 저해 활성을 가지므로, LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병을 예방 또는 치료하는데 유용하다.

[261] 또한 본 발명의 신규한 화합물은 질병 치료(disease modifying therapy)의 작용뿐만 아니라, A2AR 길항제(antagonist)로 작용하여 도파민 분비와 관련된 질병의 증상 완화(symptomatic treatment)에도 유용하다.

[262] 따라서, 본 발명의 신규한 화합물은 파킨슨병을 치료 또는 예방하는데 유용하게 사용될 수 있다.

[263]

도면의 간단한 설명

[264] 도 1은 ADP-glo assay를 수행하여 LRRK2 단백질의 효소활성을 저해하는 정도를 나타낸 결과이다.

[265] 도 2는 HEK 293 세포에서 NanoBRET assay를 수행하여 LRRK2 단백질의 활성을 저해하는 정도를 나타낸 결과이다.

[266] 도 3은 T-REx™ 293 LRRK2 Wild type 세포주에서 LRRK2 단백질에 결합하여 인산화를 억제하는 수준을 정량적으로 평가한 결과이다.

[267] 도 4는 T-REx™ 293 LRRK2 Wild type 세포주에서 LRRK2 키나제 도메인에 대한 화합물 세포내 활성을 검증한 Western Blot 결과이다.

[268] 도 5는 T-REx™ 293 LRRK2 Wild type 세포주에서 LRRK2 키나제 도메인에 대한 화합물의 세포 독성(Cell viability assay)을 확인한 결과이다.

[269] 도 6은 LRRK2 키나제 도메인에 대하여 유형 I 저해제와 유형 II 저해제로 모두 작용할 수 있다는 것과 라세믹 혼합물이 개별 구조이성질체에 비하여 더 안정하게 결합할 수 있다는 것을 분자 계산으로 분석한 결과이다.

[270]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[271] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시태양 및 제조예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시태양 및 제조예에 한정되지 않는다.

[272] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 “포함” 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[273] 본 발명의 화학식에 사용된 "  "은 당업계에서 사용되는 관습에 따라, 잔기 또는 치환기 "R"이 골격 구조에 부착되어 있는 것을 의미한다.

[274] 본 발명에 사용된 용어 "알킬"은 치환 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 및/또는 4차 탄소 원자를 갖는 탄화수소이며, 직쇄형, 분지형, 환형, 또는 이들의 조합, 또는 이들의 입체화학 구조를 포함하는 포화 지방족기를 포함한다. 예를 들어, 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C1-C20 알킬), 1 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C1-C10 알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C1-C6 알킬)를 가질 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 바람직한 실시양태에서, 알킬은 C1-C6 알킬을 지칭한다. 적합한 알킬기의 예로는 메틸 (Me, -CH3), 에틸 (Et, -CH2CH3), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH2CH2CH3), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH3)2), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH2CH2CH2CH3), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH2CH(CH3)2), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH3)CH2CH3), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH3)3), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH2CH2CH2CH2CH3), 2-펜틸 (-CH(CH3)CH2CH2CH3), 3-펜틸 (-CH(CH2CH3)2), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH3)2CH2CH3), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH3)CH(CH3)2), 3-메틸-1-부틸 (-CH2CH2CH(CH3)2), 2-메틸-1-부틸 (-CH2CH(CH3)CH2CH3), 1-헥실 (-CH2CH2CH2CH2CH2CH3), 2-헥실 (-CH(CH3)CH2CH2CH2CH3), 3-헥실 (-CH(CH2CH3)(CH2CH2CH3)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH3)2CH2CH2CH3), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH3)CH(CH3)CH2CH3), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH3)CH2CH(CH3)2), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH3)(CH2CH3)2), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH2CH3)CH(CH3)2), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH3)2CH(CH3)2), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH3)C(CH3)3), 및 옥틸 (-(CH2)7CH3)을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 더욱이, 명세서, 제조예 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용되는 용어 "알킬"은 비치환 및 치환된 알킬기 모두를 포함하는 것으로 의도되며, 이들 중 후자는 트리플루오로메틸과 같은 할로알킬기 등을 포함하는, 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 잔기를 지칭한다.

[275] 본 발명에서 사용된 용어 “알케닐”은 1차, 2차, 3차 및/또는 4차 탄소 원자를 갖고, 직쇄형, 분지형 및 환형, 또는 이들의 조합을 포함하고, 1개 이상의 불포화 영역, 즉, 탄소-탄소 sp2 이중 결합을 갖는 탄화수소이다. 예를 들어, 알케닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C2-C20 알케닐), 2 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C2-C12 알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C2-C10 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C2-C6 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐 기의 예로는 비닐 (-CH=CH2), 알릴 (-CH2CH=CH2), 시클로펜테닐 (-C5H7), 및 5-헥세닐 (-CH2CH2CH2CH2CH=CH2)을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[276] 본 발명에서 사용된 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 기를 나타낸다.

[277] 본 발명에서 사용된 용어 "C_{x-y}" 또는 "C_x-C_y"는, 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학적 잔기와 함께 사용되는 경우, 사슬 내에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것으로 여겨진다. C_0알킬은 기가 말단 위

치에 있는 경우에는 수소, 내부에 있는 경우에는 결합을 나타낸다. 예를 들어, (C_1-C_6)알킬기는 사슬 내에 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다.

[278] 본 발명에서 사용된 용어 "알콕시"는 알킬기가 산소 원자를 통해 모 화합물에 부착된 것으로 -O-알킬로 표시될 수 있으며, 이 때 알킬기는 본원에 정의된 바와 같으며 치환 또는 비치환된 것일 수 있다. 알콕시기의 알킬기는 예를 들어, 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C1-C20 알콕시), 1 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C1-C12 알콕시), 1 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C1-C10 알콕시), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C1-C6 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시기의 예로는 메톡시 (-O-CH3 또는 -OMe), 에톡시 (-OCH2CH3 또는 -OEt), 및 t-부톡시 (-OC(CH3)3 또는 -O-tBu) 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[279] 본 발명에서 사용된 용어 "알콕시알킬"은 본원에 정의된 알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭하며, -알킬-O-알킬로도 표시될 수 있다.

[280] 본 발명에서 사용된 용어 "아실"은 -C(=O)-기를 지칭한다.

[281] 본 발명에서 사용된 용어 "아릴아실"은 적어도 1개의 수소 원자가 본 명세서에서 정의된 바와 같은 아릴기로 치환된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 아실기를 지칭한다.

[282] 본 발명에서 사용된 용어 "-C(=O)헤테로아릴"은 적어도 1개의 수소 원자가 본 명세서에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴기로 치환된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 아실기를 지칭한다.

[283] 본 발명에서 사용된 용어 “시클로알킬”, 및 "카보시클릴"은 모노시클릭 고리로 탄소수 3 내지 12개(C3-C12) 또는 바이시클릭 고리로 탄소수 7 내지 12개를 갖는 1가 비방향족, 포화 또는 부분 불포화 고리를 의미한다. 탄소수 7 내지 12개의 바이시클릭 카보시클릴은 예컨대 바이시클로[4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열될 수 있고, 9 내지 10개의 고리원자를 갖는 바이시클릭 카보시클릴은 바이시클로[5,6] 또는 [6,6] 시스템으로, 또는 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄 및 바이시클로[3.2.2]노난과 같은 가교 시스템으로 배열될 수 있다. 모노시클릭 카보시클릴의 예로는 비제한적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 시클로헥사디엔일, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실, 시클로도데실 등을 포함한다.

[284] 본 발명에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭인, 치환 또는 비치환된 1가 또는 2가, 포화 또는 부분 포화 비방향족 고리를 지칭한다. 또한 "헤테로시클로알킬"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 경우, 고리 중 1개 이상은 헤테로시클릭이고, 다른 시클릭 고리는 예를 들어, 시클로알킬, 시클로알

케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클로알킬일 수 있다. 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계는 융합, 다리, 또는 스피로 고리계일 수 있다. “헤테로시클로알킬"은 예를 들어, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 락토닐, 락타밀, 아제티디닐, 디히드로피리디닐, 디히드로인돌릴, 테트라히드로피리디닐(피페리디닐), 테트라히드로티오페닐, 황-산화된 테트라히드로티오페닐, 인돌레닐, 4-피페리디닐, 2-피롤리도닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 피라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 3H-인돌릴, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 퀴누클리디닐, 및 옥사졸리디닐, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등 (이들 각각은 치환되거나 또는 비치환된 것일 수 있음)을 포함한다.

[285] 본 발명에서 사용되는 용어 "아릴"은 고리의 원자 각각이 탄소인, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭인, 치환된 또는 비치환된 1가 또는 2가 방향족 탄화수소 기를 포함한다. 바람직하게는, 아릴 고리는 6- 내지 20-원 고리, 6- 내지 14-원 고리, 6- 내지 10-원 고리, 또는 보다 바람직하게는 6-원 고리이다. 아릴 기는 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 폴리시클릭 고리계일 수 있으며, 여기서 고리 중 1개 이상은 방향족이고, 예를 들어, 다른 시클릭 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클로알킬일 수 있다. 아릴기로는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 안트라센, 인덴, 인단, 페놀, 아닐린 등을 들 수 있다.

[286] 본 발명에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭인, 치환 또는 비치환된 1가 또는 2가 방향족기를 지칭한다. 방향족 고리에 함유될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적인 예로는 산소, 황 및 질소를 들 수 있다. "헤테로아릴"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 경우, 고리 중 1개 이상은 헤테로방향족이고, 다른 시클릭 고리는 예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. “헤테로아릴”은 예를 들어, 벤조푸란, 벤조티오펜, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 인돌, 이소인돌, 이속사졸, 이소티아졸, 옥사졸, 티아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 및 피리미딘 등 (이들 각각은 치환되거나 또는 비치환된 것일 수 있음)을 포함한다.

[287] 본 발명에서 사용된 용어 "아미노" 또는 "아민"은 수소 원자가 알킬, 아릴 등의 치환기로 치환 또는 비치환된 -NH2을 지칭하는 것으로, 이 때 수소 원자를 치환한 알킬, 아릴 등의 치환기는 본원에 정의된 바와 같고, 치환 또는 비치환된 것일

수 있으며, N 원자와 함께 고리 구조를 형성할 수도 있다. 적합한 아미노기의 예로는 -NH2, -N(CH3)2, -N(CH3)-CH2CH2-N(CH3)2 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서 사용된 용어 "아민알킬"은 적어도 1개의 수소 원자가 본 명세서에서 정의된 바와 같은 아민기로 치환된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.

[288] 본 발명에서 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 모두 할로겐을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모, 및 요오도를 포함한다.

[289] 본 발명에서 사용된 용어 "시아노"는 -CN기를 나타낸다.

[290] 본 발명에서 사용된 용어 "카르복실"는 -C(=O)OH 기를 나타낸다.

[291] 본 발명에서 사용된 용어 "히드록시"는 -OH 기를 나타낸다.

[292] 본 발명에 사용된 용어 "치환된", 예를 들어 "치환된 알킬"은 알킬의 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비-수소 치환기에 의해 대체된 것을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "치환된"의 의미는 1개 또는 복수개의 치환기에 의해 치환된 것일 수 있다. 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어 할로겐, 히드록실, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 알콕시알킬, 카르보닐 (예컨대, 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오카르보닐 (예컨대, 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 술프히드릴, 알킬티오, 술페이트, 술포네이트, 술파모일, 술폰아미도, 술포닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 탄화수소 사슬 상의 치환된 잔기는 경우에 따라 그 자체가 치환될 수 있다.

[293] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 환자에게 비독성이고 무해하며 상기 염에 기인한 부작용이 본 발명의 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 산부가염 또는 염기부가염을 의미한다.

[294] 본 발명에 따른 화합물은 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와 반응하여 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다.

[295] 이하 제조예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 제조예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

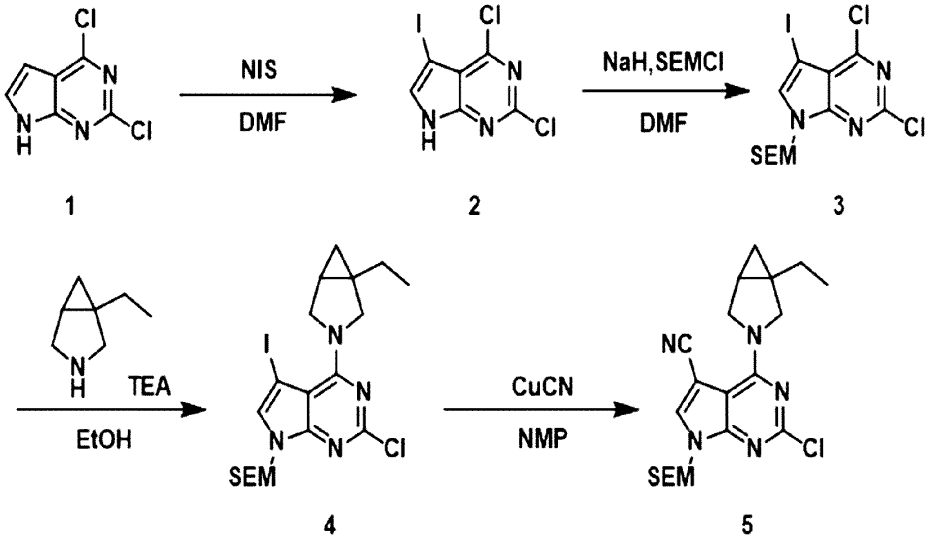
[296]

[297]

[298] **[제조예 1]**

[299] **2-chloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(5)**

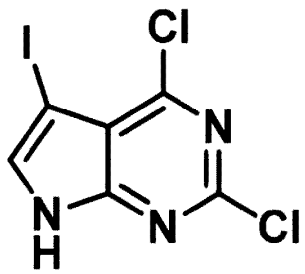
[300]



[301]

[302] **1-1. 단계 1: 2,4-dichloro-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (2)**

[303]

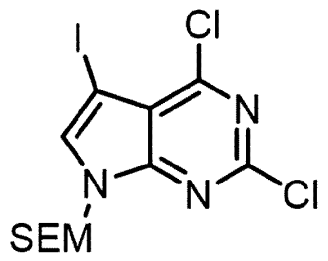


[304] 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(2.66 mmol)과 *N*-요오드숙신이미드(2.93 mmol)을 디메틸포름아미드에 넣고 50℃에서 한 시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압농축하고 에틸아세테이트와 소금물을 이용해 씻어주었다. 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 0 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 제조예 1의 목적화합물(2)를 얻었다(592 mg, 1.89 mmol, 71%, m/z = 311.3, 313.8 $[M^- H]^-$).

[305]

[306] **1-2. 단계 2: 2,4-dichloro-5-iodo-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine (3)**

[307]

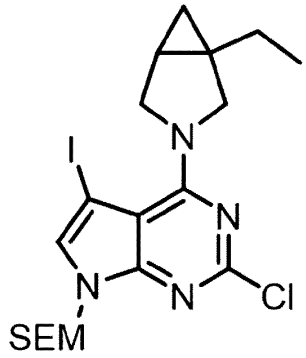


[308] 2,4-디클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.89 mmol)을 소듐하이드라이드(1.89 mmol)가 들어있는 디메틸포름아미드에 넣고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(2.26 mmol)를 반응액에 넣고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 에틸아세테이트와 소금물을 이용해 씻어주었다. 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 제조예 1의 목적화합물(3)을 얻었다(710 mg, 1.60 mmol, 85%).

[309]

[310] **1-3. 단계 3: 2-chloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-iodo-7-((2-(trimethylsilyl) ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (4)**

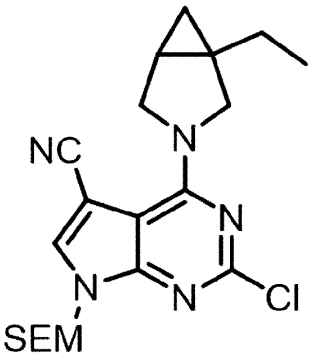
[311]



[312] 2,4-디클로로-5-요오드-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.563 mmol)을 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(0.675 mmol)과 트리에틸아민(0.844 mmol)이 들어있는 에탄올에 넣었다. 반응액을 90℃에서 2시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압농축하고 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 제조예 1의 목적화합물(4)를 얻었다(265 mg, 0.511 mmol, 91%, m/z = 519.1 $[M^+H]^+$).

[313]

[314] **1-4. 단계 4: 2-chloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy) methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile (5)**

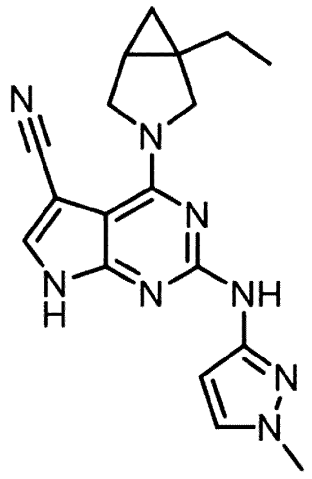
[315] 

[316] 2-클로로-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-5-아이오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.578 mmol)을 copper cyanide(1.16 mmol)가 들어있는 1-메틸-2-피롤리딘에 넣었다. 반응액을 120℃에서 3시간 교반하였다. 반응액을 상온으로 식힌 후 물과 에틸아세테이트를 넣고 Celite pad에 여과하였다. 여과액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)로 정제하여 제조예 1의 목적화합물(5)를 얻었다(210 mg, 0.502 mmol, 86.9%, m/z = 418.1 $[M^+H]^+$).

[317]

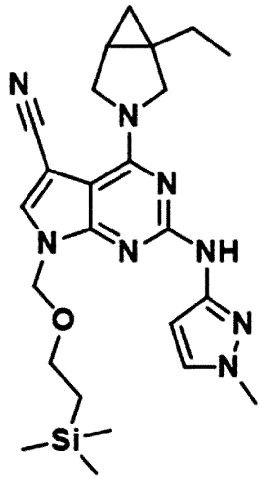
[318] **[실시예 1]**

[319] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**의 제조**(NRX02097)**

[320] 

[321]

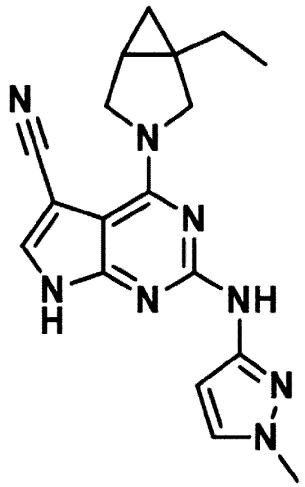
[322] **1-1.** 단계 **1: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**

[323] 

[324] 2-클로로-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(0.239 mmol)을 1-메틸-3-피라조일아민(0.311 mmol), 포타슘카보네이트(0.478 mmol)가 들어있는 sec-BuOH에 넣었다. 5분간 질소가스로 degassing을 하였다. $Pd_2(dba)_3$ (0.012 mmol), Xphos (0.024 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 4시간 교반하였다. 반응액을 Celite pad에 여과하였다. 여과액을 감압농축 한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(25 mg, 0.052 mmol, 21.8%, m/z = 479.2 $[M^+H]^+$).

[325]

[326] **1-2. 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile (NRX02097)**

[327] 

[328] 4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴

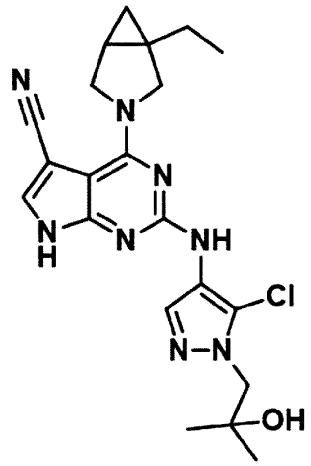
(0.094 mmol)를 트리플루오로아세트산(4.7 mmol)가 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 40℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 1의 목적화합물을 얻었다(0.9 mg, 2.58 μmol, 2.75%, m/z = 349.1 $[M^+H]^+$).

[329]

[330] **[실시예 2]**

[331] **2-((5-chloro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조 (NRX02099)**

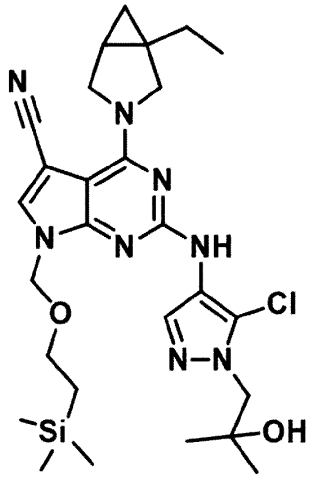
[332]



[333]

[334] **2-1. 단계 1: 2-((5-chloro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine-5-carbonitrile**

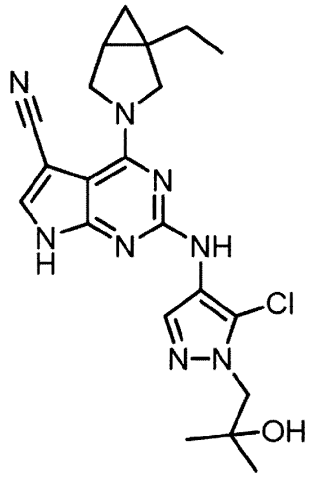
[335]



[336] 2-클로로-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(0.240 mmol)을 1-(4-아미노-5-클로로-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올(0.237 mmol), 세슘 카보네이트(0.712 mmol)가 들어있는 1,4-디옥산에 넣었다. 5분간 질소가스로 degassing을 하였다. $Pd(OAc)_2$ (0.024 mmol), BINAP (0.024 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 Celite pad에 여과하였다. 여과액을 감압농축한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(96 mg, 0.094 mmol, 40%, m/z = 571.2 $[M^+H]^+$).

[337]

[338] **2-2. 단계 2: 2-((5-chloro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile (NRX02099)**

[339] 

[340] 1 M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(0.931 mmol)을 2-((5-클로로-1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(0.093 mmol)가 들어있는 테트로하이드로퓨란에 넣었다. 반응액을 90℃에서 1시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압농축하고 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 2의 목적화합물을 얻었다(10 mg, 22.7 μmol, 24%, m/z = 441.1 $[M^+H]^+$).

[341] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.80 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H),

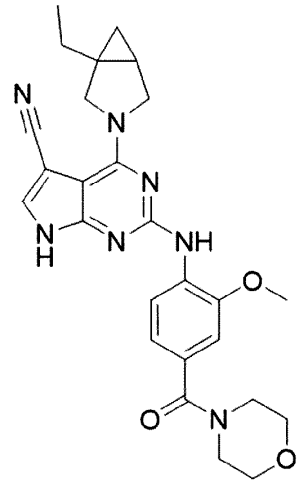
1.56 - 1.38 (m, 2H), 1.21 - 1.16 (m, 6H), 1.09 - 0.94 (m, 3H), 0.73 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 0.33 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 0.09 - 0.03 (m, 2H).

[342]

[343] **[실시예 3]**

[344] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-((2-methoxy-4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**의 제조 **(NRX02076)**

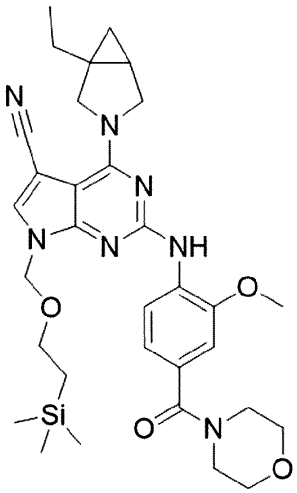
[345]



[346]

[347] **3-1. 단계 1: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-((2-methoxy-4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)amino)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine-5-carbonitrile**

[348]



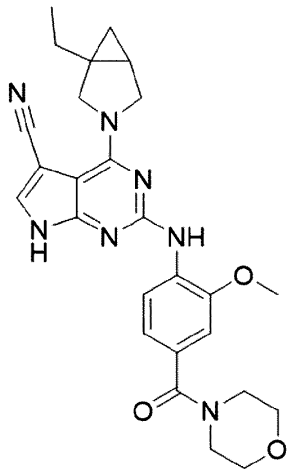
[349] 위의 제조예 1의 화합물 2-클로로-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(0.837 mmol)을 (4-아미노-3-메톡시페닐)모폴리노메타논(0.837 mmol), 포타슘

카보네이트(1.67 mmol)가 들어있는 2-부탄올(8 ml)에 넣었다. 5분간 질소가스로 degassing을 하였다. $Pd_2(dba)_3$ (0.0419 mmol), XPhos (0.0837 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 Celite pad에 여과하였다. 여과액을 감압농축 한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(150 mg, 0.243 mmol, 29%, m/z = 618.2 $[M^+H]^+$).

[350]

[351] **3-2. 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-((2-methoxy-4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile (NRX02076)**

[352]



[353] 4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-6-(2-메톡시-4-모폴리노카보닐 페닐 아미노)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴(0.0486 mmol)을 디클로로메탄(0.4 ml)용액에 넣었다. 트리플루오로아세트산(4.86 mmol)을 넣고 40℃에서 4시간동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 3의 목적화합물을 얻었다(20 mg, 0.041 mmol, 84%, m/z = 488.2 $[M^+H]^+$).

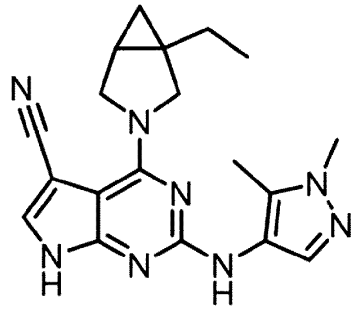
[354] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H),7.07 - 6.97 (m, 2H), 4.17 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (dd, J = 10.9,4.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H),1.80 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.54 (dt, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 1.00 (t, J =7.4 Hz, 3H), 0.72 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 0.31 (t, J = 4.2 Hz, 1H).

[355]

[356] **[실시예 4]**

[357] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-(1-methyl-5-methyl-4-pyrazolylamino)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02169)**

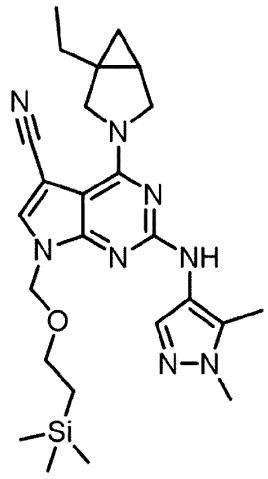
[358]



[359]

[360] **4-1 단계 1: 2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**

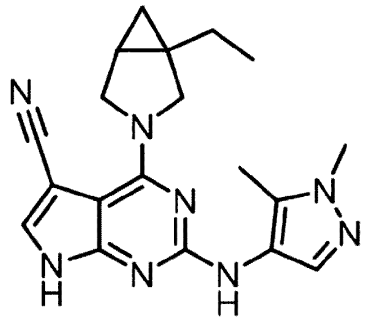
[361]



[362] 상기 제조예 1의 화합물(5) (120 mg, 0.287 mmol), 1-메틸-5-메틸-4-피라조일아민(35 mg, 0.316 mmol), 세슘카보네이트(281 mg, 0.861 mmol)을 1,4-디옥산(2.8 mL)에 용해시켰다. $Pd(OAc)_2$ (6.44 mg, 28.7 μmol) 와 BINAP (17.9 mg, 28.7 μmol)을 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 Celite Pad에 여과하였다. 반응 용매를 감압농축한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(23 mg, 46.7 μmol, 16.3%, m/z = 493.1 $[M^+H]^+$).

[363]

[364] **4-2 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-(1-methyl-5-methyl-4-pyrazolylamino)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02169)**

[365] 

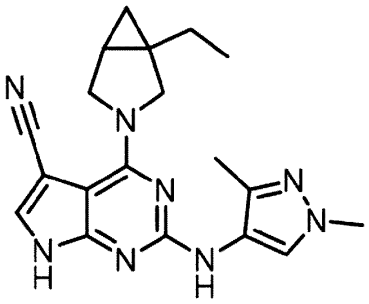
[366] 2-((1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(23 mg, 46.7 μmol)을 디클로로메탄에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산(17.6 μL, 0.233 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 50℃에서 16시간 교반하였다. 반응용매를 감압농축한 후, 7N 암모니아수를 첨가한 후 30분 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 에테르를 넣고 고체를 여과하여 실시예 4의 목적화합물을 얻었다(4 mg, 11 mol, 24%, m/z = 363.1 $[M^+H]^+$).

[367] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.72 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 0.31 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H).

[368]

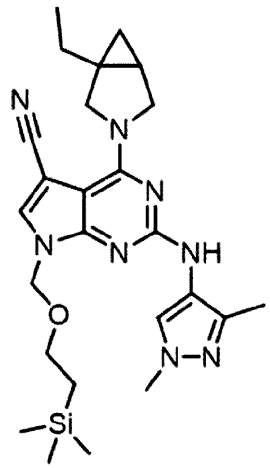
[369] **[실시예 5]**

[370] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-(1-methyl-3-methyl-4-pyrazolylamino)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조 (NRX02170)**

[371] 

[372]

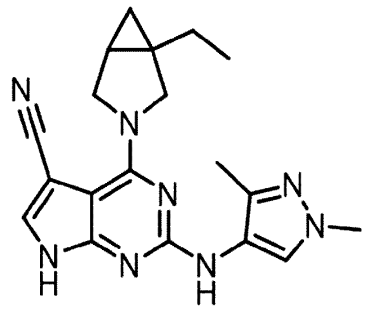
[373] **5-1 단계 1: 2-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**

[374] 

[375] 상기 제조예 1의 화합물(5) (120 mg, 0.287 mmol), 1-메틸-3-메틸-4-피라조일아민(35 mg, 0.316 mmol), 포타슘카보네이트(119 mg, 0.861 mmol)을 2-부탄올(1.0 mL)에 용해시켰다. $Pd_2(dba)_3$ (26.3 mg, 28.7 μmol)와 XPhos (13.7 mg, 28.7 μmol)을 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 Celite Pad에 여과하였다. 반응 용매를 감압농축한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)로 정제하여 화합물을 얻었다(120 mg, 244 μmol, 85%, m/z = 493.1 $[M^+H]^+$).

[376]

[377] **5-2 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-(1-methyl-3-methyl-4-pyrazolylamino)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02170)**

[378] 

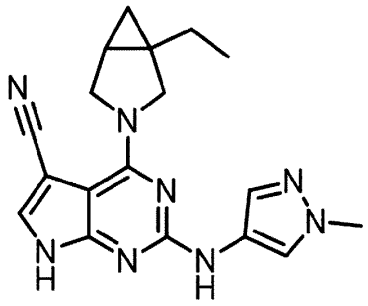
[379] 2-((1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴 (120 mg, 244 μmol)을 디클로로메탄에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산 (93.2 μL, 1.22 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 50℃에서 16시간 교반하였다. 반응용매를 감압농축한 후, 7 N 암모니아수를 첨가한 후 30분 교반하였다. 반응 용매를 감압농축한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)로 정제하여 실시예 5의 목적화합물을 얻었다(55.4 mg, 153 μmol, 63%, m/z = 363.1 $[M^+H]^+$).

[380] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.56 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.81 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.71 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 0.33 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[381]

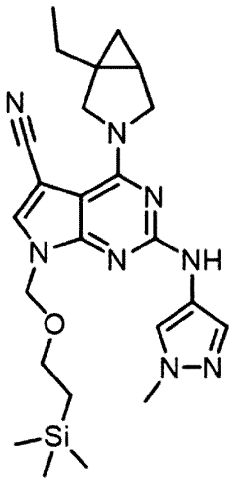
[382] **[실시예 6]**

[383] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-(1-methyl-4-pyrazolylamino)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile**의 제조 **(NRX02176)**

[384] 

[385]

[386] **6-1 단계 1: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**

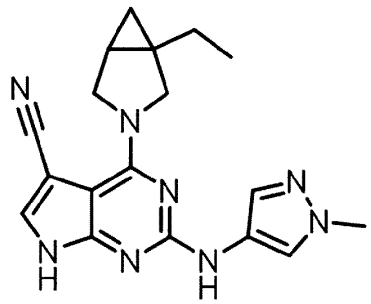
[387] 

[388] 상기 제조예 1의 화합물(5) (110 mg, 0.263 mmol), 1-메틸 -4-피라조일아민(97 mg, 0.316 mmol), 포타슘카보네이트(109 mg, 0.789 mmol)을 2-부탄올(1.0 mL)에 용해시켰다. $Pd_2(dba)_3$ (24.1 mg, 26.3 μmol) 와 XPhos (12.5 mg, 26.3 μmol)을 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 Celite Pad에 여과하였다. 반응 용매를 감압농축한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 :

에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)로 정제하여 화합물을 얻었다(51 mg, 107 μmol, 41%, m/z = 479.1 $[M^+H]^+$).

[389]

[390] **6-2 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-(1-methyl-4-pyrazolylamino)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02176)**

[391] 

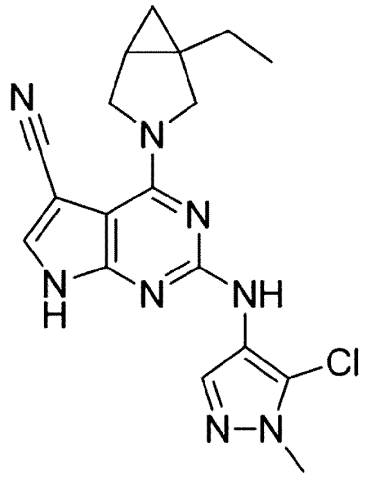
[392] 4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7-((2-트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴 (51 mg, 107 μmol)을 테트라하이드로퓨란(1.0 mL)에 용해시킨 후, 1 M 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드 (1.07 mL, 1.07 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 90℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 6의 목적화합물을 얻었다(20.6 mg, 59.1 μmol, 55%, m/z = 349.1 $[M^+H]^+$).

[393] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.82 (dq, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 1.53 (dt, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 1.43 (dq, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.72 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 0.30 (t, J = 4.3 Hz, 1H).

[394]

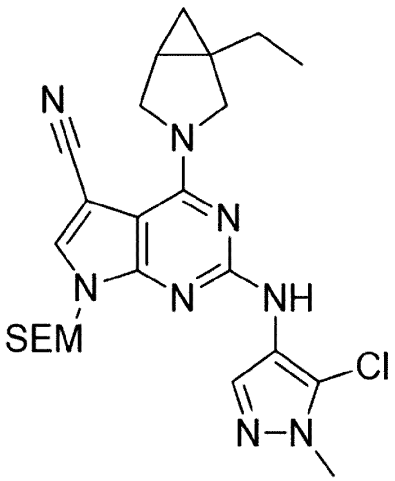
[395] **[실시예 7]**

[396] **2-((5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02182)**

[397] 

[398]

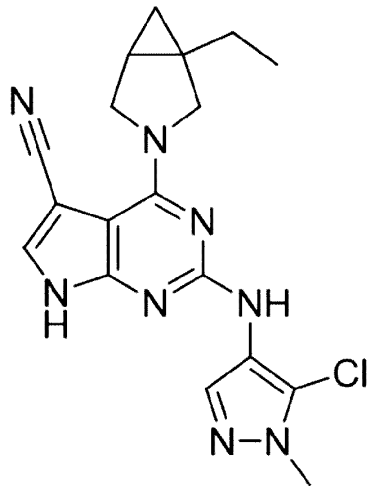
[399] **7-1 단계 1: 2-((5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**

[400] 

[401] 상기 제조예 1에서 나온 화합물(5) (120 mg, 0.29 mmol)를 디메틸포름아마이드(1.2 mL)에 녹인 후, 5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (57 mg, 0.44 mmol), Xphos-Pd-G2 (45 mg, 0.058 mmol), Xphos (55 mg, 0.116 mmol) 세슘카보네이트 (238 mg, 0.87 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 반응액을 마이크로웨이브 반응기 100℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 물(30 mL)에 넣고 에틸아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 농축한 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(100 mg, 68%, m/z = 513.2 $[M^+H]^+$).

[402]

[403] **7-2 단계 2: 2-((5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile (NRX02182)**

[404] 

[405] 2-((5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-yl)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(100 mg, 0.20 mmol)를 테트라하이드로퓨란(1 mL)에 녹인 후 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드(0.2 mL, 1 N in THF)를 첨가하고 90℃에서 4시간 교반하였다. 반응액을 물(10 mL)에 넣고 고체 여과하였다. 여과한 고체를 메탄올로 씻어 실시예 7의 목적화합물을 얻었다(15.79 mg, 21.2%, m/z = 383.2 $[M^+H]^+$).

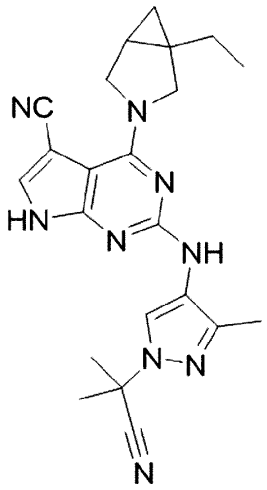
[406] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.15 (d, J = 10.4, 1H), 4.06 (d, J = 10.8, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.70 - 0.67 (m, 1H), 0.28-0.25 (m, 1H).

[407]

[408] **[실시예 8]**

[409] **2-((1-(2-cyanopropan-2-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02173)**

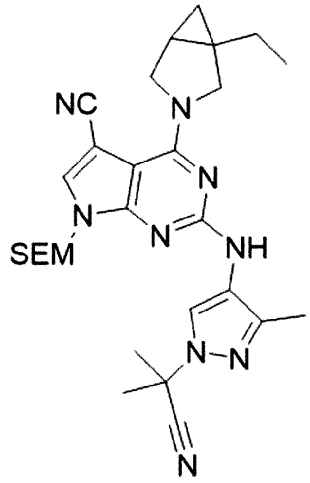
[410]



[411]

[412] **8-1 단계 1: 2-((1-(2-cyanopropan-2-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7 *H* -pyrrolo[2,3- *d*]pyrimidine-5-carbonitrile**

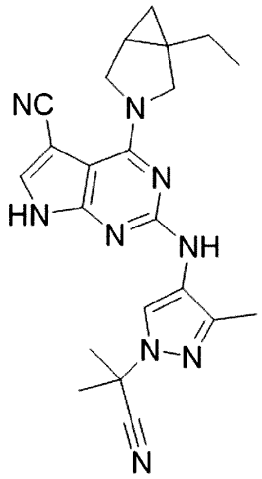
[413]



[414] 상기 제조예 1의 화합물(5) (150 mg, 0.35 mmol), 2-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴(69 mg, 0.42 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (65 mg, 0.035 mmol), Sphos (29 mg, 0.070 mmol)과 세슘카보네이트(228 mg, 0.70 mmol)를 1,4-디옥산(4 mL)에 녹인 후, 100℃에서 질소 하에 16시간 교반하였다. 반응액을 암모늄 클로라이드(10 mL)를 넣고 에틸아세테이트(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻어주고, 소듐설페이트로 남은 물을 제거하고 감압농축하였다. 농축한 화합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물(147 mg, 77.0%, m/z = 546.3 $[M^+H]^+$)을 얻었다.

[415]

[416] **8-2 단계 2: 2-((1-(2-cyanopropan-2-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-5-carbonitrile (NRX02173)**

[417] 

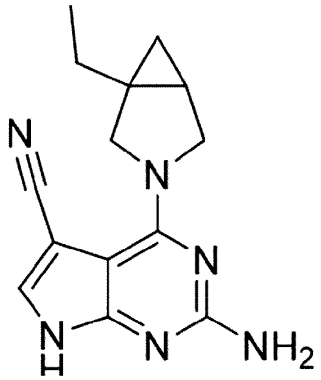
[418] 2-((1-(2-시아노프로판-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(100 mg, 0.18 mmol)를 테트라하이드로퓨란(6 mL)에 녹인 후, 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드(0.2 mL, 0.20 mmol, 1 N in THF)을 첨가하였다. 반응액을 90℃에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물(20 mL)을 넣고 에틸아세테이트(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻어주고, 소듐설페이트로 남은 물을 제거하고 감압농축하였다. 농축한 화합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 실시예 8의 목적화합물(38.21 mg, 51.0%, m/z = 416.4 $[M^+H]^+$)을 얻었다.

[419] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.09 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.71 (m, 1H), 0.30 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H).

[420]

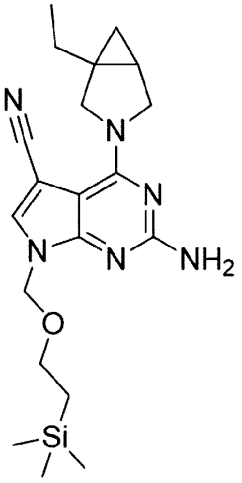
[421] **[실시예 9]**

[422] **2-amino-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02077)**

[423] 

[424]

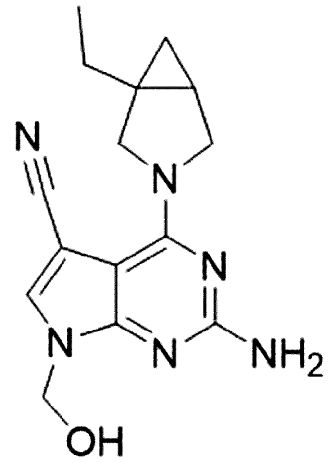
[425] **9-1. 단계 1: 2-amino-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy) methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**

[426] 

[427] 위의 제조예 1의 화합물 2-클로로-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(0.311 mmol)을 에탄올(2 ml)에 녹였다. 메탄올(2 ml) 중 7 N 암모니아를 넣고 마이크로파 반응기를 이용해 130℃에서 17시간 동안 반응하였다. 반응액을 감압농축한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(25 mg, 0.0627 mmol, 20%, m/z = 399.1 $[M^+H]^+$).

[428]

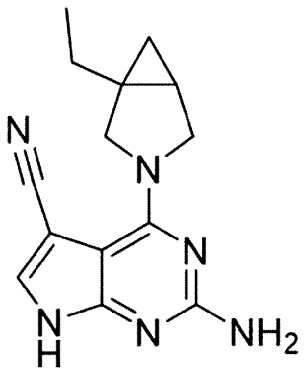
[429] **9-2. 단계 2: 2-amino-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-(hydroxymethyl)-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**

[430] 

[431] 2-아미노-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(0.0627 mmol)을 디클로로에탄(0.6 ml)에 넣었다. 트리플루오로아세트산(1 ml)을 넣고 40℃에서 16 시간동안 반응하였다. 반응액을 감압농축한 후 정제없이 다음반응에 사용하였다(20 mg, 0.067 mmol, 107%).

[432]

[433] **9-3. 단계 3: 2-amino-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile (NRX02077)**

[434] 

[435] 2-아미노-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-(하이드록시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(0.067 mmol)을 메탄올(0.6 ml)에 넣었다. 반응액에 포타슘 카보네이트(0.67 mmol)을 넣은 후 40℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C18 resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 9의 목적화합물을 얻었다(2.8 mg, 0.0104 mmol, 15%, m/z = 269.1 $[M^+H]^+$).

[436] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H),4.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.8, 4.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.50

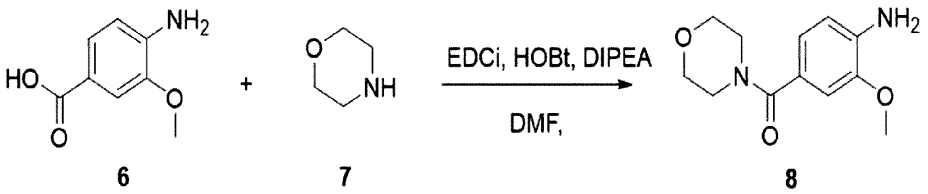
(m, 1H), 1.78 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz,1H), 1.48 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.41 (dq, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.67 (dd, *J* =8.0, 4.5 Hz, 1H), 0.25 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H).

[437]

[438] **[제조예 2]**

[439] **(4-amino-3-methoxyphenyl)(morpholino)methanone의 제조(8)**

[440]



6 7 8

[441]

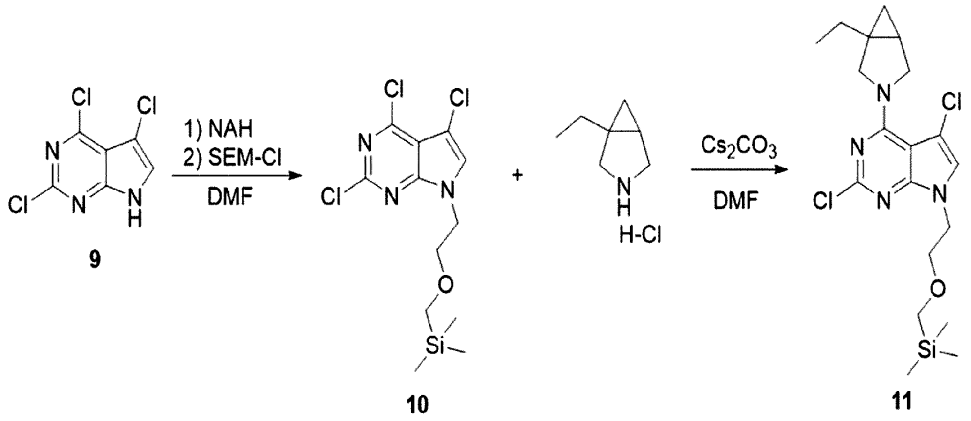
[442] 4-아미노-3-메톡시벤조익 애시드 (6) 2 g (12.0 mmol)을 디메틸포름아미드 29.9 ml에 용해시킨 후, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디미드 하이드로클로라이드 5.73 g (29.9 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 2.75 g (17.9 mmol)을 첨가하여 상온에서 20분 교반하였다. 이후 N,N'디이소프로필에틸아민 6.25 ml (35.9 mmol), 모폴린(7) 10.3 ml (120 mmol)을 첨가하여 상온에서 21시간 교반하였다. 반응액에 물 30 ml와 디클로로메탄 30 ml을 첨가하여 원하는 화합물(8)을 디클로로메탄층으로 추출하였다. 이후 디클로로메탄 층에 물 30 ml을 첨가하여 부산물을 물층으로 추출하고, 추가로 브라인(brine) 30 ml을 첨가하여 기타 부산물을 브라인층으로 추출하였다. 이러한 과정을 통해 화합물이 용해된 디클로로메탄 용액에 소듐 설페이트를 첨가하여 잔여 물을 제거한 후 감압농축하였다. 이후 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리하여 제조예 2의 목적화합물(8)을 얻었다(1.47 g, 6.22 mmol, 52%, m/z = 237.3 $[M^+H]^+$).

[443]

[444] **[제조예 3]**

[445] **2,5-dichloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-(2-((trimethylsilyl) methoxy)ethyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine의 제조(11)**

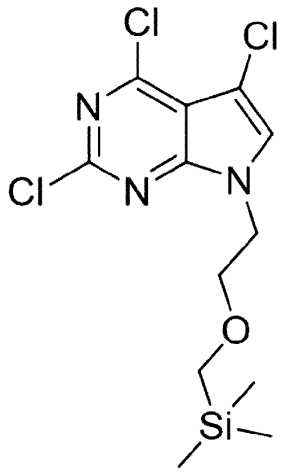
[446]



[447]

[448] **3-1. 단계 1: 2,4,5-trichloro-7-(2-((trimethylsilyl)methoxy)ethyl)-7 *H* -pyrrolo[2,3- *d*]pyrimidine (10)**

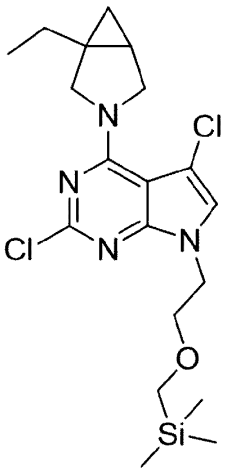
[449]



[450] 2,4,5-트리클로로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(9) 170 mg (764 μmol)을 디메틸포름아미드 2.6 ml에 용해시킨 후, 얼음물 용기에 담아서 용액 온도 0℃로 설정하고 소듐 하이드라이드 36.7 mg (917 μmol)을 첨가하여 30분 교반시킨 후, [2-(클로로메톡시)에틸]트리메틸실레인 162 μl (917 μmol)을 첨가하여 상온에서 3시간 교반하였다. 반응 종결 확인 후, 반응액에 물 20 ml와 에틸 아세테이트 20 ml을 첨가하여 원하는 화합물을 에틸 아세테이트 층으로 추출하였다. 위 추출 과정을 3회 반복하여 얻은 에틸 아세테이트 층을 감압농축 시킨 후, 그 여액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 에틸아세테이트 : 헥산 = 1 : 10)를 이용하여 정제하여 상기 제조예 3 단계 1의 목적화합물(10)을 얻었다(218 mg, 618 μmol, 80.9%, m/z = 353.7 $[M^+H]^+$).

[451]

[452] **3-2. 단계 2: 2,5-dichloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-(2-((trimethylsilyl) methoxy)ethyl)-7 *H* -pyrrolo[2,3- *d*]pyrimidine (11)**

[453] 

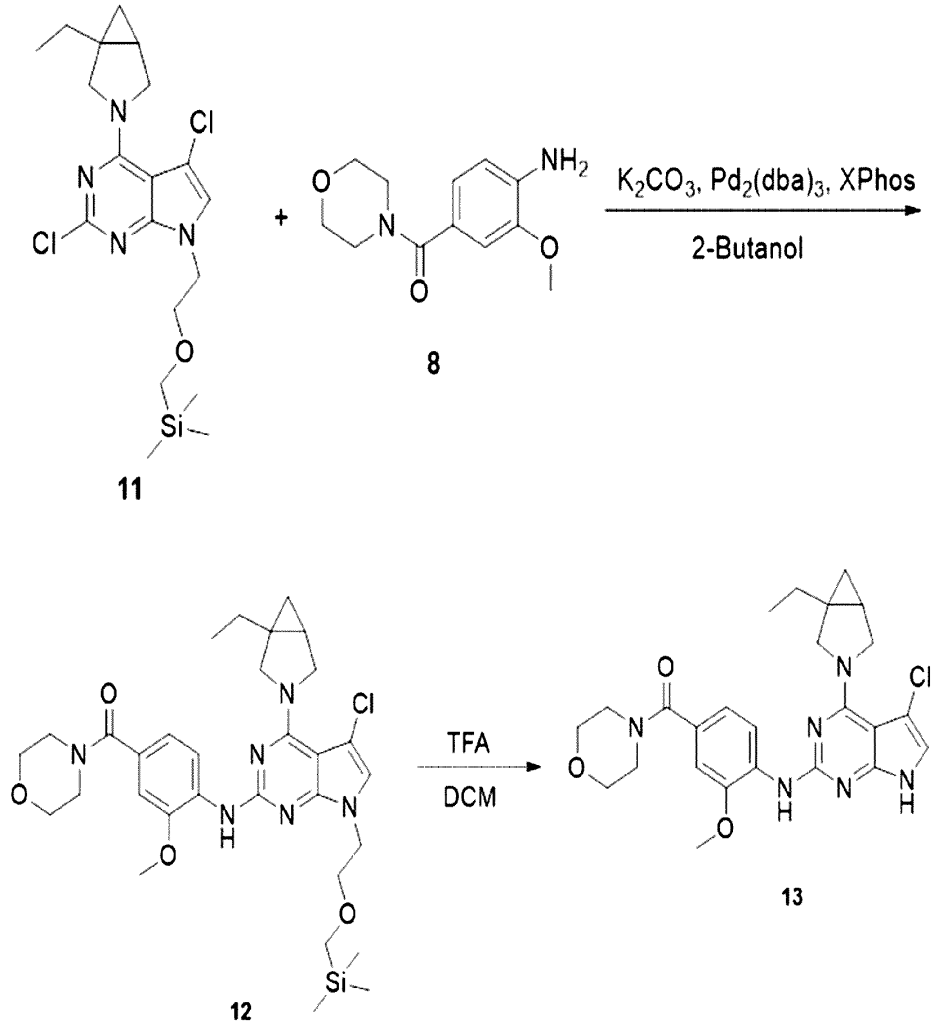
[454] 상기 제조예 3의 단계 1에서 얻은 화합물(10) 180 mg (510 μmol)을 디메틸포름아미드 5.1 ml에 용해시킨 후, 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 하이드로클로라이드 82.9 mg (561 μmol), 세슘 카보네이트 333 mg (1.02 mmol)을 첨가하여 마이크로웨이브에서 1시간 동안 교반하였다. 이후 반응 종결을 확인 후, 반응액에 물 25 ml와 에틸 아세테이트 25 ml을 첨가하여 원하는 화합물을 에틸 아세테이트 층으로 추출하였다. 위 추출 과정을 3회 반복하여 얻은 에틸 아세테이트 층을 감압 농축 시킨 후, 그 여액을 컬럼크로마토그래피 (SiO_2, 에틸아세테이트 : 헥산 = 1 : 10)를 이용하여 정제하여 상기 제조예 3의 목적화합물(11)을 얻었다(190 mg, 444 μmol, 87.1%, m/z = 428.4 $[M^+H]^+$).

[455]

[456] **[실시예 10]**

[457] **(4-((5-chloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(morpholino)methanone의 제조 (NRX02075)**

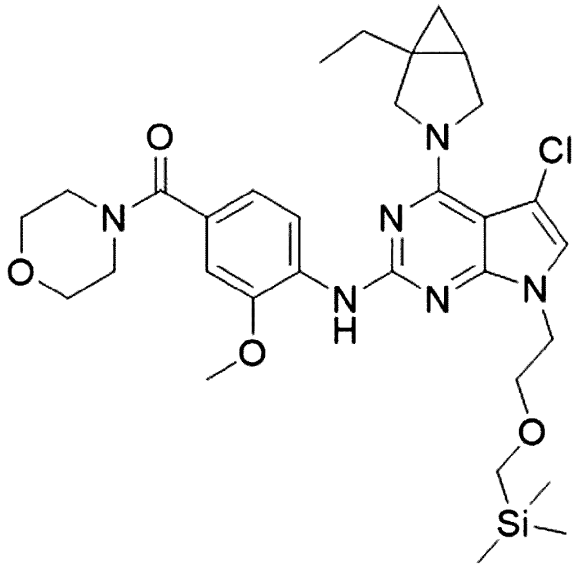
[458]



[459]

[460] **10-1. 단계 1: (4-((5-chloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-(2-((trimethylsilyl) methoxy)ethyl)-7 *H* -pyrrolo[2,3- *d*]pyrimidin-2-yl)amino)-3-methoxyphenyl) (morpholino)methanone (12)**

[461]

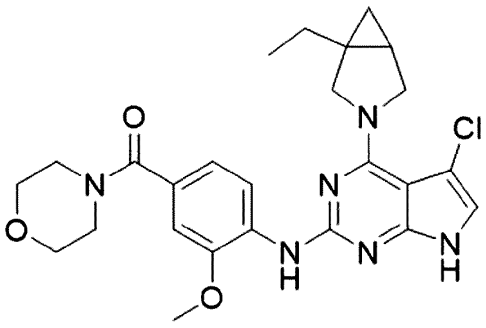


[462] 상기 제조예 3에서 얻은 화합물(11) 50 mg (117 μmol)을 2-부탄올 1.2 ml에 용해시킨 후, 상기 제조예 2에서 얻은 화합물(8) 34.5 mg (146 μmol), 포타슘 카보네이트 32.3 mg (234 μmol), 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0) 6.43 mg (7.02 μmol), 디시클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-일]프로판 5.58 mg (11.7 μmol)을 첨가하여 90℃에 6시간 동안 교반하였다. 반응종결을 확인 후, 시린지 필터를 활용하여 여과한 후 감압농축시켰다. 그 여액에 물 10 ml와 에틸 아세테이트 10 ml을 첨가하여 원하는 화합물을 에틸 아세테이트 층으로 추출하였다. 위 추출 과정을 3회 반복하여 얻은 에틸 아세테이트 층을 감압농축 시켜 실시예 10 단계 1의 목적화합물(12)를 얻었다(73.4 mg, 117 μmol, 100%, m/z = 628.3 $[M^+H]^+$).

[463]

[464] **10-2. 단계 2: (4-((5-chloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(morpholino)methanone (NRX02075)**

[465]



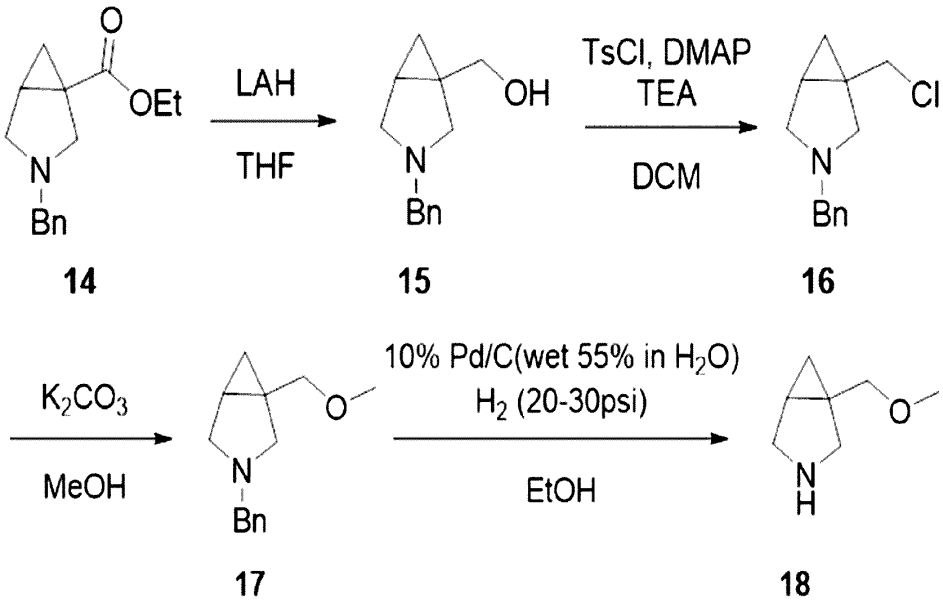
[466] 상기 실시예 10의 단계 1에서 얻은 화합물(12) 73 mg (117 μmol)을 디클로로메탄 1.2 ml에 용해시킨 후 트리플루오로아세트산 869 μl (11.7 mmol)을 첨가하여 50℃에 3시간 교반하였다. 반응 종결을 확인하여 감압농축 시켰다. 그 여액을 테트라하이드로퓨란 1.2 ml에 용해시킨 후 포화 소듐바이카보네이트 수용액 10 ml을 첨가하여 6시간 동안 교반하여 중화하였다. 이후 반응액에 물 5 ml와 에틸 아세테이트 5 ml을 첨가하여 원하는 화합물을 에틸 아세테이트 층으로 추출하였다. 위 추출 과정을 3회 반복하여 얻은 에틸 아세테이트 층을 감압농축 시킨 후, Prep-HPLC 기기를 통해 화합물을 정제하여 실시예 10의 목적화합물(13)을 얻었다(12.3 mg, 24.7 μmol, 21.2%, m/z = 498.0 $[M^+H]^+$).

[467]

[468] **[제조예 4]**

[469] **1-(methoxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane의 제조(18)**

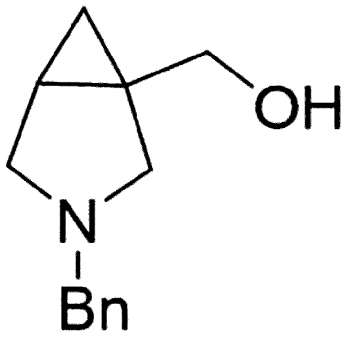
[470]



[471]

[472] **4-1. 단계 1: (3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methanol (15)**

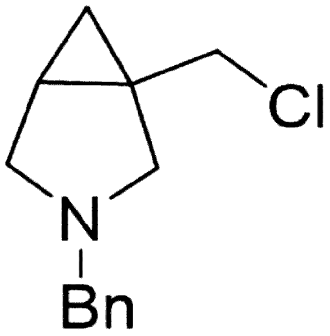
[473]



[474] 에틸-3-벤질-3-아자바이시클로[3.1.0]헥센-1-카복실레이트(14) 0.1 g (0.408 mmol)을 테트로하이드로퓨란 2.04 mL에 넣고 0℃로 낮추었다. 리튬 알루미늄 하이드라이드를 넣고 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 소듐 설페이트 데카하이드레이트 넣고 상온에서 30분간 교반하였다. 반응액을 테트로하이드로퓨란을 넣고 여과하였다. 여과액을 감압 농축하여 화합물(15)을 얻었다(72 mg, 0.354 mmol, 87%, m/z = 204.1 $[M^+H]^+$).

[475]

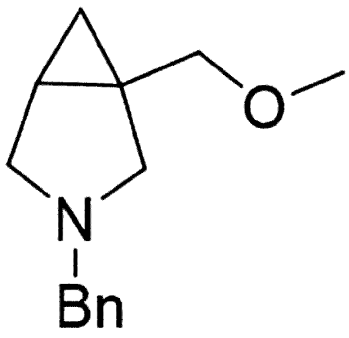
[476] **4-2. 단계 2: 3-benzyl-1-(chloromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (16)**

[477] 

[478] (3-벤질-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올 790 mg (3.89 mmol)을 디클로로메탄 19.4 ml에 넣고 0℃로 낮추었다. 토실클로라이드 889 mg (4.66 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 47.5 mg (0.389 mmol) 그리고 트리에틸아민 865 mg (8.55 mmol)을 넣고 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 물과 디클로로메탄을 넣고 여과하였다. 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 에틸아세테이트)를 이용하여 분리해서 목적화합물(16)을 얻었다(598 mg, 2.7 mmol, 69%, m/z = 222.1 $[M^+H]^+$).

[479]

[480] **4-3. 단계 3: 3-benzyl-1-(methoxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (17)**

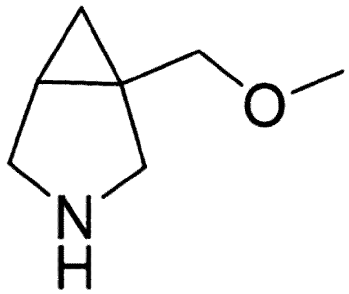
[481] 

[482] 3-벤질-1-(클로로메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 20 mg (0.090 mmol)와 포타슘 카보네이트 18.7 mg (0.135 mmol)을 메탄올 0.45 ml에 넣고 24시간 동안

100℃에서 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 여과하여 화합물(17)을 얻었다(19 mg, 0.090 mmol, 100%, m/z = 218.1 $[M^+H]^+$).

[483]

[484] **4-4. 단계 4: 1-(methoxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (18)**

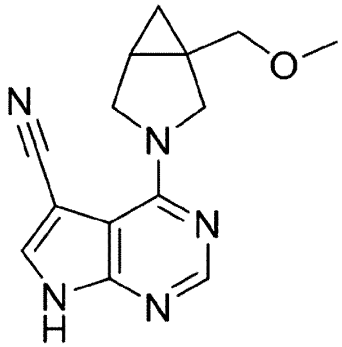
[485] 

[486] 3-벤질-1-(메톡시메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 93.6 mg (0.431 mmol)를 에탄올 2.15 ml에 녹였다. 반응액에 10% Pd/C 5 mg을 넣은 후, 수소 고압반응기에 넣었다. 반응액을 20 - 30 psi의 수소 하에서 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응액을 여과한 후, 여액을 감압농축한 후에 화합물(18)을 얻었다(47 mg, 0.37 mmol, 86%).

[487]

[488] **[실시예 11]**

[489] **4-{1-(methoxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02096)**

[490] 

[491] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 44 mg (0.246 mmol)와 1-(메톡시메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 47 mg (0.370 mmol), 트리에틸아민 85.8 μl (0.62 mmol), 에탄올 1.64 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 11의 목적화합물을 얻었다(15.3 mg, 0.057 mmol, 23%, m/z = 270.1 $[M^+H]^+$).

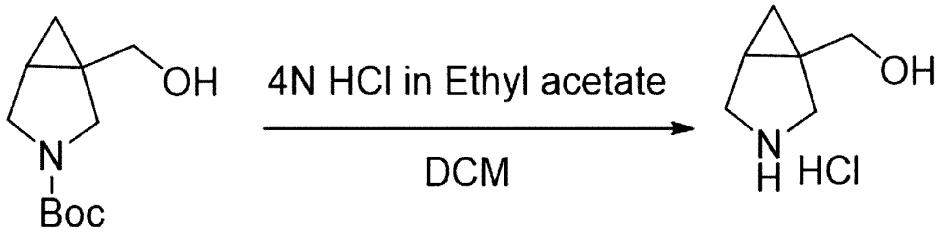
[492] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.16 (dd, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.68 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 0.87 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 0.43 (t, J = 4.6 Hz, 1H).

[493]

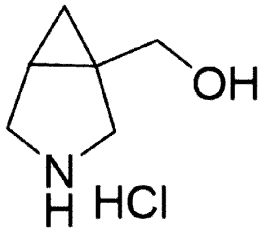
[494] **[제조예 5]**

[495] **(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methanol의 제조(20)**

[496]



19 20

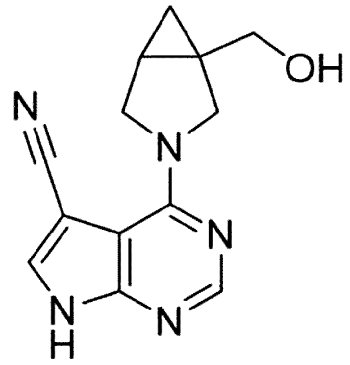


[497] 터트-부틸-1-(하이드록시메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(19) 0.1 g (0.469 mmol)을 디클로로메탄 2.34 ml에 녹인 후, 1 N 하이드로젠 클로라이드(에틸 아세테이트)을 넣었다. 반응액을 상온에서 2시간 동안 교반 후, 잔류 용매를 감압농축하여 목적화합물(20)을 얻었다(29.2 mg, 195 mmol, 42%).

[498]

[499] **[실시예 12]**

[500] **4-(1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02098)**

[501] 

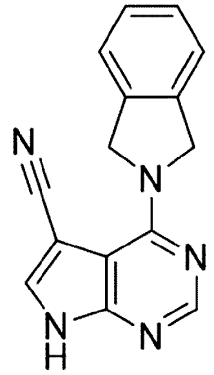
[502]

[503] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 44 mg (0.246 mmol)와 상기 제조예 5의화합물(20) 29.2 mg (0.195 mmol), 트리에틸아민 90.6 μl (0.65 mmol), 에탄올 0.9 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 12의 목적화합물을 얻었다(1.0 mg, 0.004 mmol, 3%, m/z = 256.1 $[M^+H]^+$).

[504]

[505] **[실시예 13]**

[506] **4-(isoindolin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조 (NRX02088)**

[507] 

[508]

[509] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 이소인돌을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 13의 목적화합물을 얻었다(21.2 mg, 0.081 mmol, 48%, m/z = 262.1 $[M^+H]^+$).

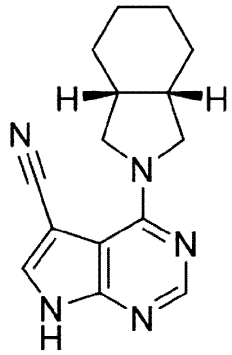
[510] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 5.73 (dd, J = 7.7 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 0.87 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 0.43 (t, J = 4.6 Hz, 1H).

[511]

[512] **[실시예 14]**

[513] **4-((3aR,7aS)-octahydro-2H-isoindol-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02087)**

[514]



[515]

[516] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, (3aR,7aS)-옥타하이드로-1H-이소인돌을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 14의 목적화합물을 얻었다(20.2 mg, 0.0755 mmol, 45 %, m/z = 268.1 $[M^+H]^+$).

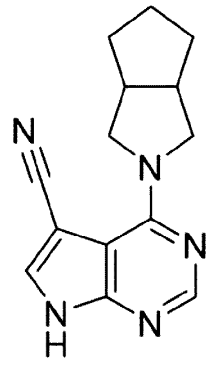
[517] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 5.73 (dd, J = 7.7 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 0.87 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 0.43 (t, J = 4.6 Hz, 1H).

[518]

[519] **[실시예 15]**

[520] **4-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX67086)**

[521]



[522]

[523] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12과 동일한 방법으로 수

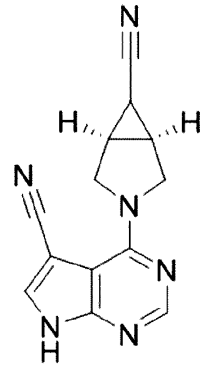
행하여 실시예 15의 목적화합물을 얻었다(14.8 mg, 0.058 mmol, 34%, m/z = 254.1 $[M^+H]^+$).

[524] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 11.3, 7.7 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 2.78 (dq, J = 8.0, 4.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 2H).

[525]

[526] **[실시예 16]**

[527] **4-((1R,5S)-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02085)**

[528] 

[529]

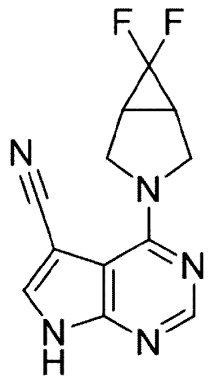
[530] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, (1R,5S)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-6-카보니트릴을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 16의 목적화합물을 얻었다(8.0 mg, 0.032 mmol, 19%, m/z = 251.1 $[M^+H]^+$).

[531] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.23 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.78 (dt, J = 11.5, 1.9 Hz, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 1.68 (t, J = 3.5 Hz, 1H).

[532]

[533] **[실시예 17]**

[534] **4-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02084)**

[535] 

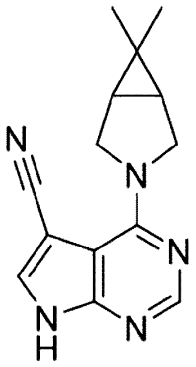
[536]

[537] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 6,6-다이플루오로-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 17의 목적화합물을 얻었다(1.0 mg, 0.004 mmol, 2%, m/z = 262.0 $[M^+H]^+$).

[538]

[539] **[실시예 18]**

[540] **4-(6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02083)**

[541] 

[542]

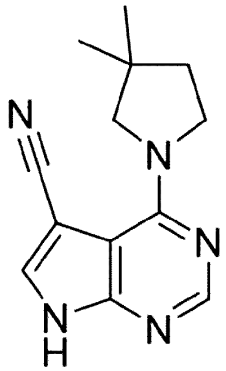
[543] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 6,6-디메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 18의 목적화합물을 얻었다(19.3 mg, 0.076 mmol, 45%, m/z = 254.1 $[M^+H]^+$).

[544] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 3.92 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

[545]

[546] **[실시예 19]**

[547] **4-(3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02082)**

[548] 

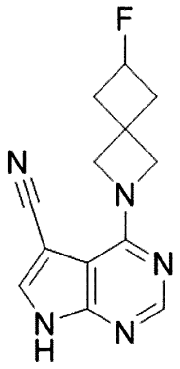
[549] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 3,3-디메틸피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 19의 목적화합물을 얻었다(9.4 mg, 0.039 mmol, 23%, m/z = 242.1 $[M^+H]^+$).

[550] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 3.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H).

[551]

[552] **[실시예 20]**

[553] **4-(6-fluoro-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02081)**

[554] 

[555]

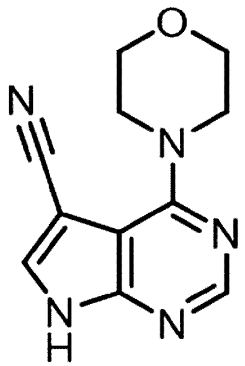
[556] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 6-플루오로-2-아자스피로[3.3]헵텐을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 20의 목적화합물을 얻었다(16.2 mg, 0.063 mmol, 37%, m/z = 258.1 $[M^+H]^+$).

[557] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.05 (dp, J = 56.0, 6.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.70 (dtd, J = 13.3, 6.7, 3.2 Hz, 2H), 2.42 (dddd, J = 20.0, 13.5, 6.4, 3.2 Hz, 2H).

[558]

[559] **[실시예 21]**

[560] **4-morpholino-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02120)**

[561] 

[562]

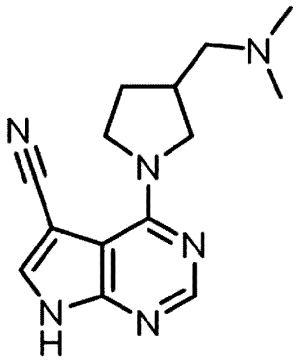
[563] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 모르폴린 48.8 mg (0.560 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 21의 목적화합물을 얻었다(44 mg, 0.192 mmol, 69%, m/z = 230.1 [M$^+$ H]$^+$).

[564] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.73 (dd, J = 5.6, 3.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 5.5, 3.6 Hz, 1H).

[565]

[566] **[실시예 22]**

[567] **4-{3-[(dimethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02121)**

[568] 

[569]

[570] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, N,N-디메틸[(3-피롤리디닐)메틸]아민을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 22의 목적화합물을 얻었다(62 mg, 0.229 mmol, 109%, m/z = 271.1 $[M^+H]^+$).

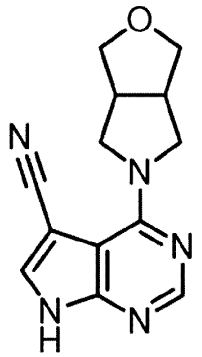
[571] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.43 (s, 2H), 1.35 (d, J =4 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 4 Hz, 2H).

[572]

[573] **[실시예 23]**

[574] **4-(3-oxa-7-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02125)**

[575]



[576]

[577] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 3-옥사-7-아자비시클로[3.3.0]옥탄을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 23의 목적화합물을 얻었다(61 mg, 0.237 mmol, 85%, m/z = 256.1 $[M^+H]^+$).

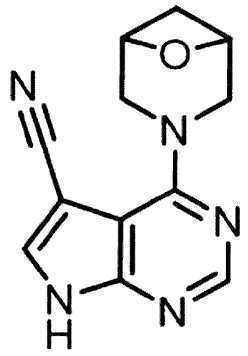
[578] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 3.98 (ddt, J = 11.0, 7.5, 4.2 Hz, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.57 (dq, J = 8.6, 3.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H).

[579]

[580] **[실시예 24]**

[581] **4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02126)**

[582]



[583]

[584] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 24의 목적화합물을 얻었다(31 mg, 0.126 mmol, 45%, m/z = 242.1 $[M^+H]^+$).

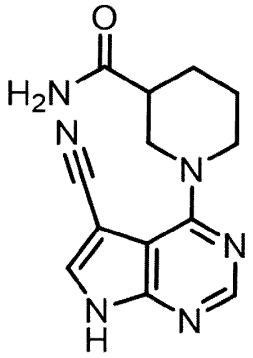
[585] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 - 8.24 (m, 2H), 4.74 (dd, J = 16.2, 6.6 Hz, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H).

[586]

[587] **[실시예 25]**

[588] **1-(3-cyano-1H-1,5,7-triazainden-4-yl)-3-piperidinecarboxamide의 제조 (NRX02127)**

[589]



[590]

[591] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 3-피페리딘 카복사마이드(43mg, 0.336 mmol) 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 25의 목적화합물을 얻었다(62 mg, 0.230 mmol, 82%, m/z = 270.3 $[M^+H]^+$).

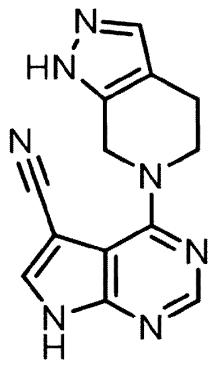
[592] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 2H).

[593]

[594] **[실시예 26]**

[595] **4',5',6',7'-tetrahydro-1H,3'H-1,2',3',5,5',7-hexaaza-[4,5'-biindenyl]-3-carbonitrile의 제조(NRX02143)**

[596]



[597]

[598] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-1,2,6-트리아제인딘(41.4 mg, 0.336 mmol) 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 26의 목적화합물을 얻었다(37.9 mg, 0.143 mmol, 51%, m/z = 266.1 $[M^+H]^+$).

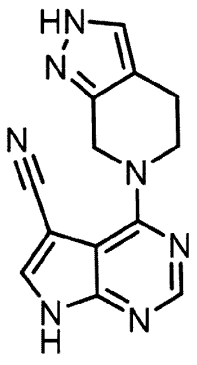
[599] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H).

[600]

[601] **[실시예 27]**

[602] **4',5',6',7'-tetrahydro-1H,2'H-1,2',3',5,5',7-hexaaza-[4,5'-biindenyl]-3-carbonitrile의 제조(NRX02144)**

[603]



[604]

[605] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-1,2,6-트리아제인딘(41.4 mg, 0.336 mmol) 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 27의 목적화합물을 얻었다(38.9 mg, 0.147 mmol, 52%, m/z = 266.1 $[M^+H]^+$).

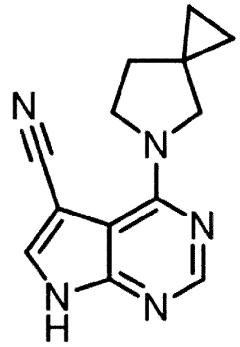
[606] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H).

[607]

[608] **[실시예 28]**

[609] **4-(5-aza-5-spiro[2.4]heptyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조 (NRX02145)**

[610]



[611]

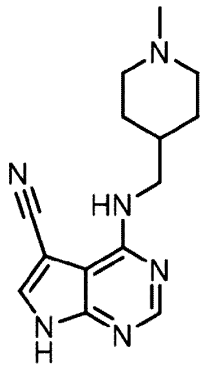
[612] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 5-아자스파이로[2.4]헵테인을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 28의 목적화합물을 얻었다(47.5 mg, 0.199 mmol, 71%, m/z = 240.1 $[M^+H]^+$).

[613] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 3.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.65 (s, 4H).

[614]

[615] **[실시예 29]**

[616] **4-{[(1-methyl-4-piperidyl)methyl]amino}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02146)**

[617] 

[618]

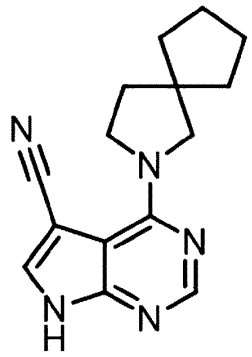
[619] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, [(1-메틸-4-피페리딜)메틸]아민을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 29의 목적화합물을 얻었다(12.7 mg, 0.047 mmol, 17%, m/z = 271.1 $[M^+H]^+$).

[620] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.73 (dd, J = 11.6, 3.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (td, J = 11.6, 2.3 Hz, 2H), 1.62 (tq, J = 10.5, 3.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.17 (m, 2H).

[621]

[622] **[실시예 30]**

[623] **4-(2-aza-2-spiro[4.4]nonyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조 (NRX02150)**

[624] 

[625]

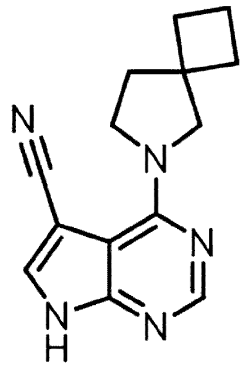
[626] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 2-아자스파이로[4.4]노네인을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 30의 목적화합물을 얻었다(55 mg, 0.206 mmol, 73%, m/z = 268.1 $[M^+H]^+$).

[627] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 8H).

[628]

[629] **[실시예 31]**

[630] **4-(6-aza-6-spiro[3.4]octyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile**의 제조 **(NRX02151)**

[631] 

[632]

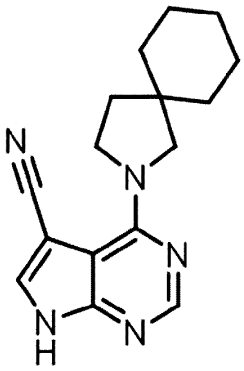
[633] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 6-아자스파이로[3.4]옥테인을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 31의 목적화합물을 얻었다(55 mg, 0.217 mmol, 78%, m/z = 254.1 [M^+ H]$^+$).

[634] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.72 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 2.04 - 1.79 (m, 8H).

[635]

[636] **[실시예 32]**

[637] **4-(2-aza-2-spiro[4.5]decyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile**의 제조 **(NRX02166)**

[638] 

[639]

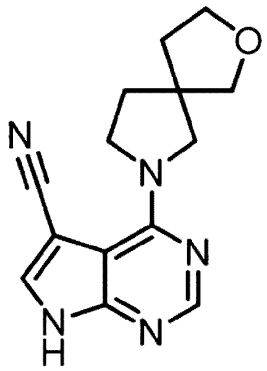
[640] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 2-아자스파이로[4.5]데케인을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 32의 목적화합물을 얻었다(19.7 mg, 0.070 mmol, 25%, m/z = 282.1 $[M^+H]^+$).

[641] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.77 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.80 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 10H).

[642]

[643] **[실시예 33]**

[644] **4-(2-oxa-7-aza-7-spiro[4.4]nonyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02168)**

[645] 

[646]

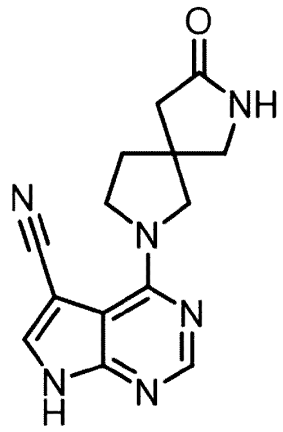
[647] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 2-옥사-7-아자스파이로[4.4]노네인을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 33의 목적화합물을 얻었다(48 mg, 0.178 mmol, 64%, m/z = 270.1 $[M^+H]^+$).

[648] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.05 (ddd, J = 17.3, 10.9, 7.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 3H), 2.21 - 1.94 (m, 6H), 1.24 (s, 1H).

[649]

[650] **[실시예 34]**

[651] **4-(8-oxo-2,7-diaza-2-spiro[4.4]nonyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02171)**

[652] 

[653]

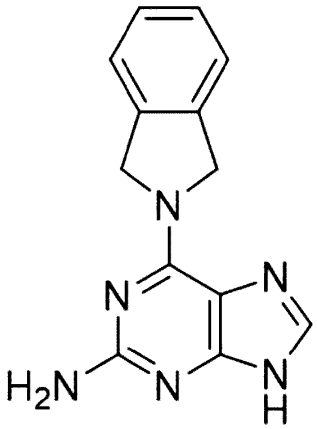
[654] (3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1일)메탄올을 사용하는 대신, 2,7-디아자-3-스파이로[4.4]노나논을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 34의 목적화합물을 얻었다(35 mg, 0.124 mmol, 44%, m/z = 283.1 $[M^+H]^+$).

[655] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.06 (td, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 1H).

[656]

[657] **[실시예 35]**

[658] **6-(isoindolin-2-yl)-9H-purin-2-amine의 제조(NRX02095)**

[659] 

[660]

[661] 6-클로로-9H-퓨린-2-아민 30 mg (0.119 mmol)와 이소인돌 21.3 mg (0.178 mmol), 트리에틸아민 62 μl (0.445 mmol), 에탄올 0.8 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18}

resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 35의 목적화합물을 얻었다(3.1 mg, 0.012 mmol, 10%, m/z = 253.1 $[M^+H]^+$).

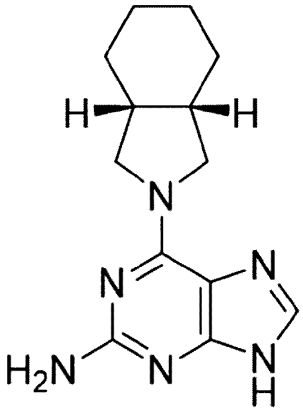
[662] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 5.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.86 (s, 2H).

[663]

[664] **[실시예 36]**

[665] **6-((3aR,7aS)-octahydro-2H-isoindol-2-yl)-9H-purin-2-amine의 제조(NRX02094)**

[666]



[667]

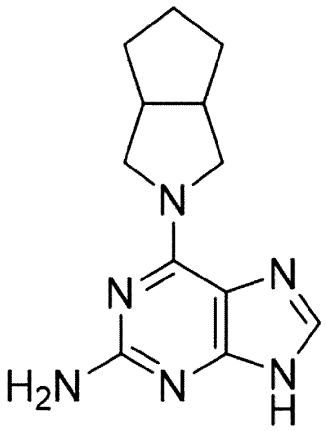
[668] 이소인돌을 사용하는 대신, (3aR,7aS)-옥타하이드로-1H-이소인돌을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 35과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 36의 목적화합물을 얻었다(29.0 mg, 0.112 mmol, 63%, m/z = 259.1 $[M^+H]^+$).

[669] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.25 (d, *J* = 37.8 Hz, 3H), 1.65 - 1.26 (m, 6H).

[670]

[671] **[실시예 37]**

[672] **6-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-9H-purin-2-amine의 제조 (NRX02093)**

[673] 

[674]

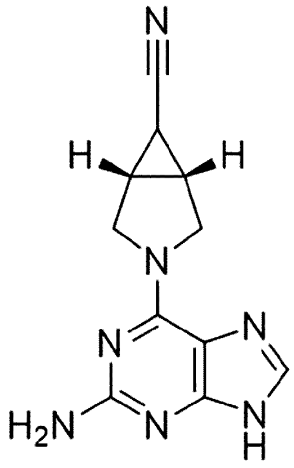
[675] 이소인돌을 사용하는 대신, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 35과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 37의 목적화합물을 얻었다(27.5 mg, 0.112 mmol, 63%, m/z = 245.1 $[M^+H]^+$).

[676] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.82 - 1.35 (m, 6H).

[677]

[678] **[실시예 38]**

[679] **(1R,5S)-3-(2-amino-9H-purin-6-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile의 제조(NRX02092)**

[680] 

[681] 이소인돌을 사용하는 대신, (1R,5S)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-6-카보니트릴을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 35과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 38의 목적화합물을 얻었다(27.5 mg, 0.112 mmol, 63%, m/z = 242.1 $[M^+H]^+$).

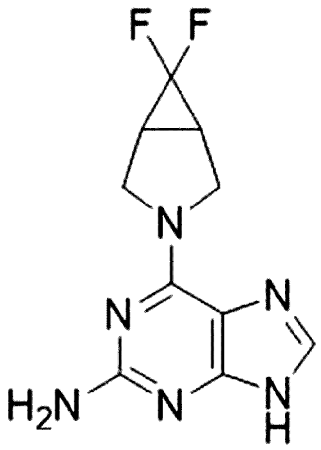
[682] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 2H), 1.61 (t, J = 3.5 Hz, 1H).

[683]

[684] **[실시예 39]**

[685] **6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-9H-purin-2-amine의 제조 (NRX02091)**

[686]



[687]

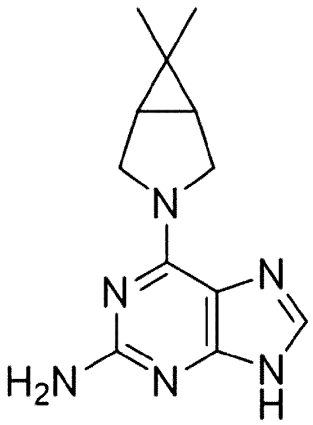
[688] 이소인돌을 사용하는 대신, 6,6-다이플루오로-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 35과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 39의 목적화합물을 얻었다(26.3 mg, 0.104 mmol, 58%, m/z = 253.1 $[M^+H]^+$).

[689]

[690] **[실시예 40]**

[691] **6-(6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-9H-purin-2-amine의 제조 (NRX02090)**

[692]



[693]

[694] 이소인돌을 사용하는 대신, 6,6-디메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 35과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 40의 목적화합물을 얻었다(23.5 mg, 0.096 mmol, 54%, m/z = 245.1 $[M^+H]^+$).

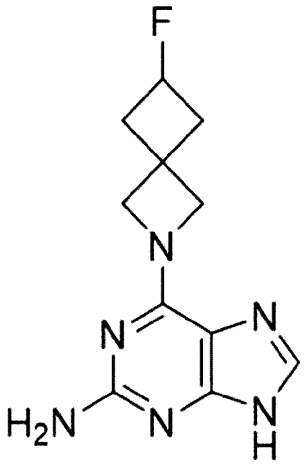
[695] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.60 (d, J = 20.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

[696]

[697] **[실시예 41]**

[698] **6-(6-fluoro-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)-9H-purin-2-amine의 제조(NRX02089)**

[699]



[700]

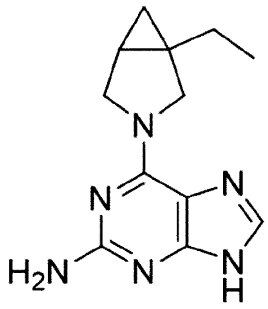
[701] 이소인돌을 사용하는 대신, 6-플루오로-2-아자스피로[3.3]헵텐을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 35과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 41의 목적화합물을 얻었다(15.8 mg, 0.064 mmol, 36%, m/z = 249.1 $[M^+H]^+$).

[702] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.02 (dp, J = 56.0, 6.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 2.66 (s, 2H).

[703]

[704] **[실시예 42]**

[705] **6-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-9H-purin-2-amine의 제조(NRX02004)**

[706] 

[707]

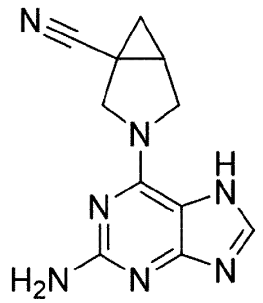
[708] 6-브로모-9H-퓨린-2-아민 100 mg (0.467 mmol)와 1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 62.3 mg (0.561 mmol), 트리에틸아민 97.7 μl (0.701 mmol), 에탄올 3.1 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 42의 목적화합물을 얻었다(110 mg, 0.45 mmol, 96%, m/z = 245.1 $[M^+H]^+$).

[709] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 1.73 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.46 (dq, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 2H), 0.95 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 3H), 0.64 (dd, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 0.24 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H).

[710]

[711] **[실시예 43]**

[712] **3-(2-amino-7H-purin-6-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonitrile의 제조 (NRX02070)**

[713] 

[714]

[715] 1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산을 사용하는 대신, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카보니트릴을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 42과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 43의 목적화합물을 얻었다(6.7 mg, 0.028 mmol, 52%, m/z = 242.1 $[M^+H]^+$).

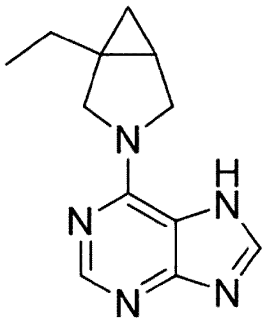
[716] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.47 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H).

[717]

[718] **[실시예 44]**

[719] **6-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-purine의 제조(NRX02069)**

[720]



[721]

[722] 6-브로모-7H-퓨린 10 mg (0.05 mmol)와 1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 6.7 mg (0.06 mmol), 트리에틸아민 10.5 μl (0.075 mmol), 에탄올 0.5 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 44의 목적화합물을 얻었다(15.9 mg, 0.069 mmol, 138%, m/z = 230.1 $[M^+H]^+$).

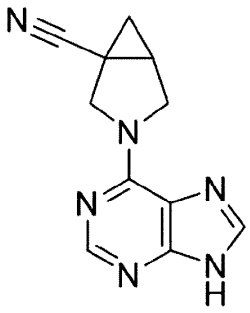
[723] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.07 - 3.45 (m, 3H), 1.71 (dq, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.45 (dq, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H).

[724]

[725] **[실시예 45]**

[726] **3-(9H-purin-6-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonitrile의 제조(NRX02072)**

[727]



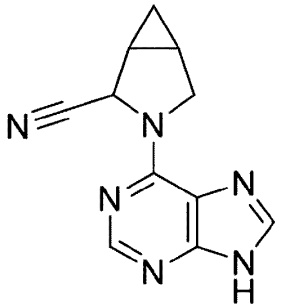
[728]

[729] 1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산을 사용하는 대신, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카보니트릴을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 44과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 45의 목적화합물을 얻었다(22.4 mg, 0.099 mmol, 187%, m/z = 227.1 $[M^+H]^+$).

[730]

[731] **[실시예 46]**

[732] **3-(9H-purin-6-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carbonitrile의 제조(NRX02074)**

[733] 

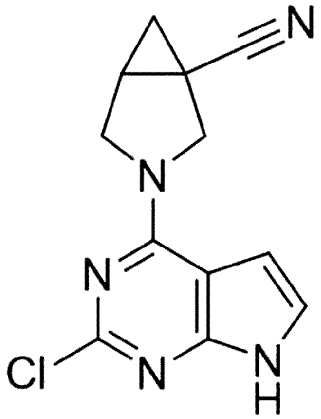
[734]

[735] 1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산을 사용하는 대신, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카보니트릴을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 44과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 46의 목적화합물을 얻었다(6.3 mg, 0.028 mmol, 30%, m/z = 227.1 $[M^+H]^+$).

[736]

[737] **[실시예 47]**

[738] **3-(2-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonitrile의 제조(NRX02071)**

[739] 

[740]

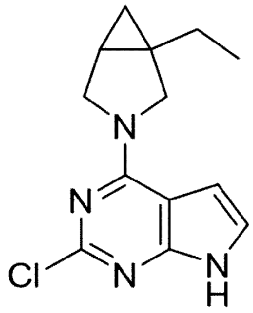
[741] 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-*d*]피리딘 7.96 mg (0.042 mmol)와 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카보니트릴 하이드로브로마이드를 10 mg (0.053 mmol), 트리에틸아민 11.1 μl (0.079 mmol), 에탄올 0.53 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 47의 목적화합물을 얻었다(6 mg, 0.023 mmol, 44%, m/z = 260.0 $[M^+H]^+$).

[742] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.53 (s, 1H), 1.55 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

[743]

[744] **[실시예 48]**

[745] **2-chloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine의 제조(NRX02068)**

[746] 

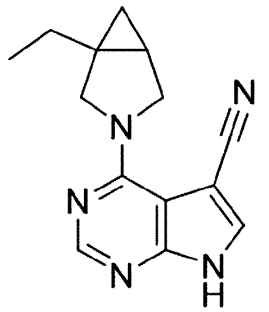
[747]

[748] 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카보니트릴 하이드로브로마이드을 사용하는 대신, 1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 47과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 48의 목적화합물을 얻었다(6 mg, 0.023 mmol, 44%, m/z = 263.1 $[M^+H]^+$).

[749]

[750] **[실시예 49]**

[751] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1,5,7-triaza-1H-indene-3-carbonitrile의 제조(NRX02067)**

[752] 

[753]

[754] 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴 28.9 mg (0.162 mmol)과 1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 20 mg (0.18 mmol), 트리에틸아민 62.7 μl (0.450 mmol), 에탄올 0.9 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 =

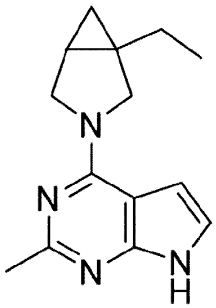
9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 49의 목적화합물을 얻었다(25.9 mg, 0.102 mmol, 56%, m/z = 254.1 $[M^+H]^+$).

[755] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.53 (dt, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.42 (dq, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.71 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 0.71 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H).

[756]

[757] **[실시예 50]**

[758] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine의 제조(NRX02066)**

[759] 

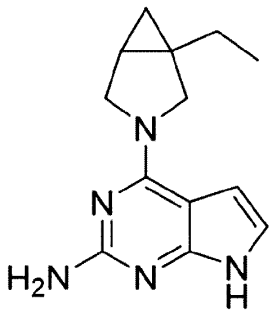
[760]

[761] 4-클로로-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 10 mg (0.060 mmol)와 1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 7.96 mg (0.072 mmol), 트리에틸아민 12.5 μl (0.089 mmol), 에탄올 0.6 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 50의 목적화합물을 얻었다(24.2 mg, 0.10 mmol, 166%, m/z = 243.1 $[M^+H]^+$).

[762]

[763] **[실시예 51]**

[764] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-amine의 제조(NRX02065)**

[765] 

[766]

[767] 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 27.3 mg (0.162 mmol)와 1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 20 mg (0.18 mmol), 트리에틸아민 62.7 μl (0.45 mmol), 에탄올 1.6 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 51의 목적화합물을 얻었다(16.1 mg, 0.066 mmol, 37%, m/z = 244.2 $[M^+H]^+$).

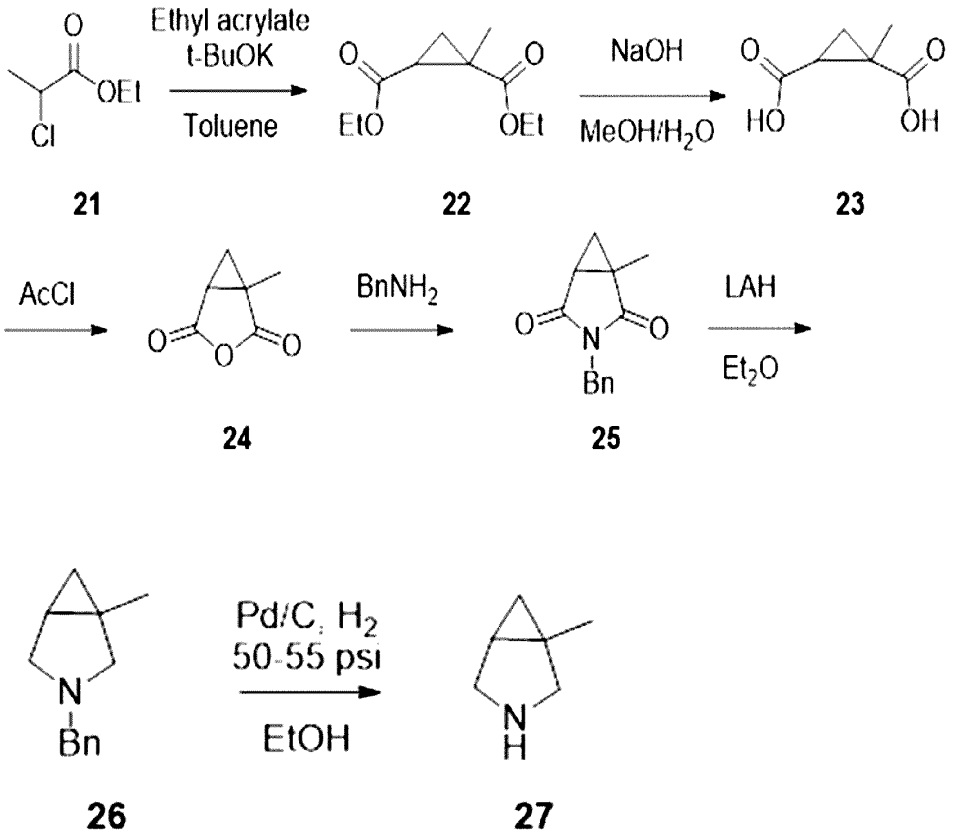
[768] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.66 (dd, *J* = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.92 (dd, *J* = 25.6, 10.4 Hz, 2H), 1.71 (dd, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.67 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 0.67 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H).

[769]

[770] **[제조예 6]**

[771] **1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane의 제조(27)**

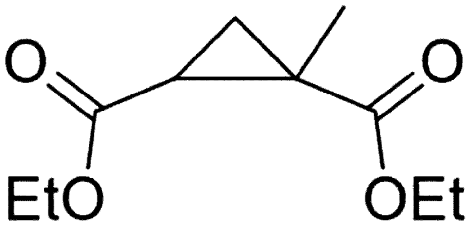
[772]



[773]

[774] **6-1. 단계 1: diethyl 1-methylcyclopropane-1,2-dicarboxylate (22)**

[775]

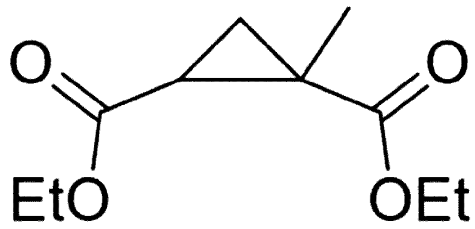


[776] 에틸-2-클로로프로파노에이트(21) 5 g (36.6 mmol)와 에틸아크릴레이트 3.98 ml (36.6 mmol)을 톨루엔 26.1 ml에 넣고 0℃로 낮추었다. 터셔리-부톡사이드(테트로하이드로퓨란)를 반응액에 적하하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 물과 에틸아세테이트를 넣고 여과하여 화합물(22)를 얻었다(7.3 g, 36.4 mmol, 99%).

[777]

[778] **6-2. 단계 2: 1-methylcyclopropane-1,2-dicarboxylic acid (23)**

[779]

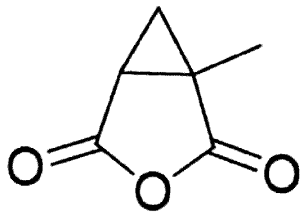


[780] 디에틸 1-메틸시클로프로판-1,2-디카복실릭 애시드(22) 7.33 g (36.6 mmol)과 소듐하이드록사이드 4.39 g (110 mmol)을 메탄올 36.6 ml와 물 36.6 ml에 넣고 상온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 물과 에틸아세테이트를 넣고 여과하여 화합물(23)을 얻었다(5.35 g, 37.1 mmol, 101%).

[781]

[782] **6-3. 단계 3: 1-methyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (24)**

[783]

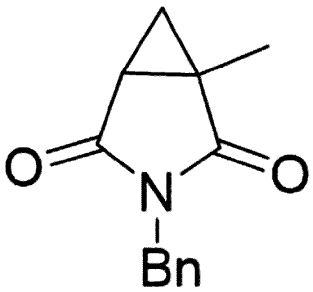


[784] 1-메틸시클로프로판-1,2-디카복실레이트(23) 787 mg (4.98 mmol)을 아세틸클로라이드 3.18 ml (44.8 mmol)에 넣고 환류하여 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 화합물(24)을 얻었다(798 g, 5.69 mmol, 114%).

[785]

[786] **6-4. 단계 4: 3-benzyl-1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (25)**

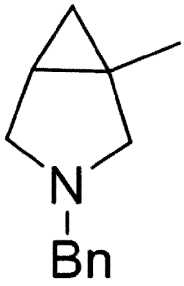
[787]



[788] 1-메틸-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-2,4,-디온(24) 697 mg (4.97 mmol)을 벤질아민 0.54 ml (4.97 mmol)에 넣고 190℃에서 7시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 이소프로필알코올, 에틸아세테이트 그리고 헥산을 넣고 여과하여 화합물(25)을 얻었다(559 mg, 2.44 mmol, 49%, m/z = 216.1 $[M^+H]^+$).

[789]

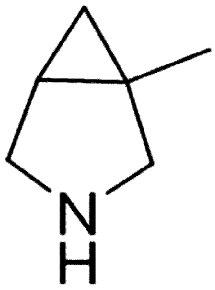
[790] **6-5. 단계 5: 3-benzyl-1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (26)**

[791] 

[792] 3-벤질-1-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2,4-디온(25) 4.35 g (20.2 mmol)을 디에틸 에테르 57.7 ml에 넣고 0℃로 낮추었다. 반응액에 소듐 비스-(2-메톡시 에톡시)-알루미늄 다이하이드라이드 18.6 g (91.9 mmol)을 넣고 0℃에서 30분간 교반 후, 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 물과 디에틸에테르 넣고 여과하여 화합물(26)을 얻었다(2.25 g, 12 mmol, 60%, m/z = 188.2 $[M^+H]^+$).

[793]

[794] **6-6. 단계 6: 1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (27)**

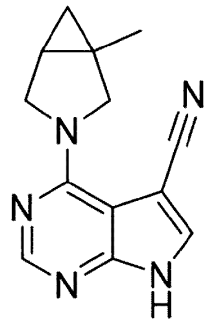
[795] 

[796] 3-벤질-1-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산(26) 250 mg (1.33 mmol)을 에탄올 3.34 ml에 넣었다. 반응액에 10% Pd/C 17.5 mg을 넣은 후, 수소 고압반응기에 넣어 반응액을 50 - 55 psi의 수소 하에서 22시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 이소프로필알코올, 에틸아세테이트 그리고 헥산을 넣고 여과하여 화합물(27)을 얻었다(100 mg, 1.03 mmol, 77%).

[797]

[798] **[실시예 52]**

[799] **4-(1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02100)**

[800] 

[801]

[802] 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴 50 mg (0.28 mmol)과 상기 제조예 6의 화합물(27) 45.3 mg (0.467 mmol), 트리에틸아민 108 μl (0.778 mmol), 에탄올 1.56 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 52의 목적화합물을 얻었다(25.4 mg, 0.106 mmol, 34%, m/z = 240.1 $[M^+H]^+$).

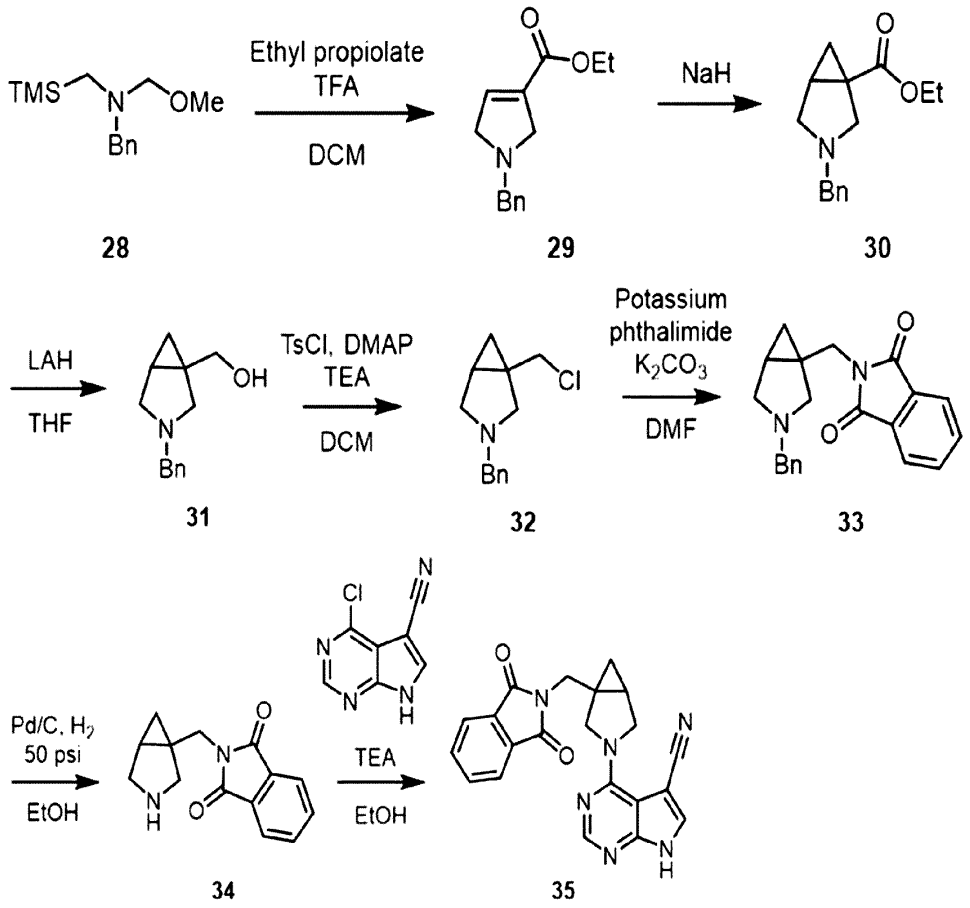
[803] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 4.19 (dd, *J* = 10.7, 3.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 1.50 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 3H), 0.68 (dt, *J* = 12.7, 6.0 Hz, 1H), 0.31 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[804]

[805] **[제조예 7]**

[806] **4-(1-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**의 제조(**35**)

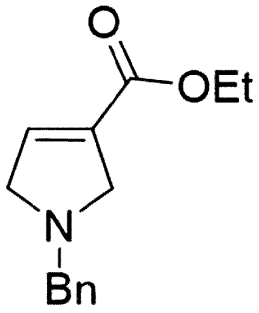
[807]



[808]

[809] **7-1. 단계 1: ethyl 1-benzyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate (29)**

[810]



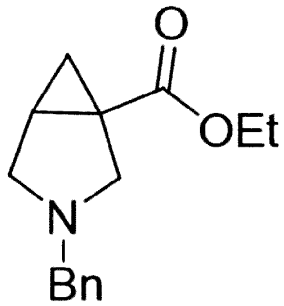
[811] N-벤질-1-메톡시-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민(28) 24.3 g (102 mmol)과 에틸 프로피올레이트 7.42 ml (73.2 mmol)을 디클로로메탄 293 ml에 넣고 0℃로 낮추었다. 트리플루오로아세틱산을 반응액에 적하하고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액에 소듐바이카보네이트 포화수용액을 넣어 중화하였다. 반응액에 물과 디클로로메탄을 넣고 여과하였다. 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2

, 에틸아세테이트)를 이용하여 분리해서 목적화합물(29)을 얻었다(13.3 g, 57.4 mmol, 78.45%, m/z = 232.1 $[M^+H]^+$).

[812]

[813] **7-2. 단계 2: ethyl 3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate (30)**

[814]

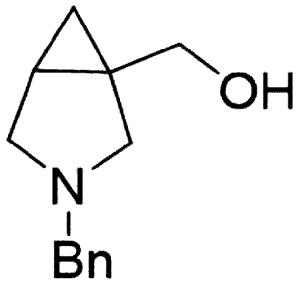


[815] 디메틸설폭사이드 135 ml에 넣고 0℃로 낮추었다. 소듐 하이드라이드 2.94 g (73.5 mmol)을 디메틸설폭사이드 135 ml에 넣고 0℃로 낮추었다. 반응액에 요오드화 트리메틸술폭소늄을 적하하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 에틸 1-벤질-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-카복실레이트(29) 13.1 g (56.6 mmol)을 넣고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 암모늄클로라이드 포화수용액을 넣어 중화하였다. 반응액에 물과 에틸아세테이트를 넣고 여과하였다. 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 에틸아세테이트)를 이용하여 분리해서 목적화합물(30)을 얻었다(3.1 g, 12.6 mmol, 22.35%, m/z = 246.1 $[M^+H]^+$).

[816]

[817] **7-3. 단계 3: (3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methanol (31)**

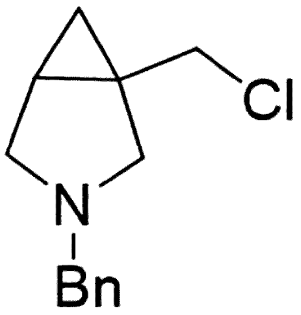
[818]



[819] 에틸-3-벤질-3-아자바이시클로[3.1.0]헥센-1-카복실레이트(30) 0.1 g (0.408 mmol)을 테트로하이드로퓨란 2.04 ml에 넣고 0℃로 낮추었다. 리튬 알루미늄 하이드라이드를 넣고 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 설페이트 데카하이드레이트 넣고 상온에서 30분간 교반하였다. 반응액을 테트로하이드로퓨란을 넣고 여과하였다. 여과액을 감압농축하여 목적화합물(31)을 얻었다(72 mg, 0.354 mmol, 87%, m/z = 204.1 $[M^+H]^+$).

[820]

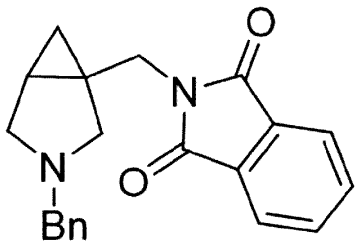
[821] **7-4. 단계 4: 3-benzyl-1-(chloromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (32)**

[822] 

[823] (3-벤질-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올 790 mg (3.89 mmol)을 디클로로메탄 19.4 ml에 넣고 0℃로 낮추었다. 토실클로라이드 889 mg (4.66 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 47.5 mg (0.389 mmol) 그리고 트리에틸아민 865 mg (8.55 mmol)을 넣고 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 물과 디클로로메탄을 넣고 여과하여 목적화합물(32)을 얻었다(598 mg, 2.7 mmol, 69%, m/z = 222.1 $[M^+H]^+$).

[824]

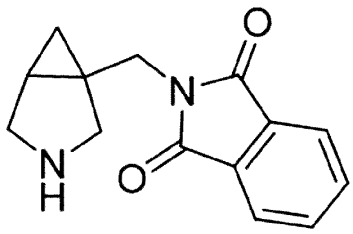
[825] **7-5. 단계 5: 2-((3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione (33)**

[826] 

[827] 3-벤질-1-(클로로메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 398 mg (1.79 mmol)을 디메틸포름아미드 3.59 ml에 넣었다. 반응액에 프탈이미드 칼륨 349 mg (1.88 mmol)과 포타슘 카보네이트 397 mg (2.87 mmol)을 넣고 환류하여 20시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 24시간동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 물과 디클로로메탄을 넣고 여과하여 목적화합물(33)을 얻었다(515 mg, 1.55 mmol, 86%, m/z = 333.1 $[M^+H]^+$).

[828]

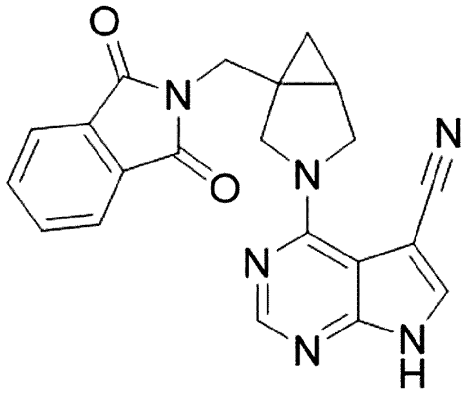
[829] **7-6. 단계 6: 2-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione (34)**

[830] 

[831] 2-((3-벤질-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 515 mg (1.55 mmol)을 에탄올 5.16 ml에 넣었다. 반응액에 10% Pd/C 36 mg을 넣은 후, 수소 고압반응기에 넣었다. 반응액을 50 psi의 수소 하에서 20시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응액을 여과한 후, 여액을 감압농축한 후에 목적화합물(34)을 얻었다(324 mg, 1.34 mmol, 86%, m/z = 243.1 $[M^+H]^+$).

[832]

[833] **7-7. 단계 7: 4-(1-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile (35)**

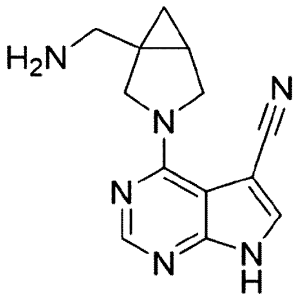
[834] 

[835] 4-클로로-7H-피롤[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴 100 mg (0.560 mmol)과 2-((3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 187 mg (0.672 mmol) 그리고 트리에틸아민 197 μl (1.4 mmol)을 에탄올 2.8 ml에 넣고 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피 (C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 목적화합물(35)을 얻었다 (160 mg, 0.416 mmol, 74%, m/z = 385.1 $[M^+H]^+$).

[836]

[837] **[실시예 53]**

[838] **4-(1-(aminomethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02101)**

[839] 

[840] 4-(1-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴 160 mg (0.416 mmol)과 하이드라진 모노하이드레이트 278 mg (1.66 mmol)을 에탄올 4.16 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 물과 디클로로메탄을 넣고 여과하였다. 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 53의 목적화합물을 얻었다(3.4 mg, 0.21 mmol, 50%, m/z = 255.1 $[M^+H]^+$).

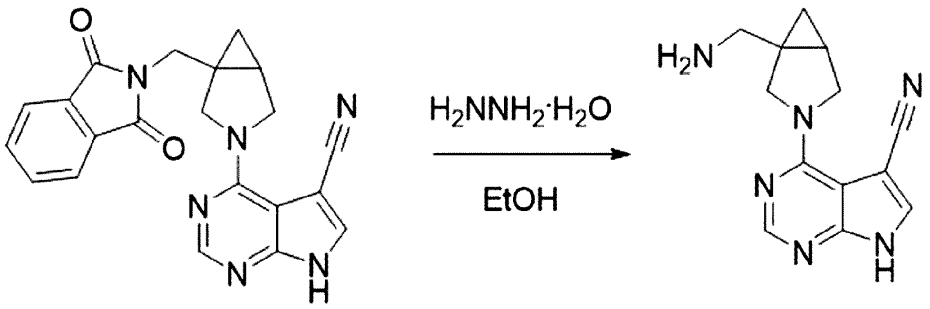
[841] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 4.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.6, 4.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.60 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 4.3 Hz, 1H).

[842]

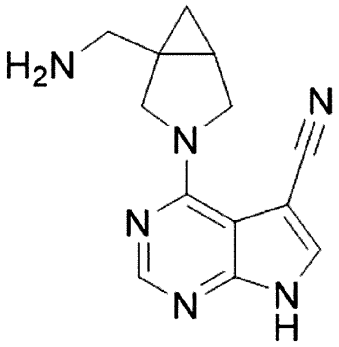
[843] **[제조예 8]**

[844] **4-(1-(aminomethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(36)**

[845]



35 36



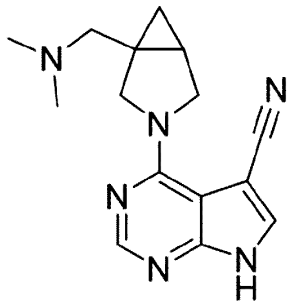
[846] 4-(1-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴 160 mg (0.416 mmol)과 하이드라진 모노하이드레이트 278 mg (1.66 mmol)을 에탄올 4.16 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 물과 디클로로메탄을 넣고 여과하였다. 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 제조예 8의 목적화합물(36)을 얻었다(3.4 mg, 0.21 mmol, 50%, m/z = 255.1 $[M^+H]^+$).

[847] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 4.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.6, 4.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.60 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 4.3 Hz, 1H).

[848]

[849] **[실시예 54]**

[850] **4-(1-((dimethylamino)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02102)**

[851] 

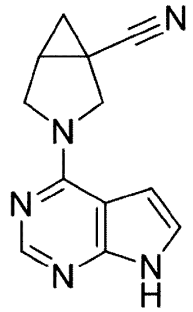
[852] 상기 제조예 8의 화합물(36) 50 mg (0.197 mmol)과 소듐 시아노보로하이드라이드 18.5 mg (0.295 mmol) 그리고 포름알데하이드 8.86 mg (0.295 mmol)을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 54의 목적화합물을 얻었다(5.4 mg, 0.019 mmol, 9%, m/z = 283.1 $[M^+H]^+$).

[853] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.10 (dd, *J* = 13.1, 10.9 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 10.7, 4.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.31 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.52 (dt, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 0.72 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 0.39 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H).

[854]

[855] **[실시예 55]**

[856] **3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonitrile의 제조(NRX02073)**

[857] 

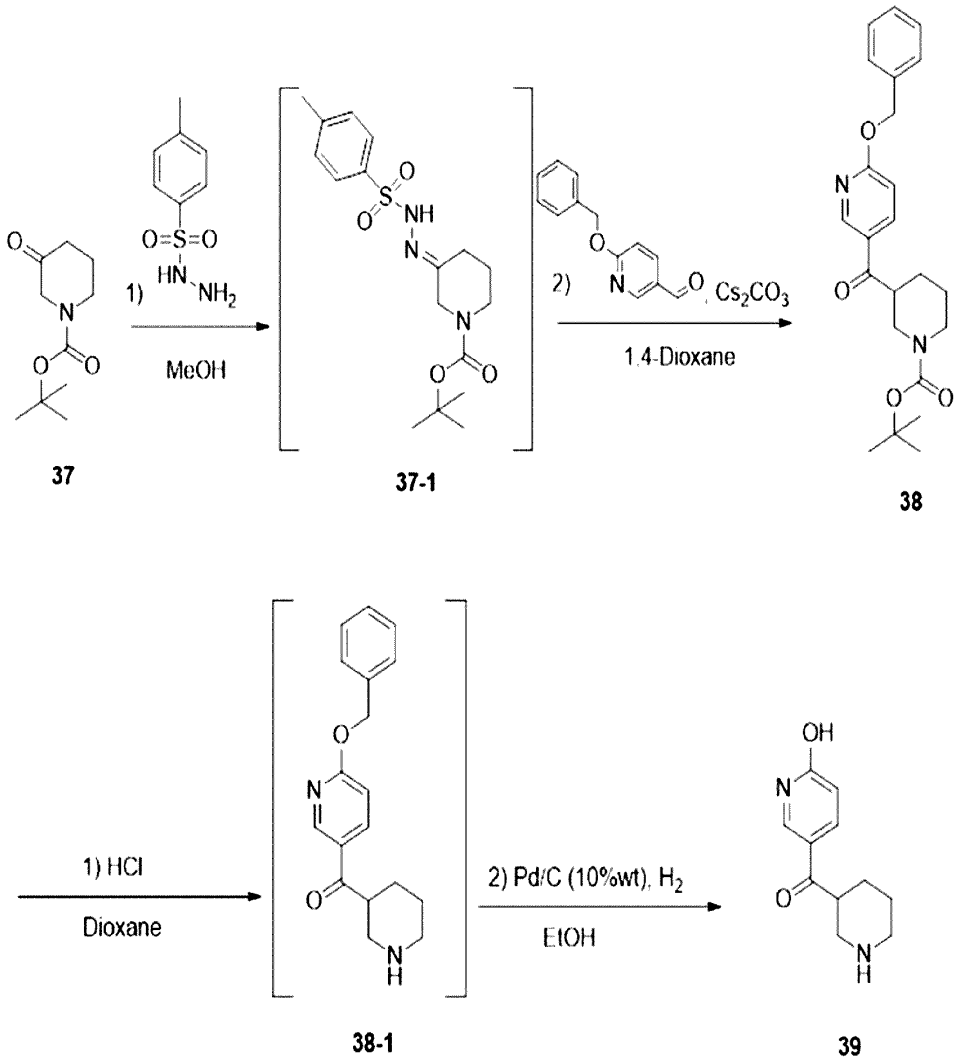
[858] 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 6.5mg (0.042mmol)과 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카보니트릴 하이드로브로마이드 10 mg (0.053 mmol)을 에탄올 0.53 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)로 정제하여 실시예 55의 목적화합물을 얻었다(4.1 mg, 0.018 mmol, 34%, m/z = 226.1 $[M^+H]^+$).

[859]

[860] **[제조예 9]**

[861] **(6-hydroxypyridin-3-yl)(piperidin-3-yl)methanone의 제조(39)**

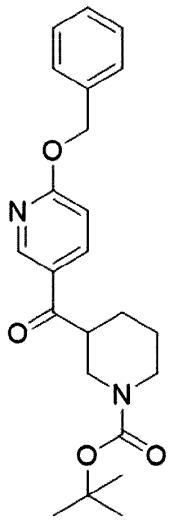
[862]



[863]

[864] **9-1. 단계 1: *tert* -butyl 3-(6-(benzyloxy)nicotinoyl)piperidine-1-carboxylate (38)**

[865]

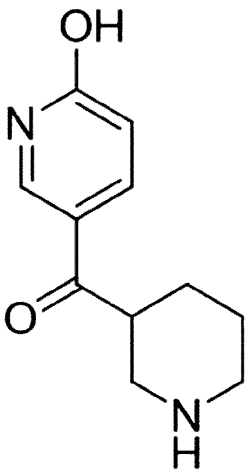


[866] 터트-부틸 3-옥소피페리딘-1-카복실레이트(37) 100 mg (502 μmol)을 메탄올 2.5 ml에 용해시킨 후, 4-메틸벤젠설포노하이드라지드 93.5 mg (502 μmol)을 첨가하여 상온에 3시간 교반하였고, LC/MS 기기를 사용하여 터트-부틸 (E)-3-(2-토실하이드라지닐리딘)피페리딘-1-카복실레이트 중간체(37-1)의 생성을 확인했다. 반응액을 감압농축시킨 후 1,4-다이옥산 2.5 ml에 용해시키고, 6-(벤질옥시)니코틴알데히드 107 mg (502 μmol), 세슘 카보네이트 245 mg (753 μmol)을 첨가하여 100℃에 18시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인한 후 반응액을 감압농축시켰다. 이후 여액을 역상 컬럼크로마토그래피 (C18 resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 정제하여 상기 제조예 9 단계 1의 화합물(38)을 얻었다(61 mg, 154 μmol, 30.7%, m/z = 397.7 $[M^+H]^+$).

[867]

[868] **9-2. 단계 2: (6-hydroxypyridin-3-yl)(piperidin-3-yl)methanone (39)**

[869]



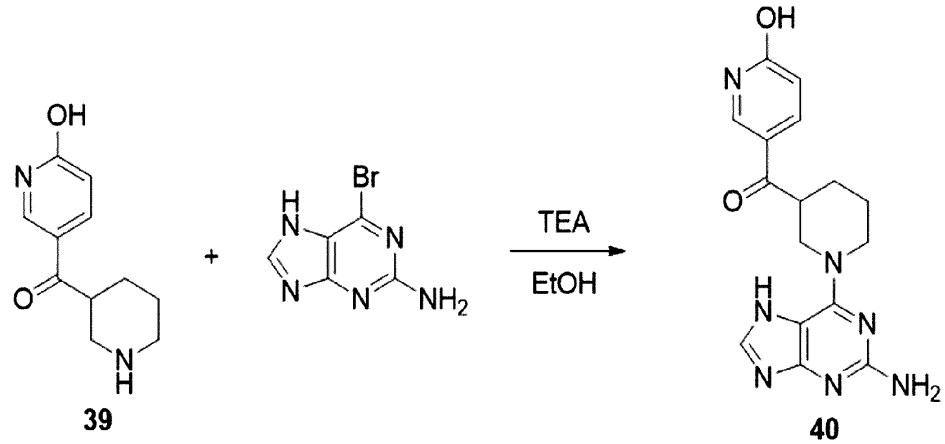
[870] 상기 제조예 9의 단계 1에서 얻은 화합물(38) 61 mg (154 μmol)을 1,4-다이옥산 1.0 ml에 용해시킨 후, 다이옥산에 녹아 있는 4 N 염산 515 μl (15.4 mmol)을 첨가하여 상온에서 19시간 교반하였고, LC/MS 기기를 사용하여 (6-(벤질옥시)피리딘-3-일)(피페리딘-3-일)메탄온 중간체(38-1)의 생성을 확인했다. 반응액을 감압농축킨 후, 에탄올 513 μl에 용해시키고 팔라듐 챠콜 6 mg을 첨가하고 해당 플라스크를 셉텀을 이용하여 밀봉하였다. 이후 수소 풍선을 꽂아서 상온에서 3시간 교반하여 반응 종결을 확인했다. 이후 반응액을 시린지 필터를 활용하여 팔라듐 및 기타 부산물을 여과하였고, 여과액을 감압농축시켜서 제조예 9의 목적화합물(39)을 얻었다(47.7 mg, 154 μmol, 99%, m/z = 207.2 $[M^+H]^+$).

[871]

[872] **[실시예 56]**

[873] **(1-(2-amino-7*H*-purin-6-yl)piperidin-3-yl)(6-hydroxypyridin-3-yl)methanone의 제조(NRX02078)**

[874]



[875]

[876] 상기 제조예 9에서 얻은 화합물(39) 47.4 mg (231 μmol)을 에탄올 2.31 ml에 용해시킨 후, 6-브로모-7*H*-퓨린-2-아민 44.5 mg (208 μmol), 트리에틸아민 80.6 μl (578 μmol)을 첨가하여 80℃에 18시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하여 반응액을 감압농축 시킨 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 정제하여 실시예 56의 목적화합물(40)을 얻었다(13.5 mg, 39.8 μmol, 17.2%, m/z = 340.4 $[M^+H]^+$).

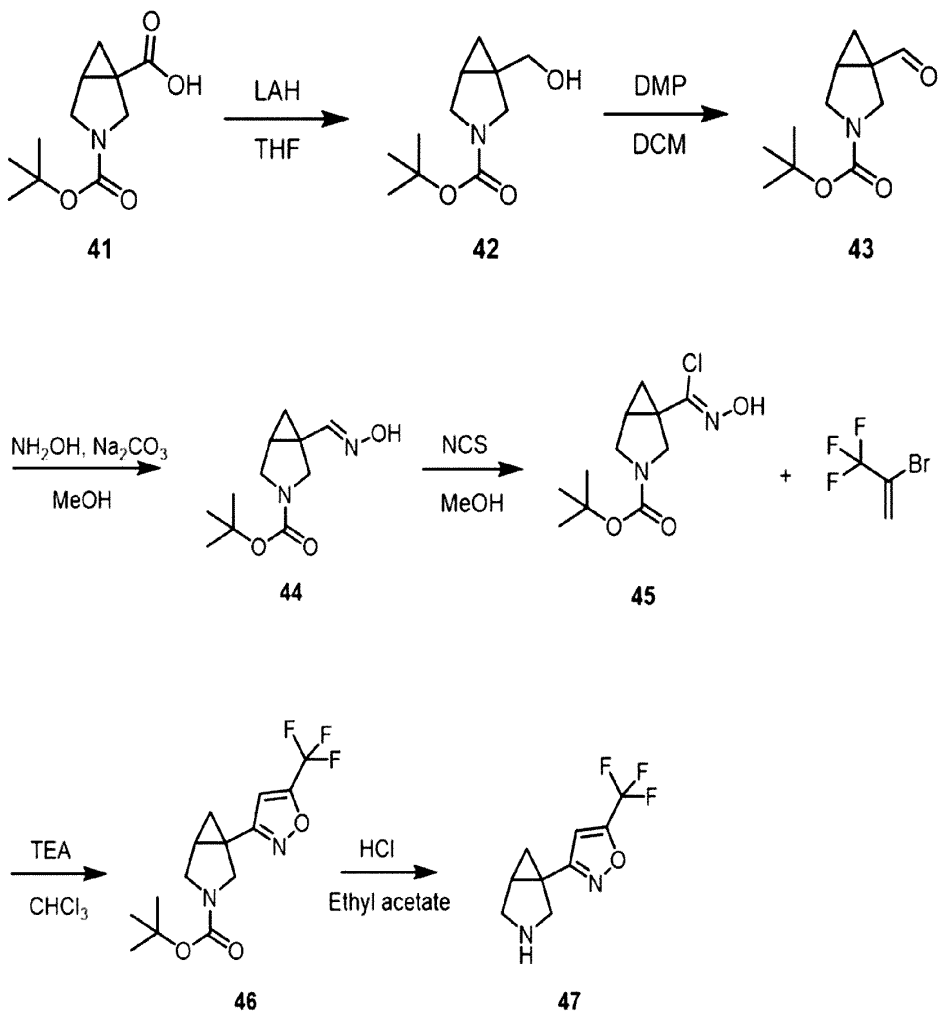
[877] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.65 (s, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.52-1.56 (m, 1H).

[878]

[879] **[제조예 10]**

[880] **3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole의 제조(47)**

[881]



[882]

[883] **10-1. 단계 1: *tert* -butyl 1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (42)**

[884] 3-(*터트*-뷰톡시카보닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-카복실산(41) 315 mg (1.39 mmol)을 테트라하이드로퓨란 6.93 ml에 용해시킨 후, 얼음 용기에 담아 0℃로 차갑게 식혀준 뒤 천천히 리튬 알루미늄 하이드라이드 105 mg (2.77 mmol)을 조금씩 첨가하여 10분간 천천히 교반하였다. 10분 뒤 얼음 용기를 제거하여 상온에서 1시간 동안 교반하여 반응 종결을 확인했다. 물과 1 M 소듐 하이드록사이드를 각각 100 μl씩 첨가하고, 추가로 물 300 μl을 첨가하여 15분간 교반하여 반응액의 반응성을 종결하였다. 이후 여액에 무수 소듐 설페이트를 과량 첨가하여 수분을 제거하고 Celite를 이용하여 여과하였다. 여과된 여액을 감압농축하여 제조예 10 단계 1의 화합물(42)를 얻었다(272 mg, 1.27 mmol, 91.9%, m/z = 214.3 $[M^+H]^+$).

[885]

[886] **10-2. 단계 2: *tert* -butyl 1-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (43)**

[887] 상기 제조예 10 단계 1에서 얻은 물질(42) 300 mg (1.41 mmol)을 디클로로메탄 7.0 ml에 용해시킨 후, 얼음 용기에 담아 0℃로 차갑게 식혀준 뒤 천천히 데스-마틴 퍼리오디네인 795 mg (1.69 mmol)을 첨가하고 얼음 용기를 제거하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인 후, 포화 소듐 바이카보네이트 용액 2 ml와 싸이오설페이트 2 g을 물 5 ml에 녹인 용액을 첨가하여 30분 교반한 뒤 디클로로메탄 30 ml와 물 30 ml를 첨가하여 분액깔때기를 이용하여 디클로로메탄 층으로 원하는 화합물을 추출하였다. 위 과정을 3번 반복하여 모은 디클로로메탄 층에 무수 소듐 설페이트를 첨가하여 잔여 수분을 제거하고, 여과하였다. 여과액을 감압농축시켜 단계 2의 화합물(43)을 얻었다(297 mg, 1.41 mmol, 99.9%, m/z = 212.3 $[M^+H]^+$).

[888]

[889] **10-3. 단계 3: *tert* -butyl (E)-1-((hydroxyimino)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (44)**

[890] 상기 제조예 10 단계 2에서 얻은 물질(43) 297 mg (1.41 mmol)을 메탄올 14.1 ml에 용해시킨 후, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 195 mg (2.81 mmol), 소듐 카보네이트 224 mg (2.11 mmol)을 첨가하여 상온에서 19시간 교반하였다. 반응 종결을 확인 후, 에틸 아세테이트 40 ml와 물 40 ml를 첨가하여 분액깔때기를 이용하여 원하는 화합물을 에틸 아세테이트층으로 추출하였다. 위 과정을 3번 반복하여 모은 에틸 아세테이트층을 감압 농축시키고, 그 여액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 에틸아세테이트 : 헥산 = 1 : 3)를 이용하여 정제하여 단계 3의 화합물(44)을 얻었다(82.0 mg, 362 μmol, 25.8%, m/z = 227.3 $[M^+H]^+$).

[891]

[892] **10-4. 단계 4: *tert* -butyl (Z)-1-(chloro(hydroxyimino)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (45)**

[893] 상기 제조예 10 단계 3에서 얻은 물질(44) 82 mg (362 μmol)을 디메틸포름아미드 1.81 ml에 용해시키고 얼음 용기에 담아 0℃로 냉각시킨 후, N-클로로석신이미드 194 mg (1.45 mmol)을 첨가하여 상온에서 19시간 교반하였다. 반응 종결을 확인 후, 에틸 아세테이트 20 ml와 물 20 ml를 첨가하여 분액깔때기를 이용하여 원하는 화합물을 에틸 아세테이트층으로 추출하였다. 위 과정을 3번 반복하여 모은 에틸 아세테이트층에 무수 소듐 설페이트를 첨가하여 잔여 수분을 제거하고, 여과기를 통해 여과했다. 여과액을 감압농축하여 단계 4의 화합물(45)을 얻었다(83.0 mg, 318 μmol, 87.9%, m/z = 261.7 $[M^+H]^+$).

[894]

[895] **10-5. 단계 5: *tert* -butyl -1-(5-(trifluoromethyl)isoxazole-3-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (46)**

[896] 상기 제조예 10 단계 4에서 얻은 물질(45) 83 mg (318 μmol)을 클로로포름 3.2 ml에 용해시키고 얼음 용기에 담아 0℃로 냉각시켰다. 이후 천천히 2-브로모-3,3,3-트리플루오로프로펜 139 mg (796 μmol)과 트리에틸아민 65.1 μl (478 μmol)을 첨가하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인 후, 에틸 아세테이트 15 ml와 물 15ml를 첨가하여 분액깔때기를 이용하여 원하는 화합물을 에틸 아세테이트층으로 추출하였다. 위 과정을 3번 반복하여 모은 에틸 아세테이트층을 감압농축 시키고, 그 여액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 에틸아세테이트 : 헥산 = 1 : 5 to 1 : 3)를 이용하여 정제하여 단계 5의 화합물(46)을 얻었다(22.0 mg, 69.1 μmol, 21.7%, m/z = 319.3 $[M^+H]^+$).

[897] ^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -63.12 (d, J = 11.8 Hz, 3F).

[898]

[899] **10-6. 단계 6: 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole (47)**

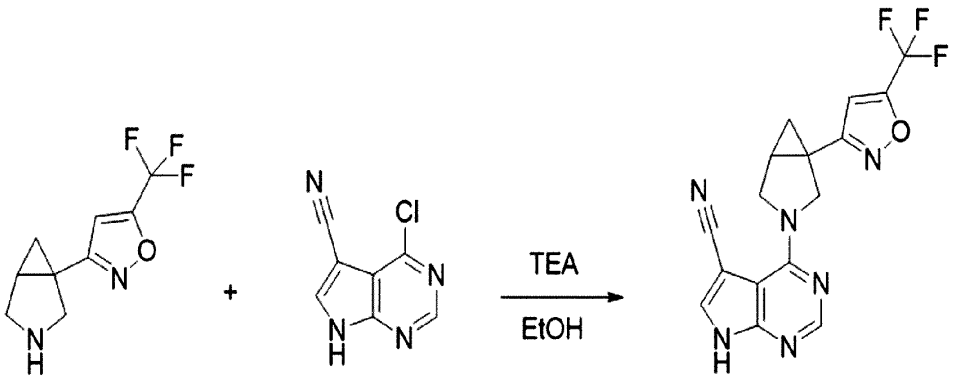
[900] 상기 제조예 10 단계 5에서 얻은 물질(46) 22 mg (69.1 μmol)을 에틸 아세테이트 138 μl에 용해시킨 후 에틸 아세테이트에 녹아 있는 2 M 염산 11.2 μl (276 μmol)을 첨가하여 상온에서 3시간 교반하였다. 반응 종결을 확인 후, 반응액을 감압농축 시켰다. 그 여액을 Prep-HPLC 기기를 이용하여 정제하여 상기 제조예 10의 목적 화합물(47)을 얻었다(10.7 mg, 42.0 μmol, 60.8%, m/z = 219.2 $[M^+H]^+$).

[901]

[902] **[실시예 57]**

[903] **4-(1-(5-(trifluoromethyl)isoxazole-3-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2.3-*d*]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02103)**

[904]



47 48

[905] 상기 제조예 10에서 얻은 화합물(47) 10.7 mg (42.0 μmol)을 에탄올 210 μl에 용해시킨 후, 4-클로로-7*H*-피롤로[2.3-*d*]피리미딘-5-카보니트릴 6.75 mg (37.8 μmol), 트리에틸아민 14.6 μl (105 μmol)을 첨가하여 80℃에 13시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인 후, 반응액을 감압농축하였다. 그 여액을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 정제하여 실시

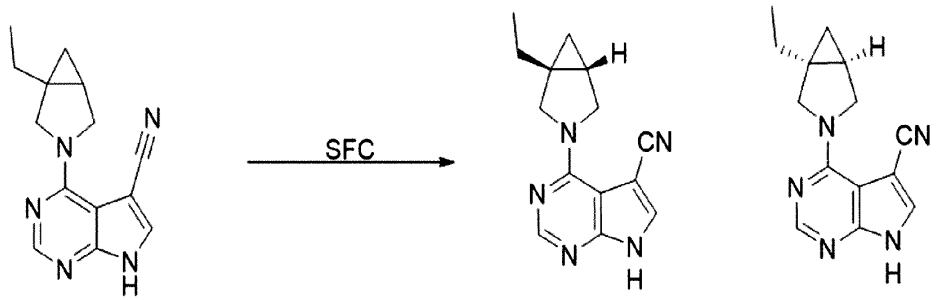
에 57의 목적 화합물(48)을 얻었다(10.4 mg, 28.9 μmol, 68.7%, m/z = 361.3 $[M^+H]^+$).

[906] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28-8.20 (m, 2H), 7.44 (q, *J*=1.0Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=11.0Hz, 1H), 4.27 (d, *J*=10.6Hz, 1H), 4.19 (d, *J*=11.0Hz, 1H), 3.92 (dd, *J*=10.5, 4.3Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.34 (dt, *J*=8.8, 4.7Hz, 1H), 1.50 (dd, *J*=8.4, 5.2Hz, 1H), 1.19 (s, 1H), 1.08 (t, *J*=5.1Hz, 1H).

[907]

[908] **[제조예 11]**

[909]



49 **50**

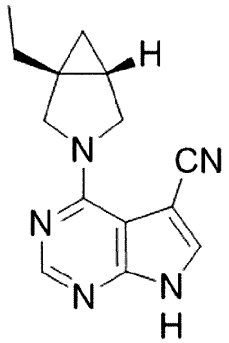
[910] 4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(실시예 30)를 SFC (Daicel AD (25*250 mm,10 μm), CO_2 / MeOH[0.2% NH_3 (7 M in MeOH)] = 80 / 20) 로 분리하여 원하는 목적화합물(49 : 594.40 mg, e.e. 97.32%, 50 : 590.00 mg, 99.83% purity, e.e. 100.00%)을 각각 얻었다.

[911]

[912] **[실시예 58]**

[913] **4-((1*R*,5*S*)-1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(NRX02104)**

[914]



[915] 4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(실시예 30)를 SFC (Daicel AD (25*250 mm,10 μm), CO_2 / MeOH[0.2% NH_3 (7

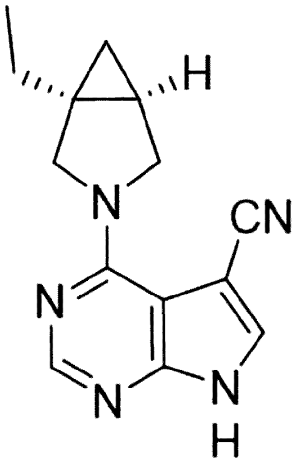
M in MeOH)] = 80 / 20)로 분리하여 목적화합물 (594.40 mg, e.e. 97.32%)을 얻었다.

[916] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*): δ 8.33 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.77 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 0.36 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H).

[917]

[918] **[실시예 59]**

[919] **4-((1*S*,5*R*)-1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-5-carbonitrile (NRX02105)**의 제조

[920] 

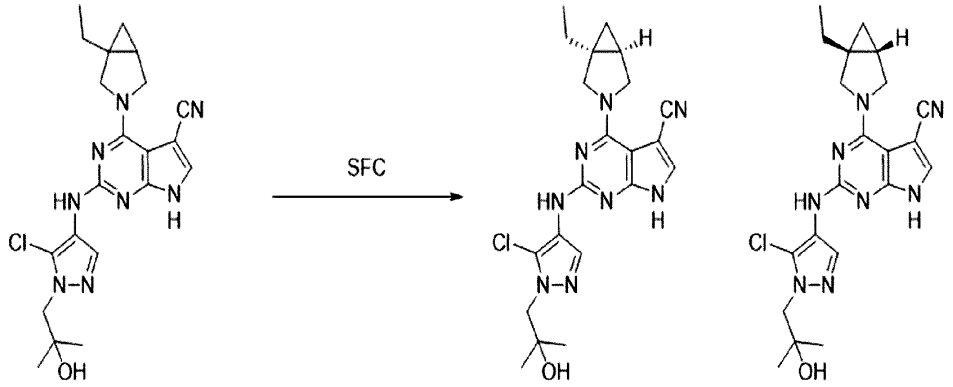
[921] 4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(실시예 30)를 SFC (Daicel AD (25*250 mm,10 μm), CO_2 / MeOH[0.2% NH_3 (7 M in MeOH)] = 80 / 20)로 분리하여 목적화합물 (590.00 mg, 99.83% purity, e.e. 100.00%)을 얻었다.

[922] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*): δ 8.33 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.77 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 0.36 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[923]

[924] **[제조예 12]**

[925]

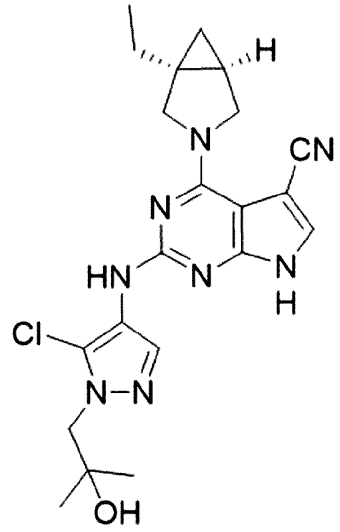


[926] 2-((5-클로로-1-(2-하이드록스-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(실시예 2)을 SFC (Daicel AD-3 (4.6*100 mm, 3 μm), CO_2 / EtOH[0.2% NH_3 (7 M in MeOH)] = 65 / 35 로 분리하여 목적화합물(51 : 603.4 mg, e.e 99.27%, m/z = 441.4 $[M^+H]^+$, 52 : 632.3 mg, e.e 97.9%, m/z = 414.4 $[M^+H]^+$)을 각각 얻었다.

[927]

[928] **[실시예 60]**

[929] **2-((5-chloro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)-4-((1*R*,5*S*)-1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-5-carbonitrile (NRX02106)**의 제조

[930] 

[931] 2-((5-클로로-1-(2-하이드록스-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(실시예 2)을 SFC (Daicel AD-3 (4.6*100 mm, 3μm), CO_2 / EtOH[0.2% NH_3 (7 M in

MeOH)] = 65 / 35로 분리하여 목적화합물(603.4 mg, e.e 99.27%, m/z = 441.4 [M^+ H]$^+$)을 얻었다.

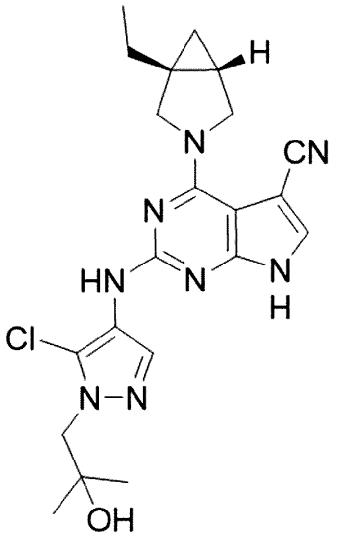
[932] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.13 (s, 6H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.68 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 0.26 (t, J = 4.2 Hz, 1H).

[933]

[934] **[실시예 61]**

[935] **2-((5-chloro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)-4-((1*S*,5*R*)-1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-5-carbonitrile (NRX02107)**의 제조

[936]



[937] 2-((5-클로로-1-(2-하이드록스-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(실시예 2)을 SFC (Daicel AD-3 (4.6*100 mm, 3 μm), CO_2 / EtOH[0.2% NH_3 (7 M in MeOH)] = 65 / 35로 분리하여 목적화합물(632.3 mg, e.e 97.9%, m/z = 414.4 [M^+H]$^+$)을 얻었다.

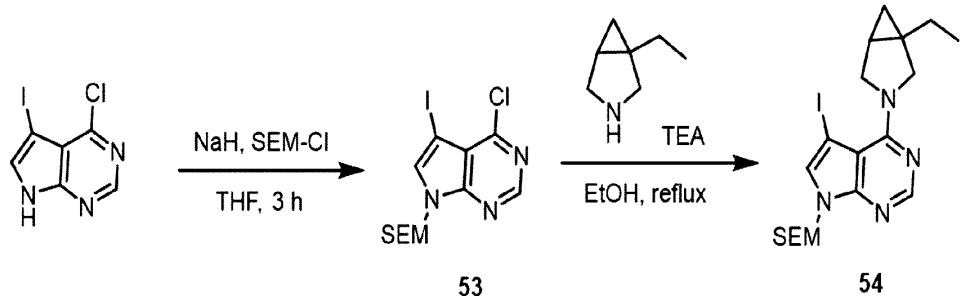
[938] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.13 (s, 6H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.68 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 0.26 (t, J = 4.2 Hz, 1H).

[939]

[940] **[제조예 13]**

[941] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-iodo-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine의 제조(54)**

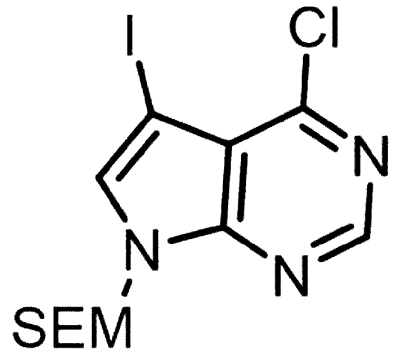
[942]



[943]

[944] **13-1. 단계 1: 4-chloro-5-iodo-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (53)**

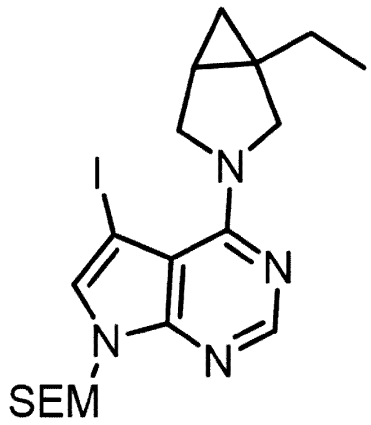
[945]



[946] 2,4-디클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(17.9 mmol)을 소듐하이드라이드(17.9 mmol)가 들어있는 테트라하이드로퓨란에 넣고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(19.3 mmol)를 반응액에 넣고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 에틸아세테이트와 소금물을 이용해 씻어주었다. 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(5.48 mg, 13.4 mmol, 75%).

[947]

[948] **13-2 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-iodo-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (54)**

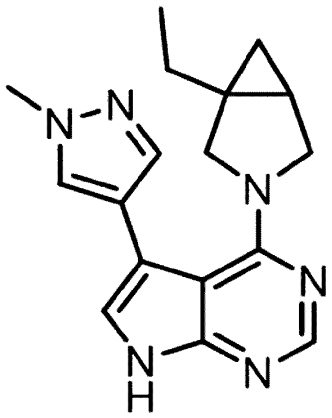
[949] 

[950] 4-클로로-5-아이오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3]피리미딘(4.88 mmol)을 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(5.37 mmol)과 트리에틸아민(14.6 mmol)이 들어있는 *n*-부탄올에 넣었다. 반응액을 120℃에서 16시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압농축하고 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 제조예 13의 목적화합물(54)을 얻었다(2.06 g, 4.25 mmol, 87%, m/z = 485.1 $[M^+H]^+$).

[951]

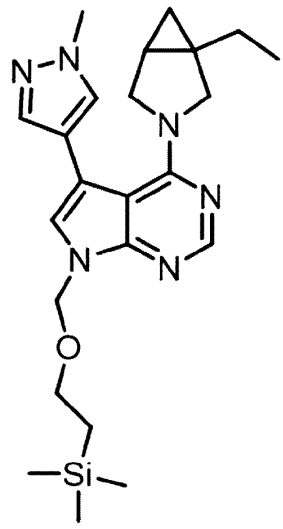
[952] **[실시예 62]**

[953] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(1-methyl-4-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene의 제조(NRX02108)**

[954] 

[955]

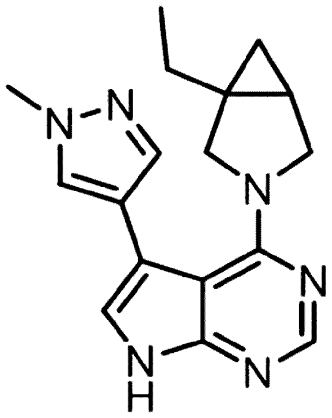
[956] **62-1. 단계 1: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine**

[957] 

[958] 상기 제조예 13에서 얻은 화합물(54) (0.239 mmol)을 (1-메틸-1H-피라조-4-일-)보로닉산 (0.206 mmol), 포타슘카보네이트(0.619 mmol)가 들어있는 1,4-다이옥산/물에 넣었다. 5분간 질소가스로 degassing을 하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (0.010 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 Celite pad에 여과하였다. 여과액을 감압농축 한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(28 mg, 0.064 mmol, 31%, m/z = 439.1 $[M^+H]^+$).

[959]

[960] **62-2. 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(1-methyl-4-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene (NRX02108)**

[961] 

[962] 4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.064 mmol)를 트리플루오로아세트산(1.91 mmol)가 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액

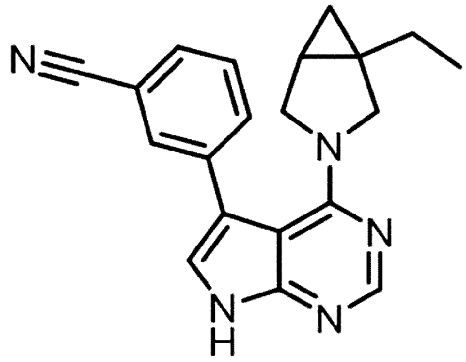
을 40℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 디클로로메탄에 녹인 후 포타슘카보네이트(0.32 mmol)을 넣었다. 반응액을 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 62의 목적화합물을 얻었다(7 mg, 22.7 μmol, 36%, m/z = 349.1 $[M^+H]^+$).

[963]

[964] **[실시예 63]**

[965] **3-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzonitrile의 제조(NRX02109)**

[966]



[967]

[968] **63-1. 단계 1: 3-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzonitrile**

[969] (1-메틸-1H-피라조-4-일-)보로닉산을 사용하는 대신, (3-사이아노페닐)보로닉산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 62 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 63 단계 1의 목적화합물을 얻었다(10 mg, 0.022 mmol, 21%, m/z = 460.1 $[M^+H]^+$).

[970]

[971] **63-2 단계 2: 3-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzonitrile (NRX02109)**

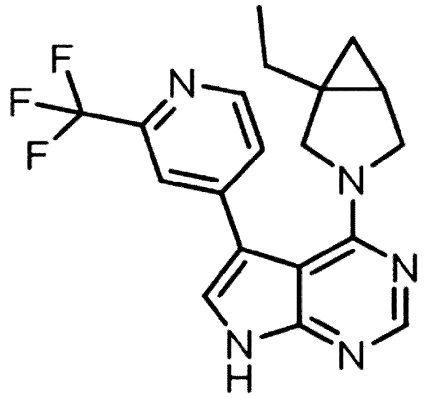
[972] 상기 실시예 62 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 63의 목적화합물을 얻었다(16 mg, 0.049 mmol, 35%, m/z = 330.1 $[M^+H]^+$).

[973] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.33 (s, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 3H), 7.51 (td, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 1H), 1.08 (dt, *J* = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 0.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.42 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 0.26 - 0.16 (m, 1H).

[974]

[975] **[실시예 64]**

[976] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine의 제조(NRX02110)**

[977] 

[978]

[979] **64-1 단계 1: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine**

[980] (1-메틸-1H-피라조-4-일-)보로닉산을 사용하는 대신, (2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)보로닉산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 62 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 원하는 화합물을 얻었다(67 mg, 0.206 mmol, 39%, m/z = 504.1 $[M^+H]^+$).

[981]

[982] **64-2 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (NRX02110)**

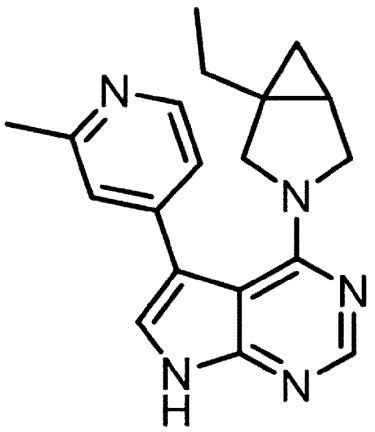
[983] 상기 실시예 62 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 64의 목적화합물을 얻었다 (25.6 mg, 0.069 mmol, 52%, m/z = 374.1 $[M^+H]^+$).

[984] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.58 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 5H), 7.24 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 8H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.25 (s, 2H), 1.10 (s, 1H), 0.83 - 0.75 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.46 - 0.38 (m, 1H), 0.25 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[985]

[986] **[실시예 65]**

[987] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(2-methyl-4-pyridyl)-1H-1,5,7-triazaindene의 제조(NRX02111)**

[988] 

[989]

[990] **65-1 단계 1: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine**

[991] (1-메틸-1H-피라조-4-일-)보로닉산을 사용하는 대신, (2-메틸-피리딘-4-일)보로닉산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 62 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 65 단계 1의 목적화합물을 얻었다(47 mg, 0.106 mmol, 35%, m/z = 450.1 $[M^+H]^+$).

[992]

[993] **65-2 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(2-methyl-4-pyridyl)-1H-1,5,7-triazaindene (NRX02111)**

[994] 상기 실시예 62 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 65의 목적화합물을 얻었다(37.1 mg, 0.116 mmol, 40%, m/z = 321.1 $[M^+H]^+$).

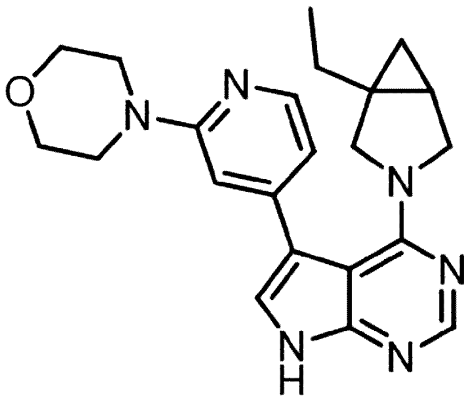
[995] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 11.10 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.11 (dt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 0.80 (td, *J* = 7.5, 3.1 Hz, 3H), 0.46 - 0.38 (m, 1H), 0.27 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

[996]

[997] **[실시예 66]**

[998] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(2-morpholino-4-pyridyl)-1H-1,5,7-triazaindene의 제조(NRX02112)**

[999]



[1000]

[1001] **66-1 단계 1: 4-(4-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-yl)morpholine**

[1002] (1-메틸-1H-피라조-4-일-)보로닉산을 사용하는 대신, 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-yl)피리딘-2-일) 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 62 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 66 단계 1의 화합물을 얻었다(58 mg, 0.111 mmol, 54%, m/z = 521.1 $[M^+H]^+$).

[1003]

[1004] **66-2 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(2-morpholino-4-pyridyl)-1H-1,5,7-triazaindene (NRX02112)**

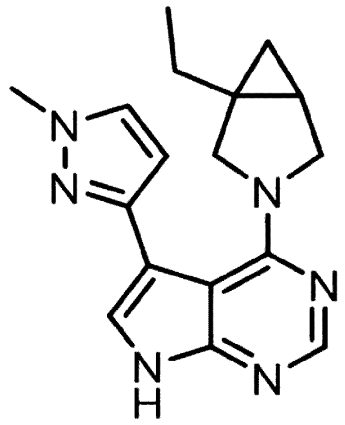
[1005] 상기 실시예 62 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 66의 목적화합물을 얻었다(52.7 mg, 0.135 mmol, 52%, m/z = 391.1 $[M^+H]^+$).

[1006] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), 3.30 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.27 (s, 1H), 1.12 (s, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.41 (s, 1H), 0.20 (s, 1H).

[1007]

[1008] **[실시예 67]**

[1009] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(1-methyl-3-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene의 제조(NRX02135)**

[1010] 

[1011]

[1012] **67-1 단계 1: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine**

[1013] (1-메틸-1H-피라조-4-일-)보로닉산을 사용하는 대신, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1-메틸-3-피라조일)-1,3,2-디옥사보로레인 (0.1 g, 0.206 mmol) 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 62 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 67 단계 1의 목적화합물을 얻었다(37 mg, 0.084 mmol, 41%, m/z = 439.1 $[M^+H]^+$).

[1014]

[1015] **67-2 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(1-methyl-3-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene (NRX02135)**

[1016] 상기 실시예 67 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 8의 목적화합물을 얻었다(11.1 mg, 0.036 mmol, 43%, m/z = 309.1 $[M^+H]^+$).

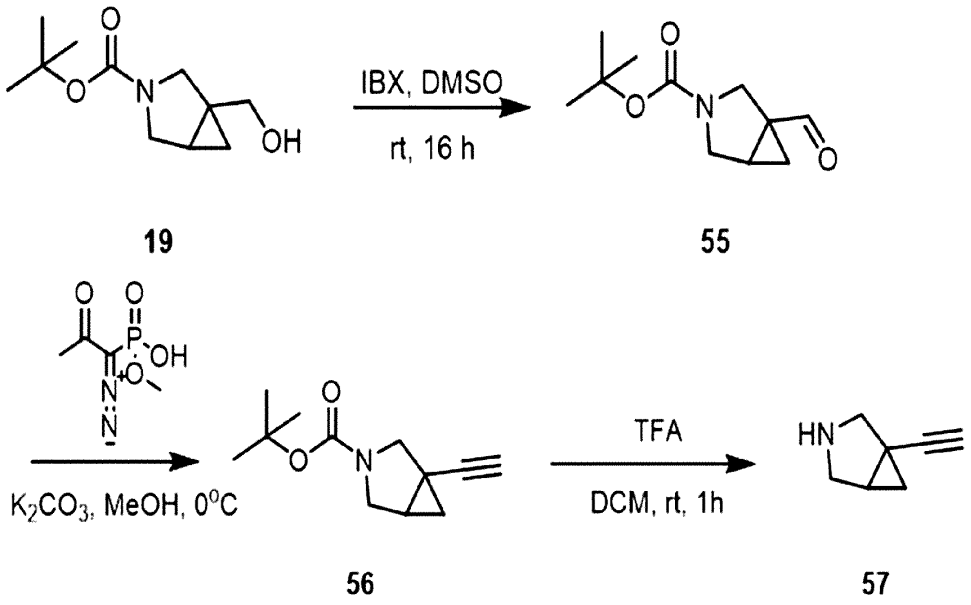
[1017] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.99 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (dd, *J* = 21.9, 11.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 1.60 (dq, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.14 (dt, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.44 (ddt, *J* = 7.9, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 0.28 - 0.19 (m, 1H)

[1018]

[1019] **[제조예 14]**

[1020] **1-ethynyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane의 제조(57)**

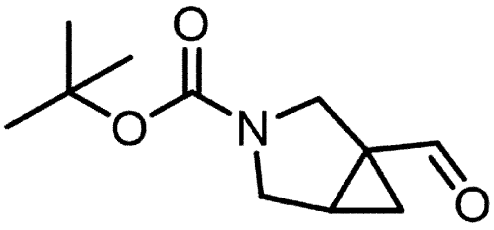
[1021]



[1022]

[1023] **14-1 단계 1: tert-butyl 1-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (55)**

[1024]

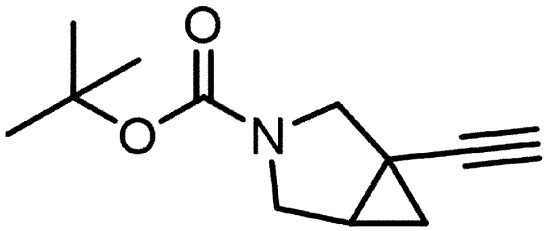


[1025] IBX (2.95 g, 10.5 mmol)를 터트-뷰틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(19) (1.5 g, 7.03 mmol)가 들어있는 다이메틸설폭사이드(24 mL)에 넣고 상온에서 16시간 교반하였다. 반응액에 에틸아세테이트를 넣고 Celite Pad에 여과하였다. 여과액을 소듐바이카보네이트를 이용해 씻어주고 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 제조예 14의 화합물(55)을 얻었다. 정제 없이 다음 반응에 사용되었다.

[1026]

[1027] **14-2 단계 2: tert-butyl 1-ethynyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (56)**

[1028]

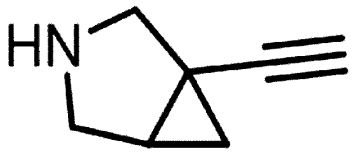


[1029] 베스트만-오히라 시약(2.46 g, 12.8 mmol)을 터트-뷰틸 1-포밀-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(55) (1.5 g, 7.1 mmol)와 포타슘카보네이트 (6.78 g, 21.3 mmol)이 들어있는 0℃ 메탄올 (28 mL)에 넣고 상온에서 16 시간 교반하였다. 반응액을 물과 에틸아세테이트를 이용해 씻어주었다. 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하였다. 농축한 혼합물을 컬럼크로마토그래피(SiO2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 1)를 이용하여 분리해서 제조예 14의 화합물(56)을 얻었다(977 mg, 4.71 mmol, 66%).

[1030]

[1031] **14-3 단계 3: 1-ethynyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (57)**

[1032]

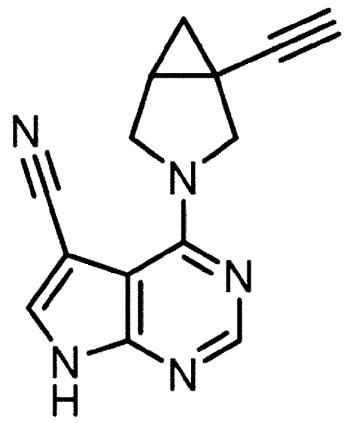


[1033] 터트-뷰틸 1-에티닐-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(56) (94 mg, 0.454 mmol)를 트리플루오로아세트산(4.54 mmol)가 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 에탄올과 basic resin을 넣어 pH 8로 맞춘 후 여과한 후, 제조예 14의 화합물(57)을 얻었다. 정제 없이 바로 다음 반응에 사용되었다.

[1034]

[1035] **[실시예 68]**

[1036] **4-(1-ethynyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02113)**

[1037] 

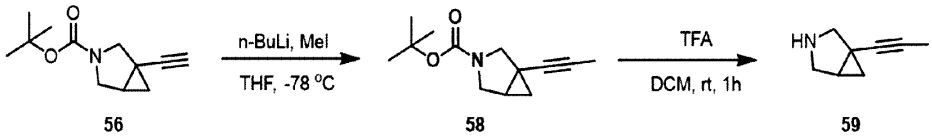
[1038] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50 mg (0.28 mmol)와 상기 제조예 14의 화합물(57) 36 mg (0.336 mmol), 트리에틸아민 142 mg (1.4 mmol), 에탄올 1.5 ml에 넣고 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(19.1 mg, 27%, m/z = 250.1 $[M^+H]^+$).

[1039] 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.36 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.13 (dt, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.18 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 0.76 (t, J = 4.9 Hz, 1H).

[1040]

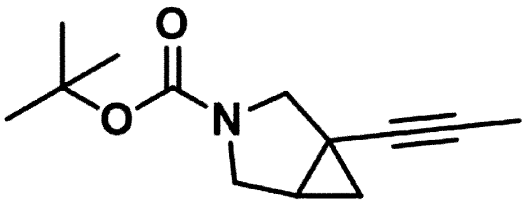
[1041] **[제조예 15]**

[1042] **1-(prop-1-yn-1-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane의 제조(59)**

[1043] 

[1044]

[1045] **15-1 단계 1: tert-butyl 1-(prop-1-yn-1-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (58)**

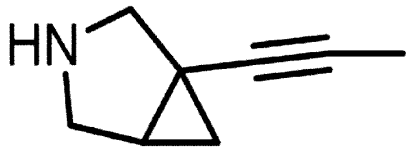
[1046] 

[1047] 2.5 M *n*-뷰틸 리튬 (0.580 μL, 1.45 mmol)을 상기 제조예 14의 화합물(56) (100 mg, 0.482 mmol)이 있는 무수 테트라하이드로퓨란(2.4 mL)에 -78℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 반응액을 같은 온도에서 1시간 교반하였다. 아이오도메테인(342 mg, 2.41 mmol)을 넣고 반응액을 상온에서 16시간 교반하였다. 반응액에 물과 에테르를 넣고 에테르로 여러 번 씻어주었다. 유기층은 마그네슘설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 제조예 15의 화합물(58)을 얻었다. 정제 없이 다음 반응에 사용되었다.

[1048]

[1049] **15-2 단계 2: 1-(prop-1-yn-1-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (59)**

[1050]



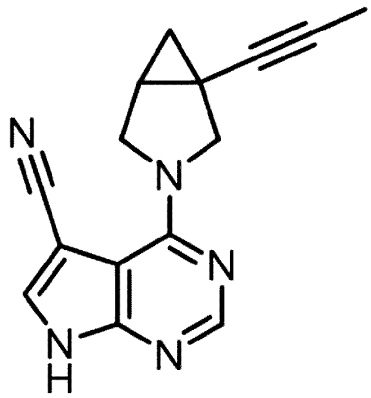
[1051] 터트-뷰틸 1-(프로-1-인-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(58) (107 mg, 0.484 mmol)를 트리플루오로아세트산(9.67 mmol)가 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 에탄올과 basic resin을 넣어 pH 8로 맞춘 후 여과하여 제조예 15의 화합물(59)을 얻었다. 정제 없이 바로 다음 반응에 사용되었다.

[1052]

[1053] **[실시예 69]**

[1054] **4-{1-(1-propynyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02114)**

[1055]



[1056] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 80 mg (0.448 mmol)와 상기 제조예 15의화합물(59) 54 mg (0.448 mmol), 트리에틸아민 227 mg (2.24 mmol), 에탄올 2.2 ml에 넣고 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반

응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(87 mg, 74%, m/z = 264.1 $[M^+H]^+$).

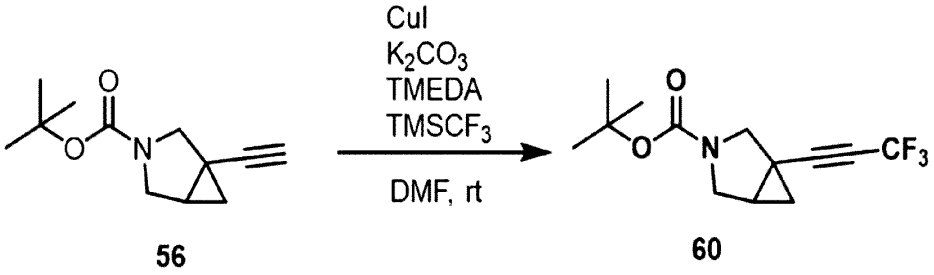
[1057] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.29 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H),1.07 (s, 1H), 0.63 (s, 1H).

[1058]

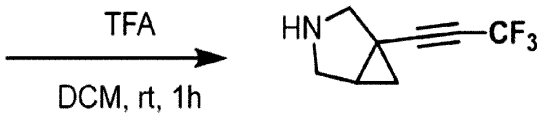
[1059] **[제조예 16]**

[1060] **1-(3,3,3-trifluoroprop-1-yn-1-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane의 제조(61)**

[1061]



56 60

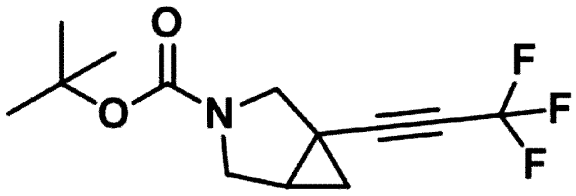


61

[1062]

[1063] **16-1 단계 1: tert-butyl 1-(3,3,3-trifluoroprop-1-yn-1-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (60)**

[1064]



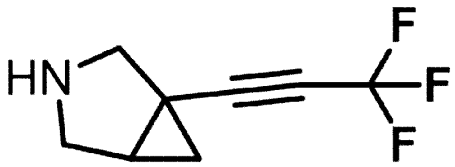
[1065] 50 mL 플라스크에 CuI (138 mg, 0.724 mmol), 포타슘카보네이트(200 mg, 1.45 mmol), TMEDA (84 mg, 0.724 mmol), 디메틸포름아마이드(5 mL)를 넣고 15분 동안 교반하였다. 추가로 $TMSCF_3$ (0.12 uL, 0.95 mmol)를 넣고 반응액을 0℃로 냉각시켰다. 상기 제조예 14의 화합물(56) (100 mg, 0.482 mmol)과 $TMSCF_3$ (0.12 μL,

0.95 mmol)를 넣고 반응액을 상온에서 24시간 교반하였다. 반응액에 물과 에테르를 넣고 에테르로 여러 번 씻어주었다. 유기층은 마그네슘설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 제조예 16의 목적화합물(60)을 얻었다. 정제 없이 다음 반응에 사용되었다.

[1066]

[1067] **16-2 단계 2 1-(3,3,3-trifluoroprop-1-yn-1-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (61)**

[1068]



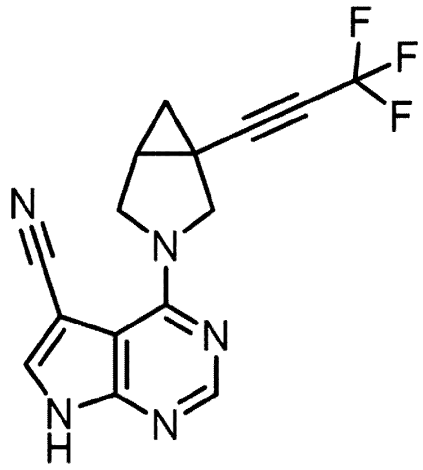
[1069] 터트-뷰틸 1-(3,3,3-트리플루오로프로-1-인-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(60) (133 mg, 0.484 mmol)를 트리플루오로아세트산(9.67 mmol)가 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 에탄올과 basic resin을 넣어 pH 8로 맞춘 후 여과하여 제조예 16의 목적화합물(61)을 얻었다. 정제 없이 바로 다음 반응에 사용되었다.

[1070]

[1071] **[실시예 70]**

[1072] **4-{1-(3,3,3-trifluoro-1-propynyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02115)**

[1073]



[1074] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 80 mg (0.448 mmol)와 상기 제조예 16의 화합물(61) 54 mg (0.448 mmol), 트리에틸아민 227 mg (2.24 mmol), 에탄올 2.2 ml에 넣고 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(87 mg, 74%, m/z = 264.1 $[M^+H]^+$).

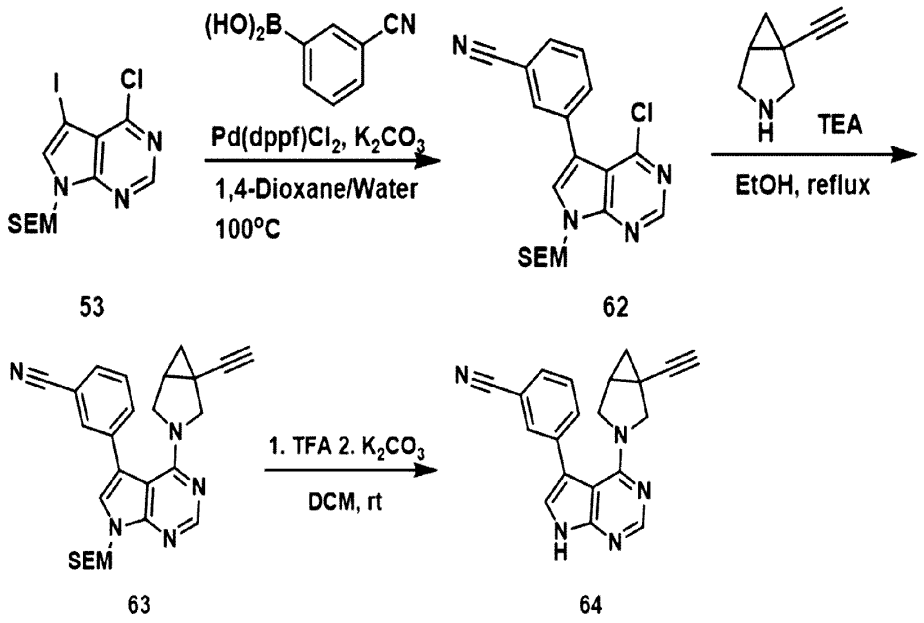
[1075] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.42 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 0.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H).

[1076]

[1077] **[실시예 71]**

[1078] **m-{4-(1-ethynyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile의 제조(NRX02116)**

[1079]



[1080]

[1081] **71-1 단계 1: 3-(4-chloro-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzonitrile (62)**

[1082] 상기 제조예 13에서 얻은 화합물 (53) (1.0g, 2.44 mmol)을 1,4-디옥산/물에 용해시킨 후, (3-사이아노페닐)보로닉산 (394 mg, 2.68 mmol), 포타슘 카보네이트(2.33 g, 7.32 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (110 mg, 0.122 mmol)을 첨가하여 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 Celite pad에 여과한 후 감압농축시켰다. 반응액을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1)를 이용하여 분리해서 목적 화합물(62)을 얻었다(796 mg, 85%, m/z = 385.1 $[M^+H]^+$).

[1083]

[1084] **71-2 단계 2: 3-(4-(1-ethynyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzonitrile (63)**

[1085] 상기 실시예 71에서 얻은 화합물(62) (100 mg, 0.260 mmol)을 상기 제조예 14의 화합물(57) 33 mg (0.312 mmol), N-에틸비스(이소프로필)아민 (101 mg, 0.779

mmol) 에탄올 1.3 ml에 넣고 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물(63)을 얻었다(83 mg, 70%, m/z = 456.1 $[M^+H]^+$).

[1086]

[1087] **71-3 단계 3: m-{4-(1-ethynyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile (NRX02116)**

[1088] 상기 실시예 71에서 얻은 화합물(63) (80 mg, 0.176 mmol)를 트리플루오로아세트산(1.76 mmol)가 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 50℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 디클로로메탄에 녹인 후 포타슘카보네이트(0.88 mmol)을 넣었다. 반응액을 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 71의 목적화합물(64)을 얻었다(14 mg, 43.6 μmol, 25%, m/z = 326.1 $[M^+H]^+$).

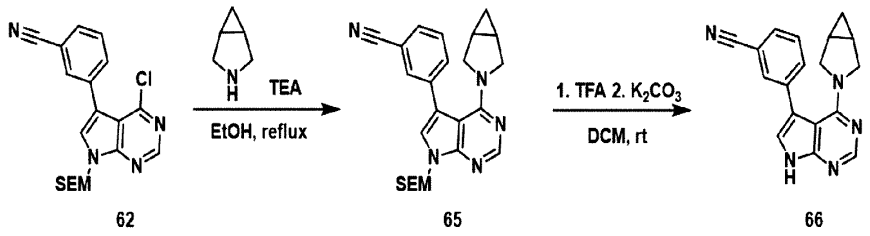
[1089] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.16 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.72 (tt, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dddd, *J* = 13.2, 8.9, 2.2, 1.2 Hz, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 1.66 (dt, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 0.95 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 0.59 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H).

[1090]

[1091] **[실시예 72]**

[1092] **m-{4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile의 제조(NRX02132)**

[1093]



[1094]

[1095] **72-1 단계 1: 3-(4-chloro-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzonitrile (65)**

[1096] 상기 실시예 71에서 얻은 화합물(62) (120 mg, 0.312 mmol)을 3-아자비시클로[3.1.0]헥산(41 mg, 0.343 mmol), N-에틸비스(이소프로필)아민(121 mg, 0.935 mmol) 에탄올 1.6 ml에 넣고 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1)

를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(80 mg, 0.186 mmol, 60%, m/z = 432.1 $[M^+H]^+$).

[1097]

[1098] **72-2 단계 2: m-{4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile (NRX02132)**

[1099] 상기 실시예 72에서 얻은 화합물(65) (80 mg, 0.186 mmol)을 트리플루오로아세트산(3.72 mmol)이 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 50℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 디클로로메탄에 녹인 후 포타슘카보네이트(0.88 mmol)을 넣었다. 반응액을 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼크로마토그래피(SiO2, 디클로로메테인 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 72의 목적화합물(66)을 얻었다(35 mg, 117 μmol, 63%, m/z = 302.1 $[M^+H]^+$).

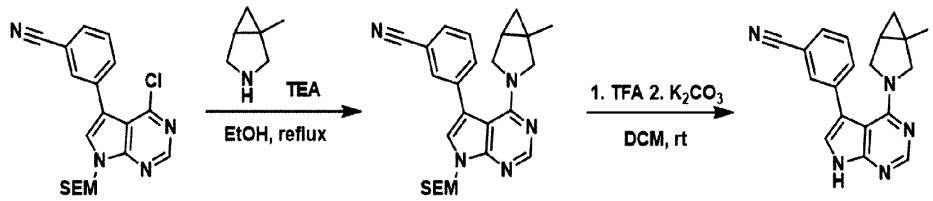
[1100] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$- *d*) δ 9.56 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (td, *J* = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.33 (dddd, *J* = 7.7, 3.8, 2.4, 1.2 Hz, 2H), 0.48 (td, *J* = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 0.09 - 0.03 (m, 1H)

[1101]

[1102] **[실시예 73]**

[1103] **m-{4-(1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile (NRX02133)**

[1104]



[1105]

[1106] **73-1 단계 1: 3-(4-(1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzonitrile (67)**

[1107] 상기 실시예 72에서 3-아자비시클로[3.1.0]헥산 대신, 1-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산(27) (39.4 mg, 0.405 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 72 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(67)을 얻었다(121 mg, 0.272 mmol, 80%, m/z = 446.1 $[M^+H]^+$).

[1108]

[1109] **73-2 단계 2: m-{4-(1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile (NRX02133)**

[1110] 상기 실시예 72 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(68)을 얻었다 (29.3 mg, 0.093 mmol, 35%, m/z = 316.1 $[M^+H]^+$).

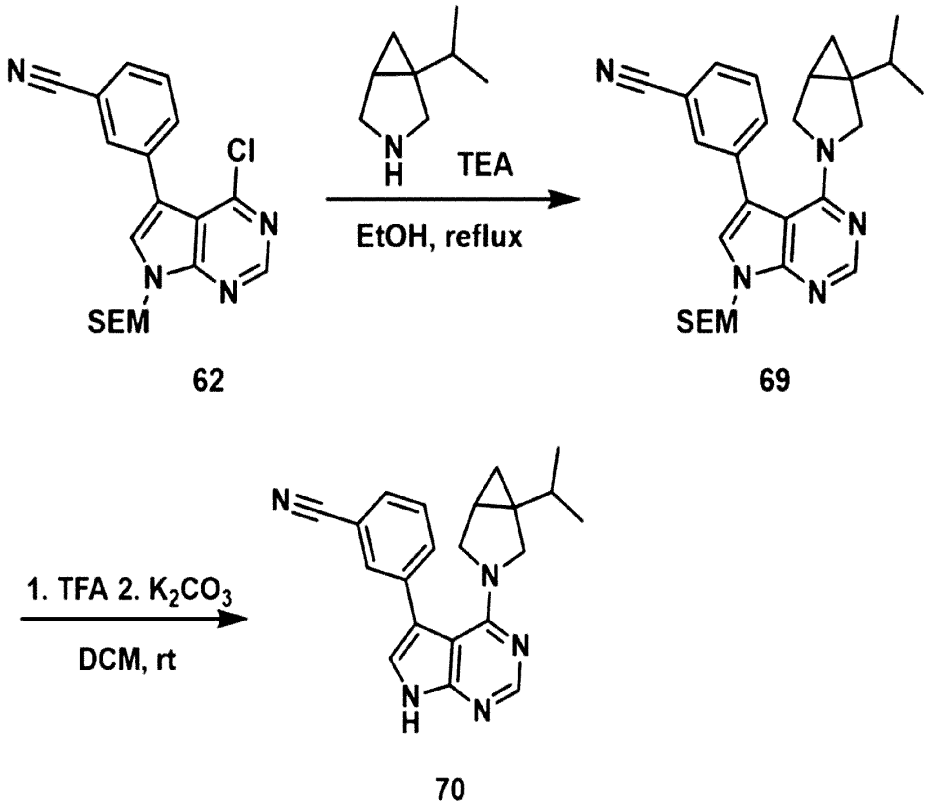
[1111] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$- *d*) δ 10.46 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.03 (dt, *J* = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 0.39 (dd, *J* = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 0.24 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[1112]

[1113] **[실시예 74]**

[1114] **m-{4-(1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile**의 제조**(NRX02138)**

[1115]



[1116]

[1117] **74-1 단계 1: 3-(4-(1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzonitrile (69)**

[1118] 상기 실시예 72에서 3-아자비시클로[3.1.0]헥산 대신, 1-아이소프로필-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 하이드로클로라이드 (75.6 mg, 0.468 mmol)을 사용하는 것을

제외하고, 상기 실시예 72 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(69)을 얻었다(164 mg, 0.346 mmol, 89%, m/z = 474.1 $[M^+H]^+$).

[1119]

[1120] **74-2 단계 2: m-{4-(1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile (NRX02138)**

[1121] 상기 실시예 72 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(70)을 얻었다(31.6 mg, 0.092 mmol, 27%, m/z = 344.1 $[M^+H]^+$).

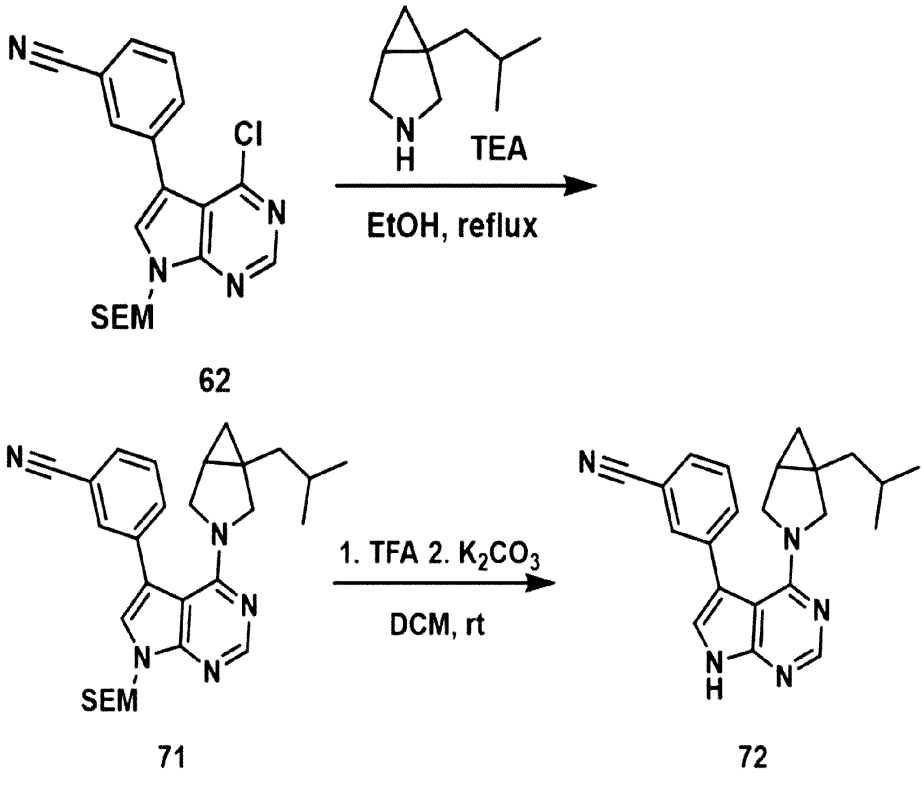
[1122] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 3H), 7.52 (td, *J* = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 1.45 (dq, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.14 (dt, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.46 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 0.24 - 0.17 (m, 1H).

[1123]

[1124] **[실시예 75]**

[1125] **m-{4-(1-isobutyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile의 제조(NRX02139)**

[1126]



[1127]

[1128] **75-1 단계 1: 3-(4-(1-isobutyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzonitrile (71)**

[1129] 상기 실시예 72에서 3-아자비시클로[3.1.0]헥산 대신, 1-아이소뷰틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 하이드로클로라이드(86.5 mg, 0.493 mmol)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 72 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(71)을 얻었다(166 mg, 0.340 mmol, 83%, m/z = 489.1 $[M^+H]^+$).

[1130]

[1131] **75-2 단계 2: m-{4-(1-isobutyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-3-yl}benzonitrile (NRX02139)**

[1132] 상기 실시예 72 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(72)을 얻었다(53.2 mg, 0.149 mmol, 44%, m/z = 358.1 $[M^+H]^+$).

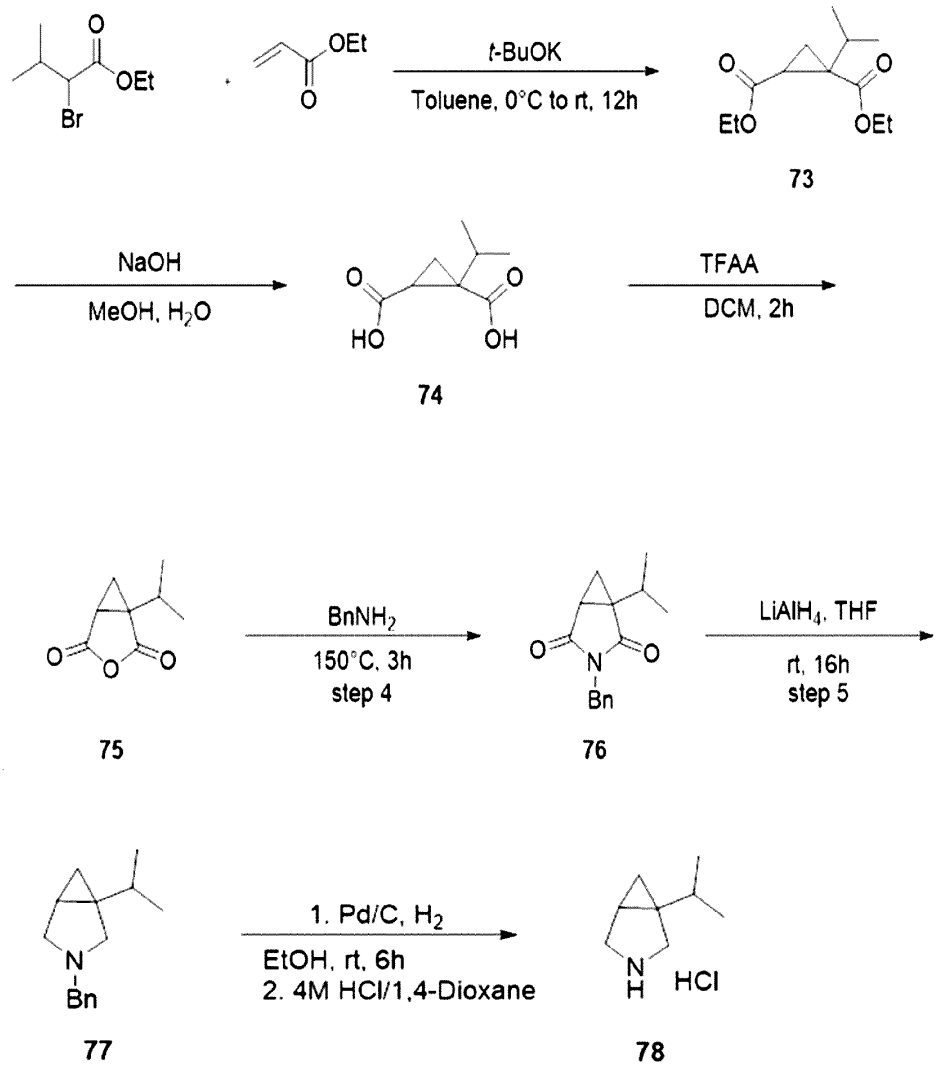
[1133] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.75 - 7.58 (m, 3H), 7.51 (td, *J* = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.74 (dd, *J* = 13.2, 10.7 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.56 (ddd, *J* = 13.8, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 1.41 (ddt, *J* = 14.5, 12.9, 6.6 Hz, 1H), 1.03 (dt, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 0.98 (dd, *J* = 13.9, 8.2 Hz, 1H), 0.79 (dd, *J* = 10.0, 6.6 Hz, 6H), 0.47 (dd, *J* = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 0.38 - 0.31 (m, 1H).

[1134]

[1135] **[제조예 17]**

[1136] **1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride의 제조(78)**

[1137]



[1138]

[1139] **17-1 단계 1: diethyl 1-isopropylcyclopropane-1,2-dicarboxylate (73)**

[1140] 에틸 2-브로모-3-메틸부타노에이트(10 g, 47.82 mmol)를 톨루엔(50 mL)에 용해시킨 후, 에틸 아크릴레이트(4837 mg, 47.82 mmol)와 터트-부톡사이드(5903 mg, 52.61 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응액은 상온에서 12시간 교반하였다. 암모늄 클로라이드(150 mL)로 반응을 종결시킨 후, 에틸 아세테이트(250 mL x 3) 로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 원하는 화합물(73)를 얻었다(9.8 g, crude, m/z = 229.3 $[M^+ H]^+$).

[1141]

[1142] **17-2 단계 2: 1-isopropylcyclopropane-1,2-dicarboxylic acid (74)**

[1143] 상기 제조예 17에서 얻은 화합물(73) (9.8 g, 38.54 mmol)을 메탄올(40 mL)에 용해시킨 후, 물(20mL)에 녹인 소듐하이드록사이드(9.3 g, 231.34 mmol)를 첨가하였다. 반응액은 90℃에서 12 시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후, 물(100mL)을 넣고 에틸아세테이트(50mL)로 씻어주었다. 수용액 층에 3 M 염산을 넣어 pH 1로 맞추어 준 후, 에틸아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압 농축하여 원하는 화합물(74)을 얻었다(6.9 g, crude, m/z = 171.0 $[M-H]^-$).

[1144]

[1145] **17-3 단계 3: 1-isopropyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (75)**

[1146] 상기 제조예 17에서 얻은 화합물(74) (6.9 g, 38.54 mmol)을 디클로로메테인(55 mL)에 용해시킨 후, TFAA (12.1 g, 57.81 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응액은 상온에서 2시간 교반하였다. 반응액은 감압농축하여 원하는 화합물(75)을 얻었다(6.4 g, crude, m/z = 187.2 $[M^+MeOH]^+$).

[1147]

[1148] **17-4 단계 4: 3-benzyl-1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (76)**

[1149] 상기 제조예 17에서 얻은 화합물(75) (6.4 g, 38.54 mmol)과 벤질아민(4129 mg, 38.54 mmol)을 150℃에서 3시간동안 교반하였다. 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 화합물(76)을 얻었다(3.2 g, 34.1%, m/z = 244.3 $[M^+H]^+$).

[1150]

[1151] **17-5 단계 5: 3-benzyl-1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (77)**

[1152] 상기 제조예 17에서 얻은 화합물(76) (3.2 g, 13.16 mmol)을 THF (20 mL)에 용해시킨 후, 리튬알루미늄하이드라이드(999 mg, 26.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응액을 상온에서 16시간동안 교반한 후 암모늄클로라이드(150mL)로 반응을 종결하고 Celite Pad에 여과하였다. 여과액은 에틸아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였으며, 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압 농축하였다. 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 화합물(77)을 얻었다(1.64 g, 57.8%, m/z = 230.3 $[M^+H]^+$).

[1153]

[1154] **17-6 단계 6: 1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride (78)**

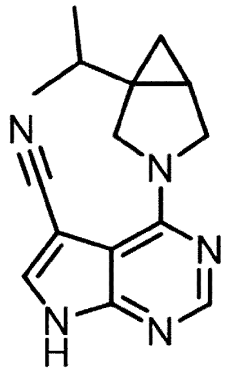
[1155] 상기 제조예 17에서 얻은 화합물(77) (1.64 g, 7.61 mmol)을 에탄올(10 mL)에 용해시킨 후, 10% Pd/C (50% wt. H_2O) (300 mg)를 첨가하였다. 반응액은 수소 하에 상온에서 6시간동안 교반 하였다. 4 M 염산(4 mL)를 첨가한 후 30분 더 교반 하였다. 반응액은 celite pad에 여과하고 여과액은 감압 농축하여 원하는 화합물(78)을 얻었다(1.306 g, crude, m/z = 126.1 $[M^+H]^+$).

[1156] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.92 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 0.99 (dd, *J* = 9.8, 5.6 Hz, 4H), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H).

[1157]

[1158] **[실시예 76]**

[1159] **4-(1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02117)**

[1160] 

[1161] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 150 mg (0.84 mmol)과 상기 제조예 17의 화합물(78) 149 mg (0.92 mmol), 트리에틸아민 254 mg (2.52 mmol), 에탄올 3.0 ml에 넣고 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 prep-HPLC (아세토니트릴/물/10mM 암모늄카보네이트)로 정제하여 실시예 76의 목적화합물을 얻었다(76.85 mg, 34.2%, m/z = 268.4 $[M^+H]^+$).

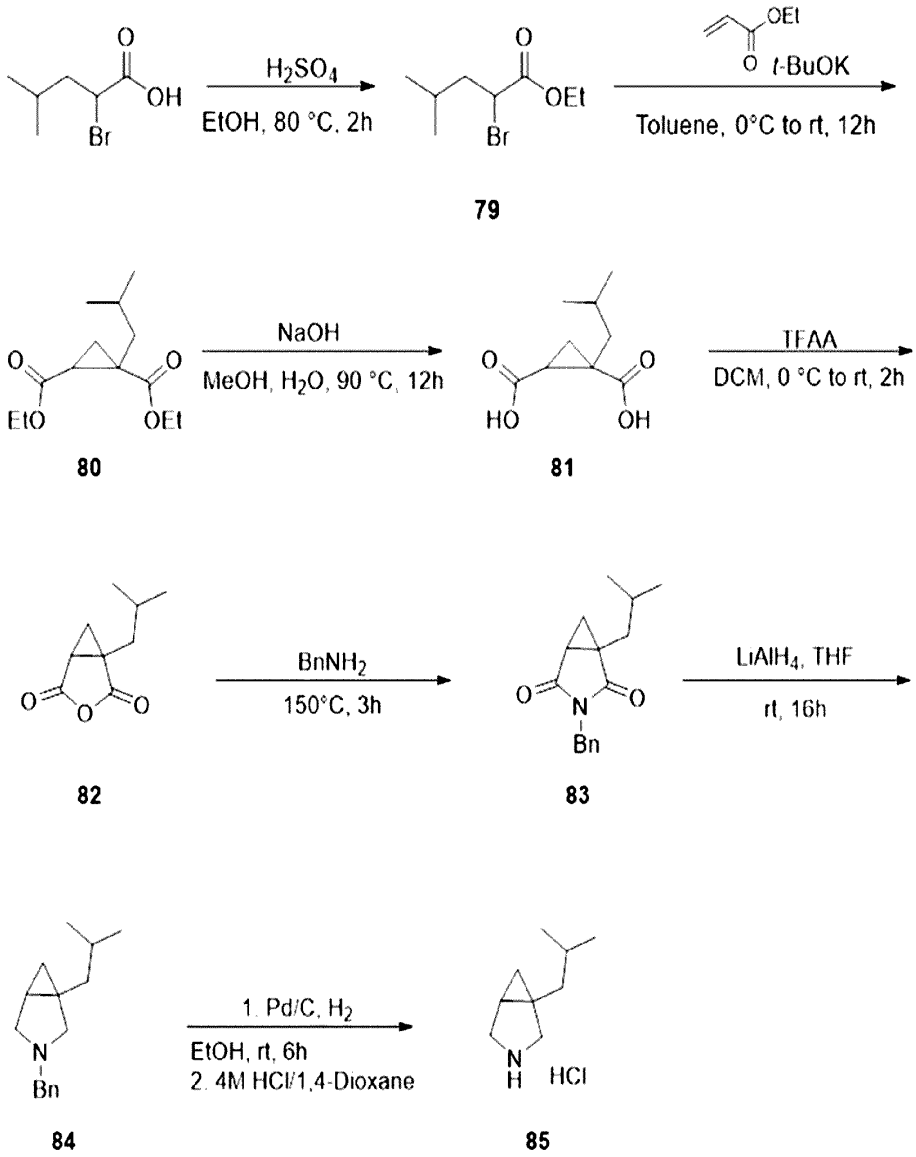
[1162] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 0.26 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[1163]

[1164] **[제조예 18]**

[1165] **1-isobutyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride의 제조 (85)**

[1166]



[1167]

[1168] **18-1 단계 1: ethyl 2-bromo-4-methylpentanoate (79)**

[1169] 2-브로모-4-메틸펜타오닉산(10 g, 51.26 mmol)을 에탄올(60 mL)에 용해시킨 후, 황산(0.3 mL)을 첨가하였다. 반응액을 80C에서 2시간동안 교반하였다. 반응 후, 반응액을 감압농축하고 물(100mL)을 넣고 에틸아세테이트 (150mL x3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 원하는 목적화합물(79)을 얻었다(9.8 g, crude).

[1170] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.30 - 4.16 (m, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1171]

[1172] **18-2 단계 2: diethyl 1-isobutylcyclopropane-1,2-dicarboxylate (80)**

[1173] 상기 제조예 18에서 얻은 화합물(79) (9.8 g, 43.92 mmol)을 톨루엔(50 mL)에 용해시킨 후, 에틸 아크릴레이트(4398 mg, 43.92 mmol)와 터트-뷰톡사이드(5421 mg, 48.31 mmol)를 0℃에서 질소 하에 첨가하였다. 반응액은 상온에서 12시간 교반하였다. 암모늄클로라이드(150 mL)로 반응을 종결시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압 농축하여 원하는 목적화합물을 얻었다(10.6 g, crude, m/z = 243.3 $[M^+H]^+$)

[1174]

[1175] **18-3 단계 3: 1-isobutylcyclopropane-1,2-dicarboxylic acid (81)**

[1176] 상기 제조예 18에서 얻은 화합물(80) (10.6 g, 43.74 mmol)을 메탄올(50 mL)에 용해시킨 후, 물(20 mL)에 녹인 소듐하이드록사이드(10.5 g, 262.44 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 90℃에서 12시간 교반하였다. 반응 용매를 감압 농축한 후, 물(100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트(50 mL)로 씻어주었다. 수용액 층은 3 M 염산으로 pH1을 맞추어 주고 에틸 아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 원하는 목적화합물(81)을 얻었다(9.8 g, crude, m/z = 187.2 $[M^+H]^+$)

[1177]

[1178] **18-4 단계 4:1-isobutyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (82)**

[1179] 상기 제조예 18에서 얻은 화합물(81) (9.8 g, 43.74 mmol)을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시킨 후, 트리플루오로아세틱언하이드라이드(13.7 g, 65.61 mmol)를 0℃에서 질소 하에 첨가하였다. 반응액은 상온에서 2시간 교반하였다. 반응 후, 반응액은 감압 농축하여 원하는 화합물(82)을 얻었다(9.8 g, crude, m/z = 169.2 $[M^+MeOH]^+$).

[1180]

[1181] **18-5 단계 5: 3-benzyl-1-isobutyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (83)**

[1182] 상기 제조예 18에서 얻은 화합물(82) (9.8 g, 43.74 mmol)과 벤질아민 (4686 mg, 43.74 mmol)을 150℃에서 3시간동안 교반하였다. 반응액은 컬럼크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물(83)을 얻었다(6.0 g, 45.4%, m/z = 258.3 $[M^+H]^+$).

[1183]

[1184] **18-6 단계 6: 3-benzyl-1-isobutyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (84)**

[1185] 상기 제조예 18에서 얻은 화합물(83) (6.0 g, 23.31 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (25 mL)에 용해시킨 후, LAH (1769 mg, 46.63 mmol)를 0℃에서 질소 하에 첨가하였다. 반응액은 상온에서 16시간동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드(150mL)로 반응을 종결하고 Celite Pad에 여과하였다. 여과액은 에틸아세테이트(200 mL x

3)로 추출하였으며, 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압 농축하였다. 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 화합물(84)을 얻었다. (3.2 g, 59.8%, m/z = 230.3 $[M^+H]^+$).

[1186]

[1187] **18-7 단계 7: 1-isobutyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride의 제조 (85)**

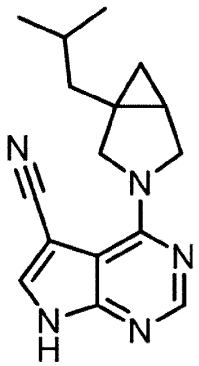
[1188] 상기 제조예 18에서 얻은 화합물(84) (1.9 g, 8.28 mmol)를 에탄올(10 mL)에 녹인 후, 10% Pd/C (50% wt. H_2O) (350 mg)를 첨가하였다. 반응액을 상온에서 수소 하에 6시간 교반하였다. 4 M 염산을 넣고 30 분을 추가로 교반하였다. 반응 액은 Celite Pad에 여과하고 감압 농축하여 원하는 화합물(85)을 얻었다(1.3 g, crude, m/z = 140.1 $[M^+H]^+$).

[1189] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 1H), 1.00 - 0.84 (m, 6H), 0.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H).

[1190]

[1191] **[실시예 77]**

[1192] **4-(1-isobutyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02118)**

[1193] 

[1194] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 100 mg (0.57 mmol)과 상기 제조예 18의 화합물(85) 112 mg (0.63 mmol), 트리에틸아민 176 mg (1.74 mmol), 에탄올 3.0 ml에 넣고 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 그 여액을 prep-HPLC (아세토니트릴/물/10mM 암모늄카보네이트)로 정제하여 실시예 18의 목적화합물을 얻었다(36.61 mg, 24.0%, m/z = 282.3 $[M^+H]^+$).

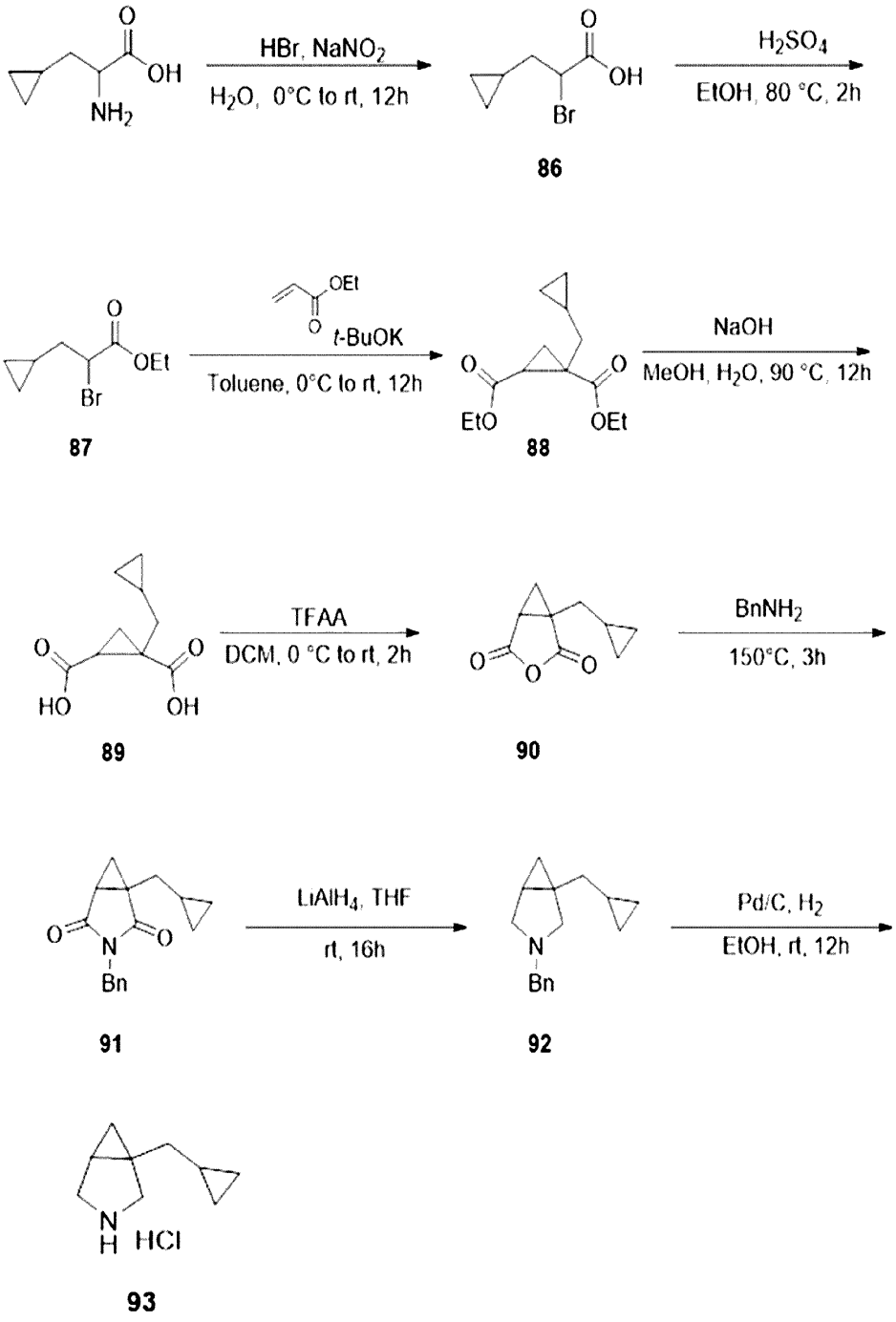
[1195] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 1H), 0.96 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 6H), 0.74 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 0.37 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[1196]

[1197] **[제조예 19]**

[1198] **4-(1-(cyclopropylmethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(93)**

[1199]



[1200]

[1201] **19-1 단계 1: 2-bromo-3-cyclopropylpropanoic acid (86)**

[1202] 2-아미노-3-시클로프로필프로마노익산(1 g, 7.74 mmol)을 물(9 mL)에 용해시킨 후, 40% 브롬화수소산(12 mL)을 첨가하였다. 반응액을 0℃에서 10분동안 교반하고 물(3 mL)에 녹인 아질산나트륨(801 mg, 11.61 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 상온에서 12시간 교반하였다. 반응액에 물(100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압 농축하여 원하는 화합물(86)를 얻었다 (1.52 g, crude, m/z = 190.9 $[M-H]^-$).

[1203]

[1204] **19-2 단계 2: ethyl 2-bromo-3-cyclopropylpropanoate (87)**

[1205] 상기 제조예 19에서 얻은 화합물(86) (1.52 g, 7.74 mmol)을 에탄올 (8 mL)에 녹인 후, 황산(0.3 mL)을 첨가하였다. 반응액은 80℃에서 2시간동안 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후, 물(100 mL)을 첨가하고 에틸아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압 농축하여 원하는 화합물(87)을 얻었다(1.70 g, crude, m/z = 221.1 $[M^+H]^+$).

[1206]

[1207] **19-3 단계 3: diethyl 1-(cyclopropylmethyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (88)**

[1208] 상기 제조예 19에서 얻은 화합물(87) (1.70 g, 7.74 mmol)을 톨루엔(10 mL)에 녹인 후, 에틸 아크릴레이트(738 mg, 7.37 mmol)와 터트-뷰톡사이드(910 mg, 8.11 mmol)를 0℃에서 질소 하에 첨가하였다. 반응액은 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드(150 mL)로 반응을 종결시킨 후, 에틸 아세테이트(250 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 원하는 목적화합물(88)을 얻었다(1.72 g, crude, m/z = 241.3 $[M^+H]^+$).

[1209]

[1210] **19-4 단계 4: 1-(cyclopropylmethyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid (89)**

[1211] 상기 제조예 19에서 얻은 화합물(88) (1.72 g, 7.15 mmol)을 메탄올(25 mL)에 녹인 후 물(25 mL)에 놓인 소듐하이드록사이드(1.71 g, 42.90 mmol)를 첨가하였다. 반응액은 90℃에서 12시간 교반하였다. 반응 후, 반응 용매를 감압농축하고 물(100 mL)을 넣고 에틸아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 수용액 층은 3 M 염산을 넣어 pH 1로 맞추고 에틸아세테이트로(150 mL x 3) 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 원하는 목적화합물(89)을 얻었다(1.56 g, crude, m/z = 185.2 $[M^+H]^+$).

[1212]

[1213] **19-5 단계 5: 1-(cyclopropylmethyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (90)**

[1214] 상기 제조예 19에서 얻은 화합물(89) (1.56 g, 7.15 mmol)을 테트라하이드로퓨란(25 mL)에 녹인 후 트리플루오로아세틱언하이드라이드(3.00 g, 14.30 mmol)를 0℃에서 질소 하에 첨가하였다. 반응액을 상온에서 2시간 교반하였다. 반응 후, 반응용매를 감압농축하여 원하는 화합물(90)을 얻었다(1.56 g, crude, m/z = 199.2 $[M^+MeOH]^+$).

[1215]

[1216] **19-6 단계 6: 1-(cyclopropylmethyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (91)**

[1217] 상기 제조예 19에서 얻은 화합물(90) (1.56 g, 7.15 mmol)과 벤질아민 (766 mg, 7.15 mmol)을 150℃에서 3시간 교반하였다. 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물(91)을 얻었다(363 mg, 18.9%, m/z = 256.3 $[M^+H]^+$).

[1218]

[1219] **19-7 단계 7: 3-benzyl-1-(cyclopropylmethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (92)**

[1220] 상기 제조예 19에서 얻은 화합물(91) (363 mg, 1.42 mmol)을 테트라하이드로퓨란(6 mL)에 녹인 후, LAH (142 mg, 3.55 mmol)를 0℃에서 질소 하에 첨가하였다. 반응액을 상온에서 16시간 교반하였다. 암모늄 클로라이드(150 mL)로 반응을 종결시킨 후 Celite Pad에 여과하였고, 여과액은 에틸아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 혼합액은 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물(92)을 얻었다(184 mg, 57.0%, m/z = 228.3 $[M^+H]^+$).

[1221]

[1222] **19-8 단계 8: 1-(cyclopropylmethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride (93)**

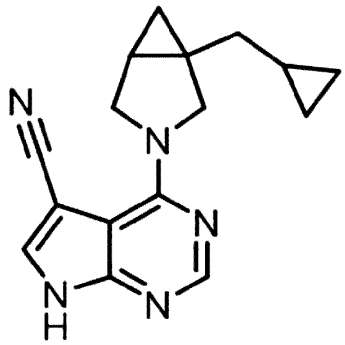
[1223] 상기 제조예 19에서 얻은 화합물(92) (184 mg, 0.81 mmol)을 에탄올(4 mL)에 녹인 후, 10% Pd/C (50% wt. H^2O) (40 mg)를 첨가하였다. 반응액을 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 후, 4 M 염산/1,4-디옥산(1 mL)을 첨가하고 0.5시간 추가로 교반하였다. 촉매는 Celite Pad에 여과하여 제거하고 여과액은 감압농축하여 원하는 화합물(93)을 얻었다(120 mg, crude, m/z = 138.2 $[M^+H]^+$).

[1224]

[1225] **[실시예 78]**

[1226] **4-{1-(cyclopropylmethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02119)**

[1227]



[1228] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 118 mg (0.66 mmol)과 상기 제조예 19의 화합물(93) 120 mg (0.72 mmol), 트리에틸아민 201 mg (1.98 mmol), 에탄올 4.0 ml에 넣고 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 실시예 78의 목적화합물을 얻었다(170 mg, 0.608 mol, 92%, m/z = 280.8 $[M^+H]^+$).

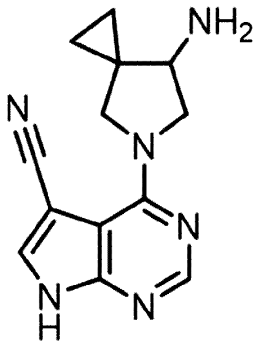
[1229] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.79 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 1.63 (dd, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.41 (dd, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 0.86 - 0.74 (m, 2H), 0.47 - 0.42 (m, 2H), 0.32 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 0.17 - 0.08 (m, 2H).

[1230]

[1231] **[실시예 79]**

[1232] **4-(7-amino-5-aza-5-spiro[2.4]heptyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile**의 제조**(NRX02122)**

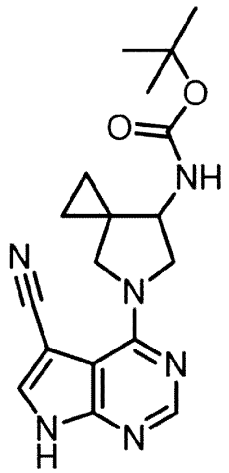
[1233]



[1234]

[1235] **79-1.** 단계 **1: tert-butyl (5-(5-cyano-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-yl)carbamate**

[1236]

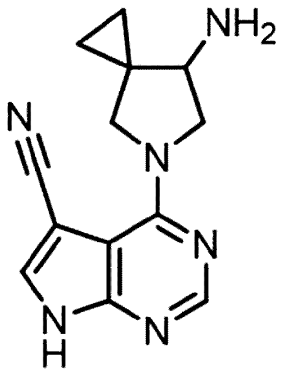


[1237] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50 mg (0.280 mmol)와 터트-뷰틸 5-아자-7-스파이로[2.4]헵틸카바메이트 89.2 mg (0.420 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol), 에탄올 1.5 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(50 mg, 0.135 mmol, 48%, m/z = 355.1 $[M^+H]^+$).

[1238]

[1239] **79-2. 단계 2: 4-(7-amino-5-aza-5-spiro[2.4]heptyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02122)**

[1240]



[1241] 4 M 염산을 터트-뷰틸 (5-(5-시아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5-아자스파이로[2.4]헵탄-7-일)카바메이트가 들어있는 1,4-디옥산에 넣었다. 반응액을 70℃에서 16시간 교반하였다. 반응액의 고체를 여과하여 상기 실시예 79의 목적화합물을 얻었다(15.5 mg, 0.141 mmol, 43%, m/z = 255.1 $[M^+H]^+$).

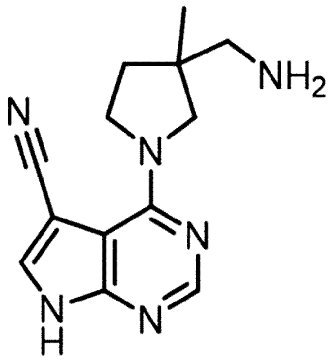
[1242] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 2H), 8.27 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 4.33 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.53 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.22 - 1.11 (m, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.77 - 0.74 (m, 3H).

[1243]

[1244] **[실시예 80]**

[1245] **4-[3-(aminomethyl)-3-methyl-1-pyrrolidinyl]-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02123)**

[1246]



[1247]

[1248] **80-1 단계 1: tert-butyl ((1-(5-cyano-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpyrrolidin-3-yl)methyl)carbamate**

[1249] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50 mg (0.280 mmol)과 터트-뷰틸((3-메틸프로리딘-3-일)메틸)카바메이트 90 mg (0.420 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol), 에탄올 1.5 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(99.8 mg, 0.280 mmol, 100%, m/z = 357.1 $[M^+H]^+$).

[1250]

[1251] **80-2 단계 2: 4-[3-(aminomethyl)-3-methyl-1-pyrrolidinyl]-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02123)**

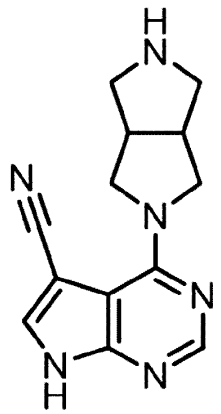
[1252] 4 M 염산(1.4 mL)을 터트-뷰틸((1-(5-시아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)카바마이트 (99.8 mg, 0.280 mmol)가 들어있는 1,4-디옥산에 넣었다. 반응액을 70℃에서 16시간 교반하였다. 반응액의 고체를 여과하여 상기 실시예 80의 목적화합물을 얻었다(61 mg, 0.280 mmol, 85%, m/z = 257.1 $[M^+H]^+$).

[1253] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 3.92 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 3H).

[1254]

[1255] **[실시예 81]**

[1256] **4-(3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조 (NRX02124)**

[1257] 

[1258]

[1259] **81-1 단계 1: tert-butyl ((1-(5-cyano-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpyrrolidin-3-yl)methyl)carbamate**

[1260] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 37.5 mg (0.210 mmol)와 터트-뷰틸 헥사하이드로피롤로[3,4-c]파이롤-2(1H)-카복실레이트 67 mg (0.315 mmol), 트리에틸아민 146 μl (1.40 mmol)을 에탄올 1.0 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(99.8 mg, 0.280 mmol, 100%, m/z = 355.1 $[M^+H]^+$)

[1261] .

[1262] **81-2 단계 2: 4-(3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02124)**

[1263] 4 M 염산(1.4 mL)을 터트-뷰틸 ((1-(5-사이아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트(99.8 mg, 0.280 mmol) 들어있는 1,4-디옥산에 넣었다. 반응액을 70℃에서 16시간 교반하였다. 반응액의 고체를 여과하여 상기 실시예 81의 목적화합물을 얻었다(36 mg, 0. 142 mmol, 51%, m/z = 255.1 $[M^+H]^+$).

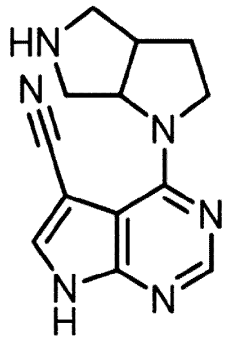
[1264] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H).

[1265]

[1266] **[실시예 82]**

[1267] **4-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-2-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조 (NRX02128)**

[1268]



[1269]

[1270] **82-1 단계 1: tert-butyl 1-(5-cyano-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrole-5(1H)-carboxylate의 제조**

[1271] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50.0 mg (0.280 mmol)와 터트-뷰틸 2,7-디아자비시클로[3.3.0]옥테인-7-카복실레이트 71 mg (0.336 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol)을 에탄올 1.4 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(99.8 mg, 0.280 mmol, 100%, m/z = 355.1 $[M^+H]^+$).

[1272]

[1273] 82-2 단계 2: 4-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-2-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02128)

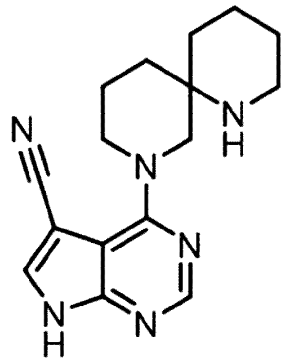
[1274] 4 M 염산(1.4 mL)을 터트-뷰틸((1-(5-사이아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]파이롤-5(1H)-카복실레이트(99.8 mg, 0.280 mmol)가 들어있는 1,4-디옥산에 넣었다. 반응액을 70℃에서 16시간 교반하였다. 반응액의 고체를 여과하여 상기 실시예 82의 목적화합물을 얻었다(70 mg, 0. 276 mmol, 98%, m/z = 255.1 $[M^+H]^+$).

[1275] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.85 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.12 (dt, J = 15.1, 9.0 Hz, 1H), 3.98 (tt, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H).

[1276]

[1277] **[실시예 83]**

[1278] **4-(1,8-diaza-8-spiro[5.5]undecyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조 (NRX02152)**

[1279] 

[1280]

[1281] **83-1 단계 1: tert-butyl 8-(5-cyano-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,8-diazaspiro[5.5]undecane-1-carboxylate**

[1282] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50.0 mg (0.280 mmol)과 터트-뷰틸 1,8-디아자-1-스파이로[5.5]운데케인카복실레이트 85.5 mg (0.336 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol)을 에탄올 1.4 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(75 mg, 0.189 mmol, 68%, m/z = 397.1 $[M^+H]^+$).

[1283]

[1284] **83-2 단계 2: 4-(1,8-diaza-8-spiro[5.5]undecyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02152)**

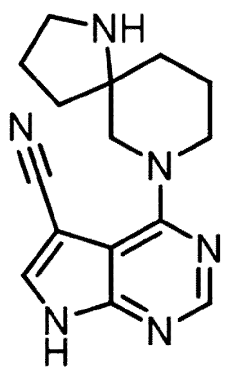
[1285] 4 M 염산(1.4 mL)을 터트-뷰틸 8-(5-사이아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,8-디아조스파이로[5.5]운데케인-1-카복실레이트(75 mg, 0.189 mmol)가 들어있는 1,4-디옥산에 넣었다. 반응액을 50℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 6 N 소듐하이드록사이드로 염기화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물은 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 83의 목적화합물을 얻었다(30 mg, 101 μmol, 54%, m/z = 297.1 $[M^+H]^+$).

[1286] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.24 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 2.76 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.63 (m, 4H), 1.52 - 1.34 (m, 6H).

[1287]

[1288] **[실시예 84]**

[1289] **4-(1,7-diaza-7-spiro[4.5]decyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조 (NRX02158)**

[1290] 

[1291]

[1292] **84-1 단계 1: tert-butyl 7-(5-cyano-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,7-diazaspiro[4.5]decane-1-carboxylate**

[1293] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50.0 mg (0.280 mmol)과 터트-뷰틸 1,7-디아자-1-스파이로[4.5]데케인카복실레이트 80.8 mg (0.336 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol)을 에탄올 1.4 ml에 넣고 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(85.6 mg, 0.224 mmol, 80%, m/z = 383.1 $[M^+H]^+$).

[1294]

[1295] **84-2 단계 2: 4-(1,7-diaza-7-spiro[4.5]decyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile(NRX02158)**

[1296] 4 M 염산(1.4 mL)을 터트-뷰틸 7-(5-사이아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,7-디아조스파이로[4.5]데케인-1-카복실레이트(86 mg, 0.224 mmol)가 들어있는 1,4-디옥산에 넣었다. 반응액을 50℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 6 N 소듐하이드록사이드로 염기화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물은 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 84의 목적화합물을 얻었다(18 mg, 83.4 μmol, 28%, m/z = 283.1 $[M^+H]^+$).

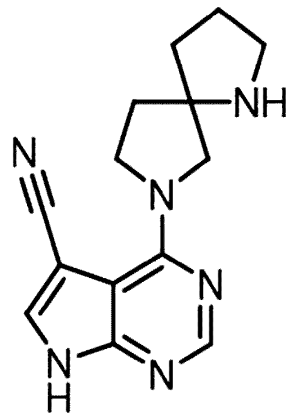
[1297] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 3.89 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.81 (td, J = 9.6, 4.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 12.5, 7.7, 4.0 Hz, 1H), 2.07 (dt, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 1.90 (dt, J = 12.4, 8.3 Hz, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 3H), 1.46 (s, 3H).

[1298]

[1299] **[실시예 85]**

[1300] **4-(1,7-diaza-7-spiro[4.4]nonyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조 (NRX02159)**

[1301]



[1302]

[1303] **85-1 단계 1: tert-butyl 7-(5-cyano-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,7-diazaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate의 제조**

[1304] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50.0 mg (0.280 mmol)과 터트-뷰틸 1,7-디아자-1-스파이로[4.4]노네인카복실레이트 76 mg (0.336 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol)을 에탄올 1.4 ml에 넣고 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(85 mg, 0.231 mmol, 82%, m/z = 369.1 $[M^+H]^+$).

[1305]

[1306] **85-2 단계 2: 4-(1,7-diaza-7-spiro[4.4]nonyl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02159)**

[1307] 4 M 염산(1.4 mL)을 터트-뷰틸 7-(5-사이아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,7-디아조스파이로[4.4]노네인-1-카복실레이트(85 mg, 0.231 mmol)가 들어있는 1,4-디옥산에 넣었다. 반응액을 50℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 6 N 소듐하이드록사이드로 염기화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물은 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 85의 목적화합물을 얻었다(45 mg, 170 μmol, 74%, m/z = 269.1 $[M^+H]^+$).

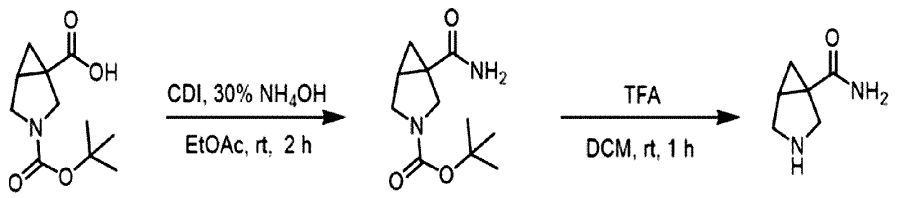
[1308] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.24 (s, 1H).

[1309]

[1310] **[제조예 20]**

[1311] **3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide의 제조(95)**

[1312]



94 95

[1313] **20-1 단계 1: tert-butyl 1-carbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (94)**

[1314] 3-터트-뷰톡시카보닐-3-아자비시클로[3.1.0]헥세인-1-카르복실릭에시드(0.2 g, 0.880 mmol)를 에틸아세테이트 (1.3 mL)에 용해시킨 후, CDI (214 mg, 1.32 mmol)와 30% 암모늄하이드록사이드(0.5 mL)를 첨가하였다. 반응액을 45℃에서 2시간 교반하였다. 반응액에 에틸아세테이트(50mL)를 넣고 물(50 mL), 시트르산(50 mL), 소듐카보네이트 수용액으로 순서대로 여러 번 씻어주었다. 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 제조예 20의 화합물(94)을 얻었다.

[1315]

[1316] **20-2 단계 2: 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide (95)**

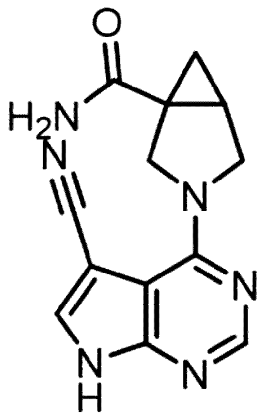
[1317] 상기 제조예의 화합물(94) (199 mg, 0.879 mmol)을 디클로로메탄에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산(17.6 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 에탄올과 basic resin을 넣어 pH 8로 맞춘 후 여과하여 원하는 제조예 20의 화합물(95)을 얻었다.

[1318]

[1319] **[실시예 86]**

[1320] **3-(3-cyano-1H-1,5,7-triazainden-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide의 제조(NRX02129)**

[1321]



[1322] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50.0 mg (0.280 mmol)과 상기 제조예 20에서 얻은 화합물 (95) 42 mg (0.336 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol)을 에탄올 1.4 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 실시예 86의 목적화합물을 얻었다(6.7 mg, 0.025 mmol, 9%, m/z = 269.1 $[M^+H]^+$).

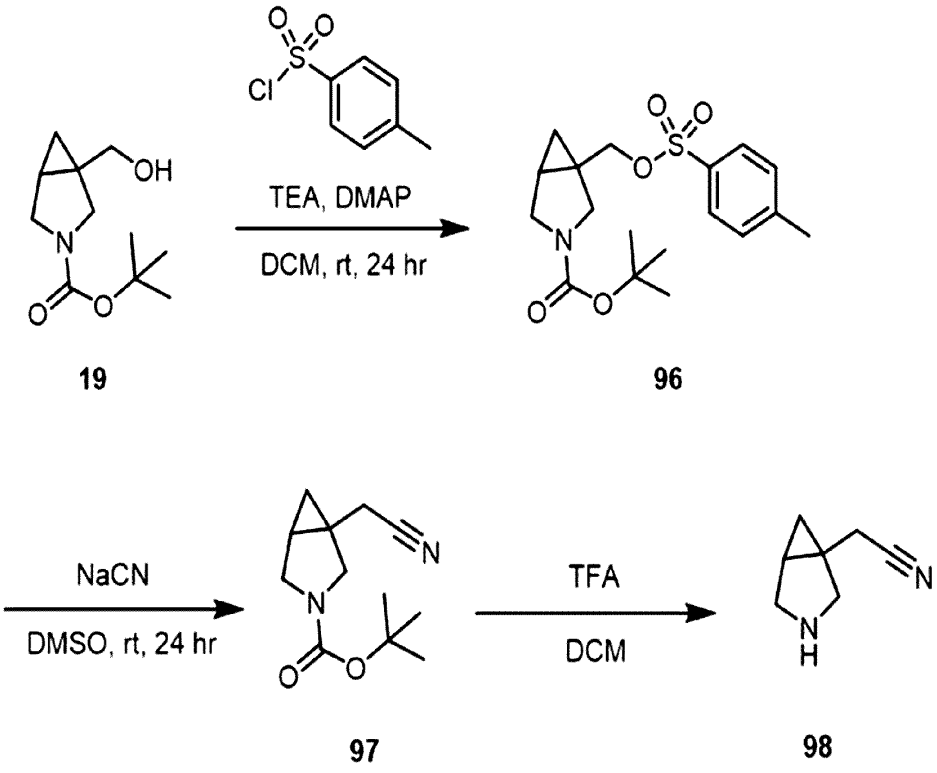
[1323] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (dt, J = 21.2, 7.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.66 (s, 1H).

[1324]

[1325] **[제조예 21]**

[1326] **3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide의 제조(98)**

[1327]



[1328]

[1329] **21-1 단계 1: tert-butyl 1-((tosyloxy)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (96)**

[1330] 터트-뷰틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(19) (200 mg, 0.938 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민(285 mg, 2.81 mmol), 다이메틸아미노피리딘(11.5 mg, 0.094 mmol) 그리고 *p*-(클로로

설포닐)톨루엔(268 mg, 1.41 mmol)을 반응액에 첨가하였다. 반응액을 4℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 후, 반응액을 감압농축하고 에틸아세테이트와 소듐카보네이트 수용액을 넣어 주었다. 유기층을 0.1 M 염산과 물로 여러 번 씻어 주고 난 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 제조예 21의 목적화합물(96)을 얻었다(275 mg, 0.748 mmol, 80%).

[1331]

[1332] **21-2 단계 2: tert-butyl 1-(cyanomethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (97)**

[1333] 소듐사이아나이드(183 mg, 3.74 mmol)를 상기 제조예21에서 얻은 화합물(96) (275 mg, 0.748mmol)이 녹여져 있는 디메틸설폭사이드(30 mL)에 넣었다. 반응액은 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 후, 반응액에 물을 넣고, 디클로메탄으로 추출하였다. 유기층은 0.1 M 염산과 물로 여러 번 씻어주고 난 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 제조예 21의 화합물 (97)을 얻었다.

[1334]

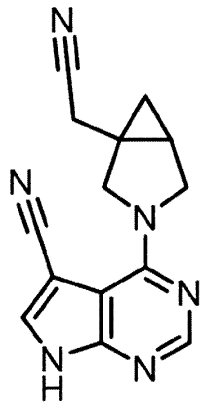
[1335] **21-3 단계 3: 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide (98)**

[1336] 상기 제조예21의 화합물(97) (166 mg, 0.747 mmol)을 디클로로메탄에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산(14.9 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 에탄올과 basic resin을 넣어 pH 8로 맞춘 후 여과하여 화합물(98)을 얻었고 정제 없이 바로 다음 반응에 사용되었다.

[1337]

[1338] **[실시예 87]**

[1339] **4-{1-(cyanomethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02130)**

[1340] 

[1341] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50.0 mg (0.280 mmol)과 상기 제조예 21 화합물(98) 51 mg (0.420 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol)을 에탄올 1.4 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후,

반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(43 mg, 0.163 mmol, 58%, m/z = 265.1 $[M^+H]^+$).

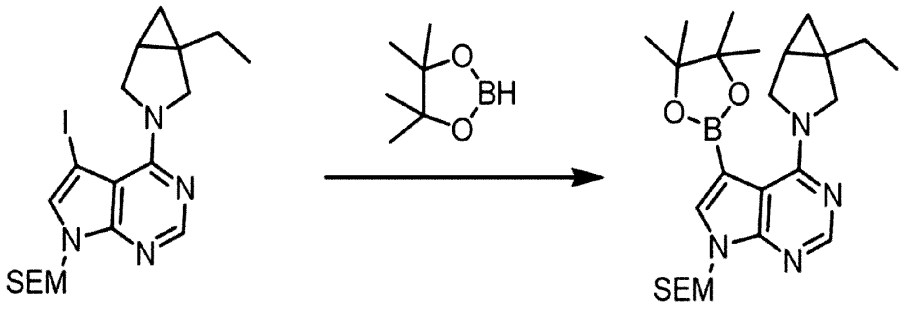
[1342] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.25 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 2H), 1.74 (dt, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.48 (t, J = 4.6 Hz, 1H).

[1343]

[1344] **[제조예 22]**

[1345] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine**의 제조**(99)**

[1346]



54 **99**

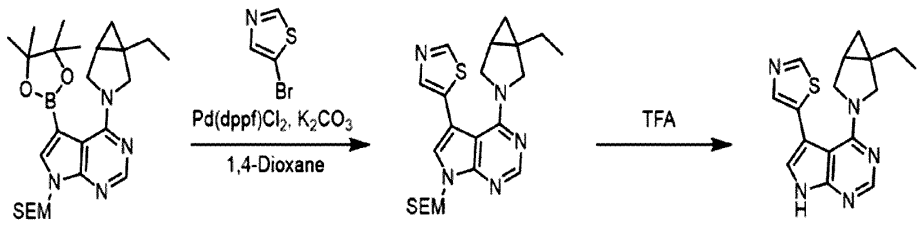
[1347] 상기 제조예 13의 화합물(54) (695 mg, 1.43 mmol)를 1,4-디옥산 (14mL)에 용해시킨 후, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로레인(734 mg, 5.74 mmol), 트리에틸아민(581 mg, 5.74 mmol), Pd2(dba)3 (131 mg, 0.143 mmol), XPhos (68.4 mg, 0.143 mmol)를 순서대로 첨가하였다. 반응액을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 식힌 후, 반응액에 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 제조예 22의 화합물(99)을 얻었다(500 mg, 1.03 mmol, 85%).

[1348]

[1349] **[실시예 88]**

[1350] **5-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thiazole**의 제조**(NRX02131)**

[1351]



[1352]

[1353] **88-1 단계 1: 5-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thiazole (100)**

[1354] 상기 제조예 22 화합물(99) (130 mg, 0.268 mmol), 5-브로모-1,3-사이아졸(48.4 mg, 0.295 mmol), 포타슘 카보네이트(256 mg, 0.805 mmol)를 1,4-디옥산(1.1 mL)에 용해시켰다. 그리고 반응액에 $Pd(pddf)Cl_2$ (9.8 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 16시간 교반하였다. 반응 후, Celite Pad에 여과한 후 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물(100)을 얻었다(105 mg, 0.238 mmol, 89%).

[1355]

[1356] **88-2 단계 2: 5-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thiazole (NRX02131)**

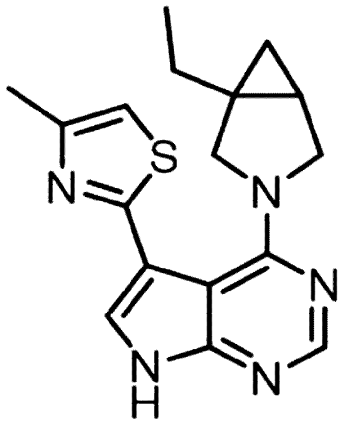
[1357] 상기 실시예88에서 얻은 화합물(100) (105 mg, 0.238 mmol) 트리플루오로아세트산(3.72 mmol)이 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 50℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 디클로로메탄에 녹인 후 포타슘카보네이트(0.88 mmol)를 넣었다. 반응액을 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메테인 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물(101)을 얻었다(35.8 mg, 115 μmol, 48%, m/z = 312.1 $[M^+ H]^+$).

[1358] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.82 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 7.80 (dd, *J* = 3.8, 0.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.84 (ddd, *J* = 21.5, 10.8, 5.0 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 1.12 (td, *J* = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 1.02 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 0.81 (td, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 3H), 0.47 - 0.36 (m, 1H), 0.19 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

[1359]

[1360] **[실시예 89]**

[1361] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-1,5,7-triazaindene의 제조(NRX02134)**

[1362] 

[1363] 5-브로모-1,3-사이아졸을 사용하는 대신, 2-브로모-4-메틸-1,3-사이아졸을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 88과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 89의 목적화합물을 얻었다(11 mg, 0.036 mmol, 44%, m/z = 326.1 $[M^+H]^+$).

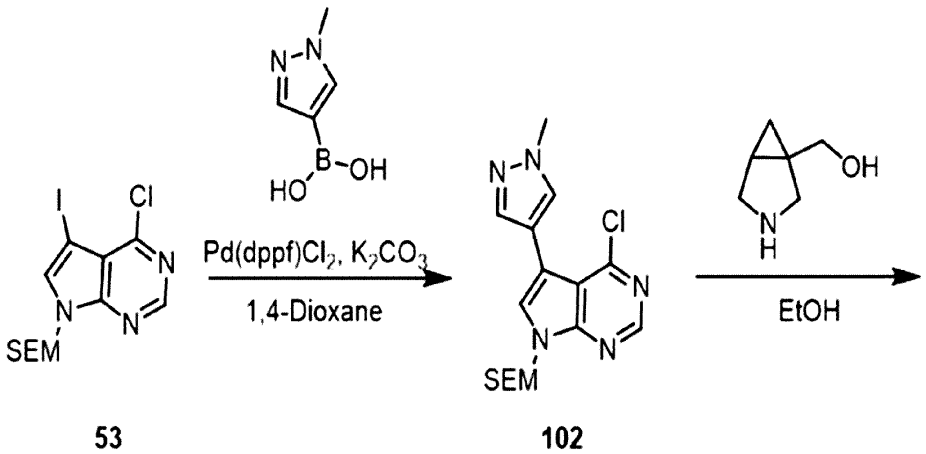
[1364] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.90 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 1H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.44 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 0.32 - 0.21 (m, 1H).

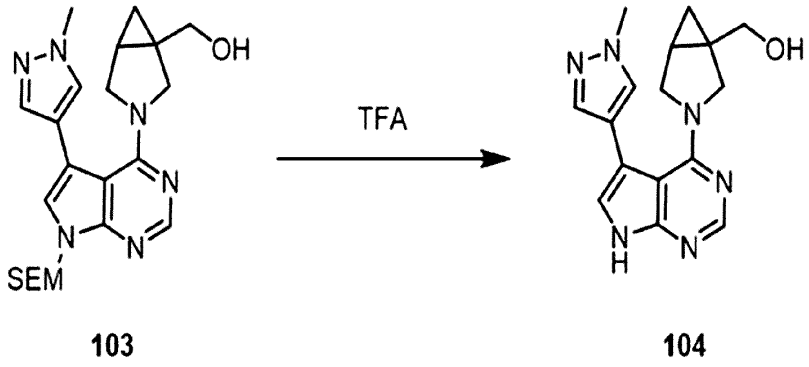
[1365]

[1366] **[실시예 90]**

[1367] **{3-[3-(1-methyl-4-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazainden-4-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}methanol**의 제조**(NRX02136)**

[1368]





[1369]

[1370] **90-1 단계 1: 4-chloro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (102)**

[1371] 상기 제조예 13에서 얻은 화합물(53) (200 mg, 0.488 mmol), (1-메틸-4-피라조일)보레인다이올(73.8 mg, 0.586 mmol), 포타슘 카보네이트(466 mg, 1.46 mmol)를 1,4-디옥산/물(1.1 mL)에 용해시켰다. 그리고 반응액에 $Pd(pddf)Cl_2$ (22 mg, 0.024 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 2시간 교반하였다. 반응 후, Celite Pad에 여과한 후 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 1)를 이용하여 분리해서 화합물(102)을 얻었다(110 mg, 0.302 mmol, 62%).

[1372]

[1373] **90-2 단계 2: (3-(5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methanol (103)**

[1374] 상기 실시예에서 얻은 화합물(102) (50 mg, 0.137 mmol), 상기 제조예 5에서 얻은 화합물(20) (46.6 mg, 0.412 mmol)과 트리에틸아민 95.8 μl (687 mmol)을 에탄올 1.4 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물(103)을 얻었다(27 mg, 0.062 mmol, 45%, m/z = 441.1 $[M^+H]^+$).

[1375]

[1376] **90-3 단계 3: (3-(5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methanol (NRX02136)**

[1377] 상기 실시예에서 얻은 화합물(103) (27 mg, 0.062 mmol) 트리플루오로아세트산 (0.617 mmol)이 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 50℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 디클로로메탄에 녹인 후 포타슘카보네이트 (0.309 mmol)를 넣었다. 반응액을 상온에서 30분 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메테인 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(6.8 mg, 21.9 μmol, 35%, m/z = 311.1 $[M^+H]^+$).

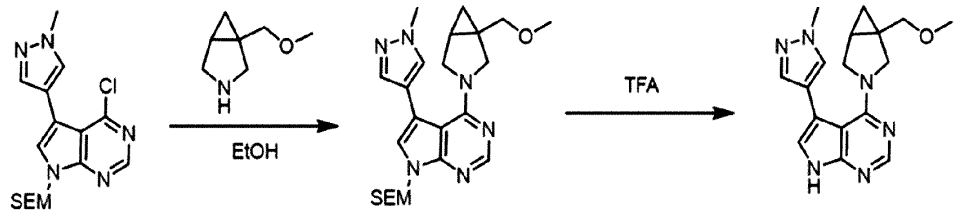
[1378] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 9.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 0.64 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 0.39 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H).

[1379]

[1380] **[실시예 91]**

[1381] **4-{1-(methoxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-3-(1-methyl-4-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene의 제조(NRX02137)**

[1382]



102 105 106

[1383]

[1384] **91-1 단계 1: 4-(1-(methoxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (105)**

[1385] 상기 제조예 5에서 얻은 화합물(20) 대신 상기 제조예 4 화합물(18) (52.4 mg, 0.412 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 90 단계 2와 동일하게 반응하여 목적화합물(105)을 얻었다(51.7 mg, 114 μmol, 83%, m/z = 455.1 $[M^+H]^+$).

[1386]

[1387] **91-2 단계 2: 4-{1-(methoxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-3-(1-methyl-4-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene (NRX02137)**

[1388] 상기 실시예 90 단계 3과 동일하게 반응하여 목적화합물(106)을 얻었다 (28.6 mg, 88.2 μmol, 78%, m/z = 325.1 $[M^+H]^+$).

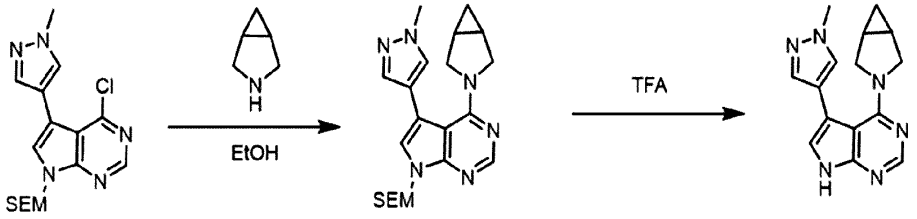
[1389] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.25 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.30 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 0.64 (ddt, *J* = 8.1, 5.1, 1.0 Hz, 1H), 0.38 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H).

[1390]

[1391] **[실시예 92]**

[1392] **4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(1-methyl-4-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene의 제조(NRX02149)**

[1393]



102 107 108

[1394]

[1395] **92-1 단계 1: 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (107)**

[1396] 상기 제조예 5에서 나온 화합물(20) 대신 3-아자비시클로[3.1.0]헥산 (43.4 mg, 0.363 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 90 단계 2와 동일하게 반응하여 목적화합물(107)을 얻었다(88 mg, 214 μmol, 71%, m/z = 411.1 $[M^+H]^+$).

[1397]

[1398] **92-2 단계 2: 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(1-methyl-4-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene (NRX02149)**

[1399] 상기 실시예 90 단계 3과 동일하게 반응하여 목적화합물(108)을 얻었다 (21 mg, 59.9 μmol, 28%, m/z = 281.1 $[M^+H]^+$).

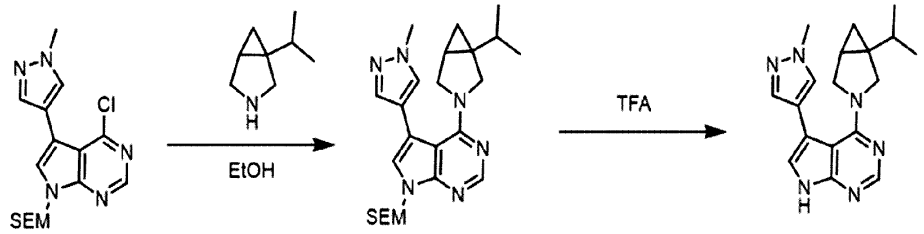
[1400] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.78 (dd, J = 10.9, 4.5 Hz, 4H), 3.14 (dt, J = 11.0, 1.7 Hz, 4H), 1.40 (dddd, J = 7.3, 3.5, 2.2, 1.1 Hz, 3H), 0.45 (td, J = 7.6, 4.6 Hz, 2H), 0.06 (d, J = 4.1 Hz, 1H).

[1401]

[1402] **[실시예 93]**

[1403] **4-(1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(1-methyl-4-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene의 제조(NRX02155)**

[1404]



102 109 110

[1405]

[1406] **93-1 단계 1: 4-(1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (109)**

[1407] 상기 제조예5에서 나온 화합물(20) 대신 상기 제조예 17에서 나온 화합물(78) (55.7 mg, 0.345 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 90 단계 2와 동일하게 반응하여 목적화합물(109)을 얻었다(94 mg, 208 μmol, 72%, m/z = 453.1 $[M^+H]^+$).

[1408]

[1409] **93-2 단계 2: 4-(1-isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-(1-methyl-4-pyrazolyl)-1H-1,5,7-triazaindene (NRX02155)**

[1410] 상기 실시예 90 단계 3과 동일하게 반응하여 목적화합물(110)을 얻었다 (34 mg, 105 μmol, 59%, m/z = 323.1 $[M^+H]^+$).

[1411] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 10.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 3.96 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 1H), 0.88 (dt, J =

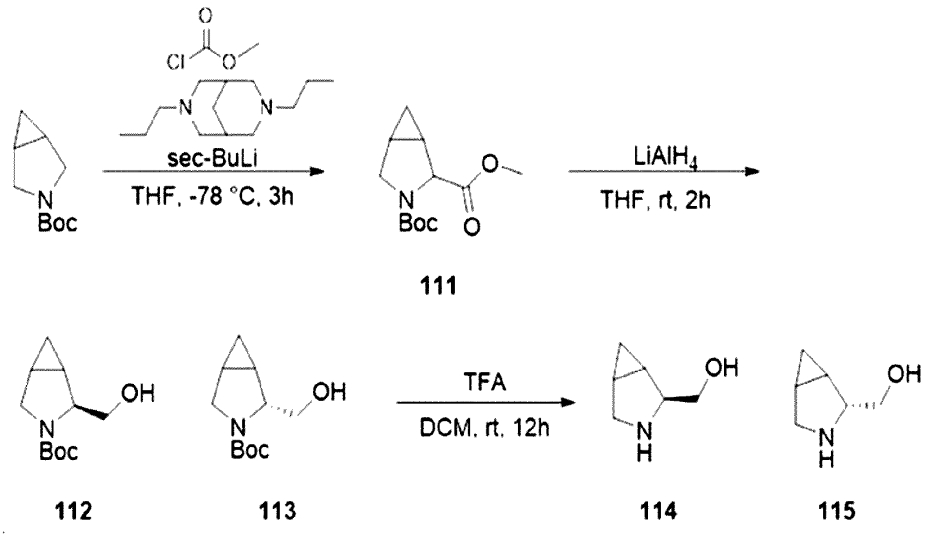
6.9, 1.3 Hz, 3H), 0.78 (dt, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 3H), 0.49 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H).

[1412]

[1413] **[제조예 23]**

[1414] **((2*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-yl)methanol (115) 와 ((2*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-yl)methanol (116)의 제조**

[1415]



[1416]

[1417] **23-1 단계 1: 3-(*tert*-butyl) 2-methyl 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,3-dicarboxylate (111)**

[1418] 터트-뷰틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(4300 mg, 23.46 mmol)와 3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노네인(6416 mg, 30.49 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(40 mL)에 용해시킨 후, sec-뷰틸리튬(27 mL)을 -78℃ 질소 하에 첨가하였다. 반응액을 -78℃에서 1시간 교반 한 후, 무수 테트라하이드로퓨란(30 mL)에 용해시킨 메틸 카보노클로리에이트 (2660 mg, 28.15 mmol)를 첨가하였다. 반응액은 -78℃에서 3시간동안 교반하였다. 암모늄클로라이드(150 mL)로 반응을 종결시킨 후, 에틸 아세테이트(250 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 감압농축하였다. 감압 농축한 반응액은 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물(111)를 얻었다(1.60 g, 28.2%, m/z = 242.2 $[M^+H]^+$).

[1419]

[1420] **23-2 단계 2: *tert*-butyl (2*S*)-2-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (112) and *tert*- butyl (2*R*)-2-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (113)**

[1421] 상기 제조예23에서 나온 화합물(111) (1.00 g, 4.14 mmol)을 테트라하이드로퓨란(8 mL)에 용해시킨 후, 리튬알루미늄하이드라이드(173 mg, 4.56 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응액을 상온에서 2시간 교반하였다. 암모늄클로라이드(150 mL)로 반응을 종결시킨 후 Celite Pad에 여과하였다. 여과액은 에틸 아세테이트(250 mL x 3) 로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 감압농축하였다. 감압 농축한 반응액은 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 목적화합물(112 : 435 mg, 49.2%, m/z = 158.2 $[M+H]^+$, 113 : 87 mg, 9.85%, m/z = 158.2 $[M+H]^+$)을 각각 얻었다.

[1422]

[1423] **23-3 단계 3: ((2*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-yl)methanol (114) and ((2*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-yl)methanol (115)**

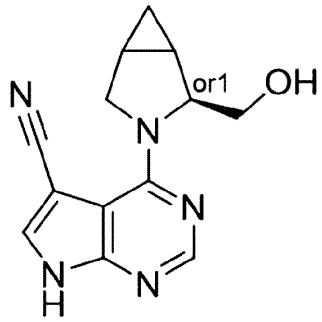
[1424] 상기 제조예 23에서 나온 화합물(112 또는 113)(50 mg, 0.23 mmol)을 디클로로메탄(2 mL)에 용해시킨 후, 트리플로오로아세트산(0.2 mL)을 첨가하였다. 반응액을 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 끝나면 반응액을 감압농축하여 원하는 목적화합물(114 또는 115)을 얻어 정제없이 다음 반응에 사용하였다(50 mg, crude, m/z = 114.1 $[M+H]^+$).

[1425]

[1426] **[실시예 94]**

[1427] **4-{(2S)-2-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02141)**

[1428]



[1429] 상기 제조예 23에서 나온 화합물(114) (50 mg, 0.23 mmol)을 에탄올 (3 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민(64 mg, 0.69 mmol) 과 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 (38 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 12 시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후, 물을 넣고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 농축한 prep-HPLC (아세토니트릴/물/10mM 암모늄카보네이트)를 통해서 정제한 후 원하는 목적화합물을 얻었다(22.78 mg, 38.8%, m/z = 256.2 $[M^+H]^+$).

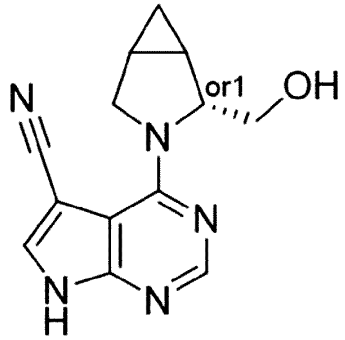
[1430] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 12.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 9.8, 8.2 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 0.75 (m, 1H), 0.61 (m, 1H).

[1431]

[1432] **[실시예 95]**

[1433] **4-{(2R)-2-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02142)**

[1434]



[1435] 상기 제조예 23에서 나온 화합물(115) (50 mg, 0.23 mmol)을 에탄올(3 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민(64 mg, 0.69 mmol) 과 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴(38 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 12 시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후, 물을 넣고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 농축한 반응액을 prep-HPLC (아세토니트릴/물/10 mM 암모늄카보네이트)를 통해서 정제한 후 원하는 목적화합물을 얻을 수 있었다(17.04 mg, 31.8%, m/z = 256.2 $[M^+H]^+$).

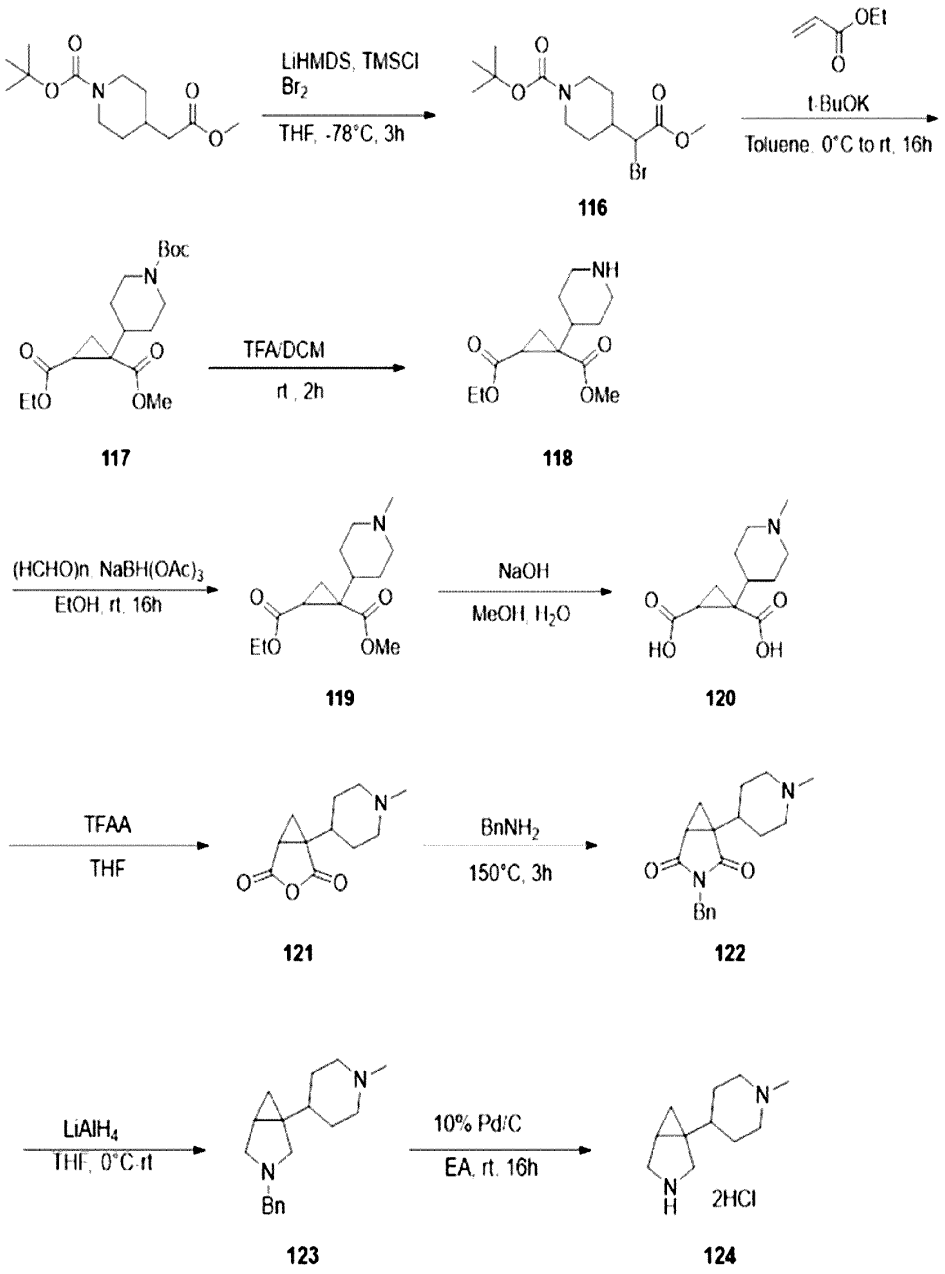
[1436] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 12.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H).

[1437]

[1438] **[제조예 24]**

[1439] **4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-1-methylpiperidine의 제조(124)**

[1440]



[1441]

[1442] **24-1 단계 1: tert-butyl 4-(1-bromo-2-methoxy-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxylate (116)**

[1443] 터트-뷰틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트(10.0 g, 38.86 mmol)를 무수 테트라하이드로퓨란(50 mL)에 넣고 -78℃로 냉각시킨 후, LiHMDS (1 M, 70 mL)를 첨가하고 동일 온도에서 1시간 교반하였다. TMSCl (7.6

g, 69.95 mmol)를 천천히 반응액에 첨가하고 -40℃에서 추가로 1시간 교반하였다. 추가로 브로민(7.4 g, 46.63 mmol)을 첨가하고 20분 더 교반하였다. 반응액을 소듐바이카보네이트(sat. aq., 300 mL)에 넣고 에틸아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어주고 소듐설페이트로 남은 물을 제거하고 농축하였다. 농축한 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 제조예 24의 화합물(116)을 얻었다(10.2 g, 78%, m/z = 280.1/282.1 $[M\text{-}t\text{-}Bu\text{-}1/M\text{-}t\text{-}Bu^{+}1]^{+}$).

[1444]

[1445] **24-2 단계 2: 2-ethyl 1-methyl 1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (117)**

[1446] 상기 제조예 24에서 얻은 화합물(116)(10.2 g, 30.34 mmol)을 톨루엔(150 mL)에 녹인 후 에틸 아크릴레이트(2.7 g, 27.30 mmol)를 첨가한 후 -20℃로 냉각시켰다. 터트-부톡사이드(3.7 g, 33.37 mmol)를 천천히 첨가한 후 상온에서 2시간 교반하였다. 암모늄 클로라이드(500 mL)로 반응을 종결시킨 후, 에틸아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 혼합액은 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물(117)을 얻었다(5.3 g, 49.15%, m/z = 300.2/301.2 $[M\text{-}t\text{-}Bu/M\text{-}t\text{-}Bu^{+}H]^{+}$).

[1447]

[1448] **24-3 단계 3: 2-ethyl 1-methyl 1-(piperidin-4-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (118)**

[1449] 상기 제조예 24에서 나온 화합물(117) (5.3 g, 1.51 mmol)을 디클로로메탄(10 mL)에 녹인 후, 트리플루오로아세트산(5 mL)을 첨가하였다. 반응액을 상온에서 2시간 교반하였다. 반응 후 감압농축하여 원하는 화합물(118)을 얻었다(6 g, crude, m/z = 256.2 $[M+H]^{+}$).

[1450]

[1451] **24-4 단계 4: 2-ethyl 1-methyl 1-(1-methylpiperidin-4-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (119)**

[1452] 상기 제조예 24에서 나온 화합물(118) (6 g, 23.05 mmol)을 메탄올(20 mL)에 녹인 후, $(CH_2O)_n$ (7.1 g, 235.01 mmol)을 첨가하였다. 반응을 0.5시간 교반한 후, 소듐시아노보로하이드리드(4.4 g, 70.50 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 50℃에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과한 후 감압농축하여 원하는 화합물(119)을 얻었다(6 g, crude, m/z = 270.3 $[M+H]^{+}$).

[1453]

[1454] **24-5 단계 5: 1-(1-methylpiperidin-4-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid (120)**

[1455] 상기 제조예 24에서 나온 화합물(119) (6 g, 22.28 mmol)을 메탄올(30 mL)에 녹인 후, 소듐하이드록사이드(10.7 g, 267.32 mmol, in 8 mL H_2O)를 추가하고 50℃에

서 16시간 교반하였다. 반응 용매를 감압농축 한 후 염산(4 M, 67 mL)을 넣어 원하는 화합물(120)을 얻었다(15 g, crude, m/z = 228.2 $[M+H]^+$).

[1456]

[1457] **24-6 단계 6: 1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (121)**

[1458] 상기 제조예 24에서 나온 화합물(120) (15 g, crude)을 테트라하이드로퓨란(80 mL)에 녹인 후, 트리플루오로아세트틱언하이드라이드(20 mL)를 첨가하고 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 용매를 감압 농축한 후 원하는 화합물(121)을 얻었다(18 g, crude).

[1459]

[1460] **24-7 단계7: 3-benzyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (121)**

[1461] 상기 제조예 24에서 나온 화합물(122) (18 g, 86.02 mmol)와 벤질아민(18.4 g, 172.04 mmol)을 150℃에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물(500 mL)을 넣고 에틸아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 농축한 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1 (10% 암모늄하이드록사이드)를 통해서 정제한 후 원하는 화합물(122)을 얻었다(2 g, 42.2% over 5 steps, m/z = 299.3 $[M^+H]^+$).

[1462]

[1463] **24-8 단계 8: 3-benzyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (123)**

[1464] 상기 제조예 24에서 나온 화합물(122) (2 g, 6.70 mmol)을 테트라하이드로퓨란(30 mL)에 녹인 후, LAH (1.5 g, 40.22 mmol)를 천천히 첨가하고 50℃에서 16시간 교반하였다. 반응액에 소듐설페이트 데카하이드레이트(2 g), 에틸아세테이트(200 mL)를 첨가하고 여과하였다. 여과액을 감압농축한 후 prep-HPLC (아세토니트릴/물/10 mM 암모늄카보네이트)를 통해 분리하여 원하는 화합물(123)을 얻었다(700 mg, 38.62%, m/z = 271.3 $[M^+H]^+$).

[1465]

[1466] **24-9 단계9: 1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane dihydrochloride (123)**

[1467] 상기 제조예 24에서 나온 화합물(123) (700 mg, 0.11 mmol)을 에틸아세테이트(25 mL)에 녹인 후, Pd/C (850 mg, 10% Pd/C)를 첨가하고 상온에서 수소 하에 16시간 교반하였다. 반응액은 celite pad에 여과하고 여과액은 감압농축하여 원하는 화합물(124)을 얻었다(562.98 mg, 85.89%, m/z 181.3 $[M^+H]^+$).

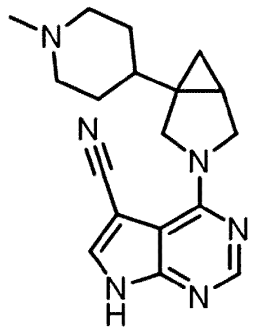
[1468] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 6H), 3.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.72 - 2.54 (m, 5H), 1.79 - 1.35 (m, 6H), 0.77 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 1H).

[1469]

[1470] **[실시예 96]**

[1471] **4-{1-(1-methyl-4-piperidyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02180)**

[1472]



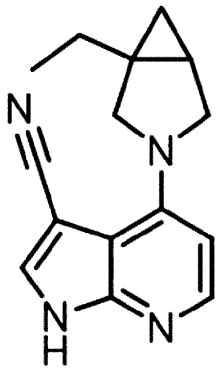
[1473] 상기 제조예 24에서 나온 화합물(124) (72.8 mg, 0.336 mmol)을 에탄올 (1.5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민(142 mg, 1.40 mmol)과 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴(50 mg, 0.280 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 80℃에서 12 시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후, 물을 넣고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 농축한 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 통해서 정제한 후 원하는 실시예 96의 목적화합물을 얻을 수 있었다 (40 mg, 0.124 mmol, 44%, m/z = 323.1 $[M^+H]^+$).

[1474] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H), 2.61 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.56 - 2.46 (m, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.62 (dq, *J* = 8.4, 4.7 Hz, 3H), 0.87 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 0.36 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H).

[1475]

[1476] **[실시예 97]**

[1477] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,7-diazaindene-3-carbonitrile의 제조 (NRX02147)**

[1478] 

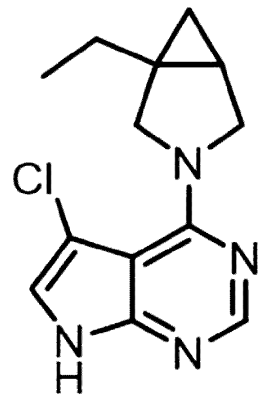
[1479] 4-클로로-1H-1,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 (100 mg 0.563 mmol)와 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(166 mg, 1.13 mmol), 트리에틸아민(235 μl, 1.69 mmol), N-메틸-2-피롤리돈 2.8 ml에 넣고 160℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 실시예 97의 목적화합물을 얻었다(20 mg, 0.079 mmol, 14%, m/z = 253.1 $[M^+H]^+$).

[1480] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.7, 4.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.4, 1.0 Hz, 1H), 1.79 (dq, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 1.53 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.44 (dt, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.69 (dd, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 0.44 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

[1481]

[1482] **[실시예 98]**

[1483] **3-chloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene**의 제조 **(NRX02167)**

[1484] 

[1485] 3,4-디클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴(50 mg, 0.266 mmol), 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(43 mg, 0.293 mmol)과 트리에틸아민(135 mg, 1.33 mmol)을 에탄올

(1.3 mL)에 용해시켰다. 반응액을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용매를 감압 농축한 후, 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 실시예98의 목적화합물을 얻었다(16 mg, 0.060 mmol, 22%, m/z = 263.1 $[M^+H]^+$).

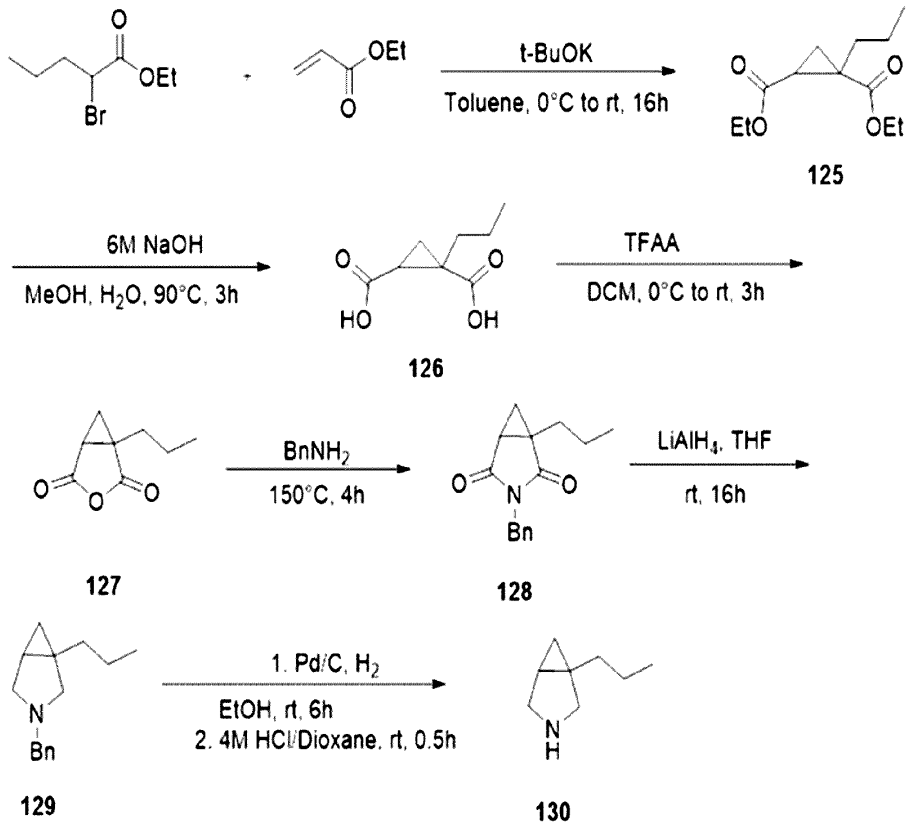
[1486] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 3.64 (dt, *J* = 11.0, 0.8 Hz, 1H), 1.79 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.50 (dt, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 1.42 (dt, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.65 (ddt, *J* = 7.0, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 0.29 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[1487]

[1488] **[제조예 25]**

[1489] 1-**propyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane**의 제조**(130)**

[1490]



[1491]

[1492] **25-1 단계 1: diethyl 1-propylcyclopropane-1,2-dicarboxylate (125)**

[1493] 에틸 2-브로모펜타노에이트(5 g, 23.91 mmol)와 에틸 아크릴레이트 (2.42 g, 23.91 mmol)가 녹여져 있는 톨루엔(30 mL)에 터트-뷰톡사이드(2951 mg, 26.30

mmol)를 0℃에 질소 하에 첨가하였다. 반응액은 상온에서 16시간 교반하였다. 반응액에 암모늄클로라이드(300mL)를 넣어 종결한 후, 에틸아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하여 목적화합물을 얻었다(5.4 g, crude, m/z = 229.3 $[M^+H]^+$).

[1494]

[1495] **25-2 단계 2: 1-propylcyclopropane-1,2-dicarboxylic acid (126)**

[1496] 상기 제조예 25에서 나온 화합물(125) (5.4 g, 23.65 mmol)을 메탄올 (25 mL)에 용해시킨 후, 6 M 소듐하이드록사이드(25 mL)를 첨가하고, 90℃에서 3시간 교반하였다. 반응 용매를 감압농축한 후 물(300mL)을 넣고 에틸아세테이트(100mL)로 씻어주었다. 수용액층을 3 M 염산으로 pH 1로 맞추고 에틸아세테이트(200mL x3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하여 목적화합물을 얻었다(4.5 g, crude, m/z = 173.2 $[M^+H]^+$).

[1497]

[1498] **25-3 단계 3: 1-propyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (127)**

[1499] 상기 제조예 25에서 얻은 화합물(126) (4.5 g, 23.65 mmol)을 메탄올(30 mL)에 용해시킨 후, 트리플로오로아세틱언하이드라이드(7460 mg, 35.47 mmol)을 0℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 반응액을 상온에서 3시간 교반한 후, 반응 용매를 감압농축하여 원하는 목적화합물을 얻었다(4.5 g, crude, m/z = 169.0 $[M^+MeOH\text{-}OH]^+$).

[1500]

[1501] **25-4 단계 4: 3-benzyl-1-propyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (128)**

[1502] 상기 제조예 25에서 얻은 화합물(127) (4.5 g, 23.65 mmol)과 벤질아민(2799 mg, 23.65 mmol)을 150℃에서 4시간 교반하였다. 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다 (2.67 g, 45.8% yield in 4 steps, m/z 244.1 $[M^+H]^+$).

[1503]

[1504] **25-5 단계 5: 3-benzyl-1-propyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (129)**

[1505] 상기 제조예 25에서 얻은 화합물(128) (2.67 g, 10.97 mmol)을 테트라하이드로퓨란(24 mL)에 용해시킨 후, LAH (834 mg, 21.94 mmol)를 0℃에서 질소 하에 천천히 첨가하였다. 반응액은 상온에서 16시간동안 교반하였다. 반응액에 암모늄클로라이드(300mL)를 넣어 종결한 후, 에틸아세테이트(150 mL x 3) 로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 농축한 후, 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(1.14 g, 48.3%, m/z = 216.1 $[M^+H]^+$).

[1506]

[1507] **25-6 단계 6: 1-propyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (130)**

[1508] 상기 제조예 25에서 얻은 화합물(129) (1.14 g, 5.29 mmol)을 에탄올(8 mL)에 용해시킨 후, 10% Pd/C (50% wt. H_2O) (300 mg)를 넣고 수소 하에 상온에서 6시간

교반하였다. 4 N 염산(1,4-디옥산, 5 mL)을 첨가하고 0.5시간을 추가로 교반하였다. Pd/C를 Celite pad에 여과하고 여과액은 감압 농축하여 목적화합물을 얻었다(720.08 mg, crude, 1 eq. HCl salt, m/z = 126.1 $[M^+H]^+$).

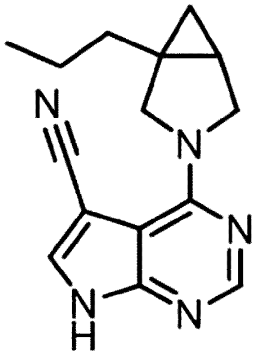
[1509] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) : δ 9.95 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.21 (dd, *J* = 16.2, 8.6 Hz, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.27 (m, 4H), 1.04 (dd, *J* = 6.2, 4.6 Hz, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H).

[1510]

[1511] **[실시예 99]**

[1512] **4-(1-propyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02157)**

[1513]



[1514] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50 mg (0.280 mmol)과 상기 제조예 25의 화합물(130) 54.2 mg (0.336 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol), 에탄올 1.5 ml에 넣고 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 실시예 99의 목적화합물을 얻었다(28 mg, 0.105 mmol, 37%, m/z = 268.1 $[M^+H]^+$).

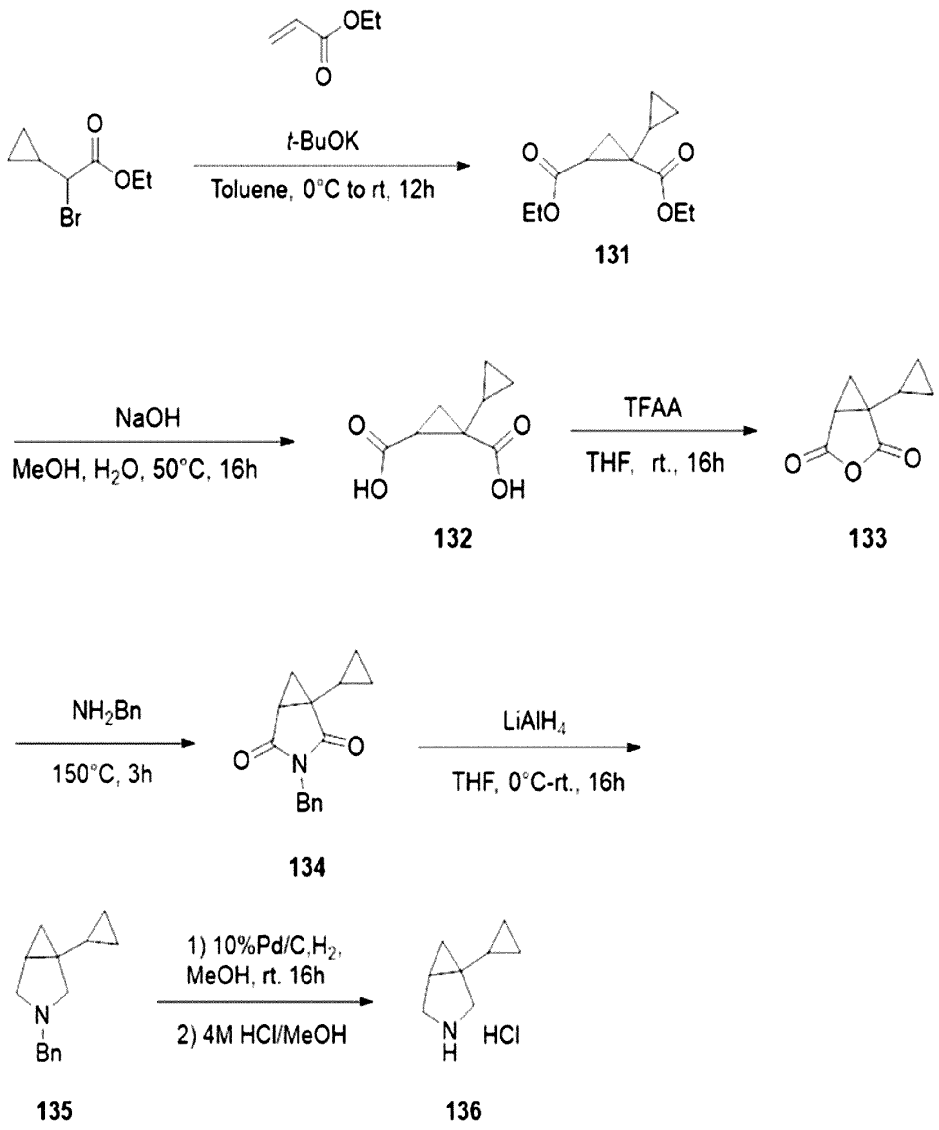
[1515] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 3H), 1.34 (ddd, *J* = 13.2, 9.2, 6.5 Hz, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.71 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 0.30 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

[1516]

[1517] **[제조예 26]**

[1518] **1-cyclopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride의 제조(136)**

[1519]



[1520]

[1521] **26-1 단계 1: diethyl [1,1'-bi(cyclopropane)]-1,2-dicarboxylate (131)**

[1522] 에틸 2-브로모-2-시클로프로필아세테이트(10.0 g, 48.29 mmol)를 톨루엔(100 mL)에 용해시킨 후, 에틸아크릴레이트(4.8 g, 48.29 mmol)를 첨가하였다. 반응액은 0℃에서 5분 교반하고 터트-뷰톡사이드(6.0 g, 53.12 mmol)를 천천히 첨가한 후 상온에서 12시간 교반하였다. 반응은 암모늄 클로라이드(sat. aq., 200 mL)를 넣어 종결한 후 에틸아세테이트(120 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 원하는 화합물을 얻었다(9.5 g, crude, m/z = 227.3 $[M^+H]^+$).

[1523]

[1524] **26-2 단계 2: [1,1'-bi(cyclopropane)]-1,2-dicarboxylic acid (132)**

[1525] 상기 제조예 26에서 나온 화합물(131) (9.5 g, 41.99 mmol)을 메탄올 (50 mL)에 녹인 후, 소듐하이드록사이드(10.1 g in 50 mL 물, 251.91 mmol)를 첨가하였다. 반응액은 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액은 감압 농축한 뒤 물(100mL)을 넣고, 6 N 염산을 넣어 pH <1을 맞추었다. 반응액은 에틸아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어주고 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 원하는 화합물(132)을 얻었다(9.3 g, crude, m/z = 171.2 $[M^+H]^+$).

[1526]

[1527] **26-3 단계 3: 1-cyclopropyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (133)**

[1528] 상기 제조예 26에서 나온 화합물(132) (9.3 g, 54.65 mmol)을 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 용해 시킨 후, 트리플로오로아세틱언하이드라이드(5 mL)를 0℃에서 첨가한 후 상온에서 16시간 교반하였다. 반응이 끝난 후, 반응액을 감압농축하여 원하는 화합물을 얻었다(9.1 g, crude, m/z = 153.1 $[M^+H]^+$).

[1529]

[1530] **26-4 단계 4: 3-benzyl-1-cyclopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (134)**

[1531] 상기 제조예 26에서 나온 화합물(133) (9.1 g, 59.81 mmol)과 벤질아민(9.6 g, 89.71 mmol)을 첨가하고 150℃에서 3시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물을 얻었다(5.3 g, 45.6% over 4 steps, m/z = 242.2 $[M^+H]^+$).

[1532]

[1533] **26-5 단계 5: 3-benzyl-1-cyclopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (135)**

[1534] 상기 제조예 26에서 나온 화합물(134) (5.3 g, 21.97 mmol) 테트라하이드로퓨란(50 mL)에 용해시킨 후, LAH (1.7 g, 43.93 mmol)를 질소 하에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응액을 상온에서 16시간 교반하였다. 반응액에 암모늄클로라이드(200mL)를 넣어 종결한 후, 에틸아세테이트(110 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 농축한 후, 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 목적화합물을 얻었다(2.2 g, 46.95%, m/z = 214.1 $[M^+H]^+$).

[1535]

[1536] **26-6 단계 6: 1-cyclopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride (136)**

[1537] 상기 제조예 26에서 나온 화합물(135) (1.2 g, 5.63 mmol)을 메탄올(10 mL)에 녹인 후, 10% Pd/C (300 mg)를 첨가하고 상온에서 수소 하에 16시간 교반하였다. 반응액에 4 N 염산(in MeOH, 6 mL)을 넣고 감압농축하여 원하는 화합물을 얻었다(818.56 mg, 91.1%, m/z = 124.2 $[M^+H]^+$).

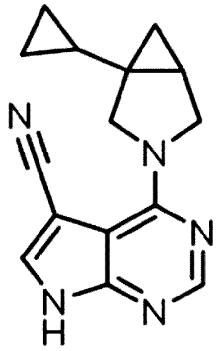
[1538] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 9.64 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 3.61 - 3.24 (m, 4H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.12 (s, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.67 (s, 1H), 0.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.08 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H).

[1539]

[1540] **[실시예 100]**

[1541] **4-(1-cyclopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02160)**

[1542]



[1543] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴-3-카보니트릴 50 mg (0.280 mmol)과 상기 제조예 26의 목적화합물(136) 53.6 mg (0.336 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol), 에탄올 1.5 ml에 넣고 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 실시예 100의 목적화합물을 얻었다 (25.7 mg, 96.9 μmol, 35%, m/z = 266.1 $[M^+H]^+$).

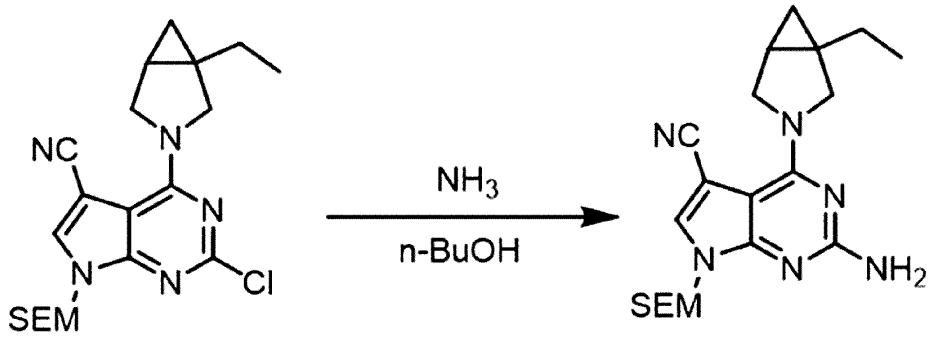
[1544] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.32 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.42 (dt, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.23 (tt, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 2H), 0.76 - 0.68 (m, 1H), 0.56 - 0.42 (m, 2H), 0.30 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 0.23 - 0.07 (m, 2H).

[1545]

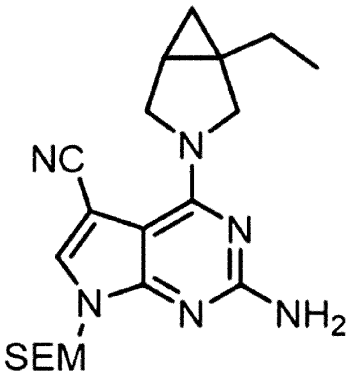
[1546] **[제조예 27]**

[1547] **2-amino-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile의 제조(137)**

[1548]



5 137

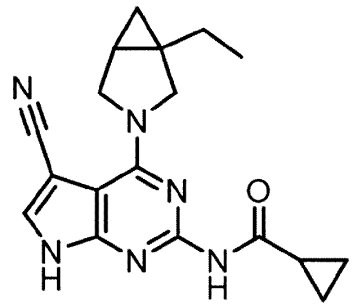


[1549] 2-클로로-4-(1-에틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴 (0.311 mmol)을 *n*-부탄올에 용해시킨 후, 암모니아 수(31.1 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 마이크로파 반응기에 140℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 제조예 27의 목적화합물(137)을 얻었다(32 mg, 80.3 μmol, 26%, m/z = 399.1 $[M^+H]^+$).

[1550]

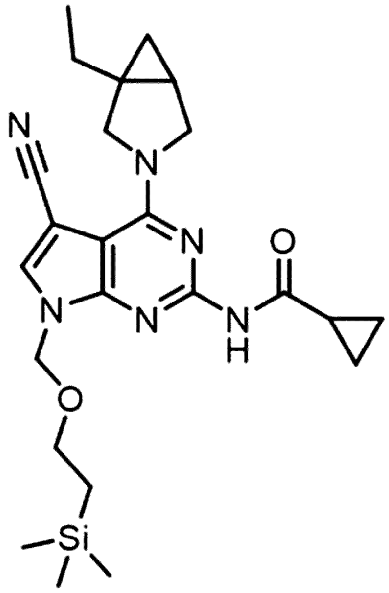
[1551] **[실시예 101]**

[1552] **N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}cyclo propanecarboxamide의 제조(NRX02148)**

[1553] 

[1554]

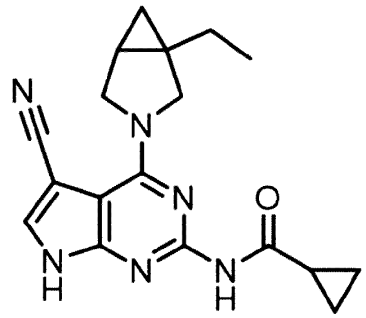
[1555] **101-1 단계 1: N-(5-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethyl lsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)cyclo propane carboxamide**

[1556] 

[1557] 상기 제조예 27에서 얻은 화합물(137) (32 mg, 0.080 mmol)을 피리딘 (1 mL)에 용해시킨 후, 시클로프로판카르보닐 클로라이드(42 mg, 0.401 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 120℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(17 mg, 0.036 mmol, 45%, m/z = 467.1 $[M^+H]^+$).

[1558]

[1559] **101-2 단계 2: N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}cyclopropanecarboxamide (NRX02148)**

[1560] 

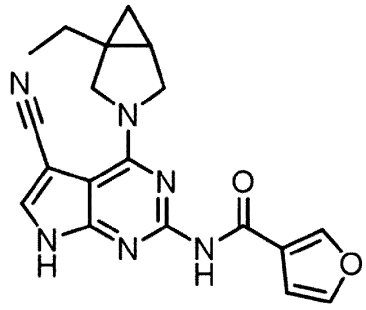
[1561] N-(5-사이아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)시클로프로펜카복사아마이드(17 mg, 0.036 mmol)를 트리플루오로아세트산(1.91 mmol)이 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 40℃에서 3시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 101의 목적화합물을 얻었다(8.2 mg, 24.4 μmol, 67%, m/z = 337.1 $[M^+H]^+$).

[1562] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.15 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.75 (dq, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 1.48 (dt, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.39 (dq, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 1.19 (s, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.74 (tt, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 4H), 0.66 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 0.24 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

[1563]

[1564] **[실시예 102]**

[1565] **N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}-3-furamide (NRX02175)**

[1566] 

[1567]

[1568] **102-1 단계 1: N-(5-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)furan-3-carboxamide**

[1569] 시클로프로판카르보닐 클로라이드 대신, 3-퓨로일 클로라이드를 제외하고 상기 실시예 101 단계 1과 동일하게 수행하여 원하는 화합물을 얻었다(43 mg, 87.3 μmol, 72%, m/z = 493.1 $[M^+H]^+$).

[1570]

[1571] **102-2 단계 2: N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazaind en-6-yl}-3-furamide (NRX02175)**

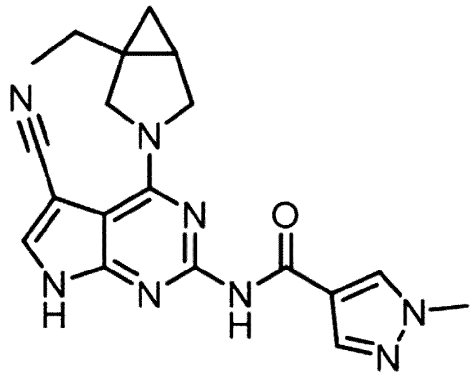
[1572] 사이아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)퓨란-3-카복사마이드(43 mg, 0.087 mmol)를 테트라하이드로퓨란(1.0 mL)에 용해시킨 후, 1 M 테트라-*n*-뷰틸암모늄 플루오라이드(0.873 mL, 873 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 90℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 102의 목적화합물을 얻었다(12 mg, 33.1 μmol, 38%, m/z = 363.1 $[M^+H]^+$).

[1573] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 25.8, 10.8 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.80 (dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.58 - 1.38 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.72 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 0.29 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

[1574]

[1575] **[실시예 103]**

[1576] **N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}-1-methyl-4-pyrazolecarboxamide의 제조(NRX02177)**

[1577] 

[1578]

[1579] **103-1 단계 1: N-(5-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide**

[1580] 시클로프로판카르보닐 클로라이드 대신, 1-메틸-4-피라졸카보닐 클로라이드를 제외하고 상기 실시예 101 단계 1와 동일하게 수행하여 원하는 화합물을 얻었다 (60 mg, 118 μmol, 94%, m/z = 507.1 $[M^+H]^+$).

[1581] **103-2 단계 2: N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}-1-methyl-4-pyrazolecarboxamide (NRX02177)**

[1582] 상기 실시예 101 단계 2와 동일하게 수행하여 원하는 목적화합물을 얻었다(6.3 mg, 16.7 μmol, 14%, m/z = 377.1 $[M^+H]^+$).

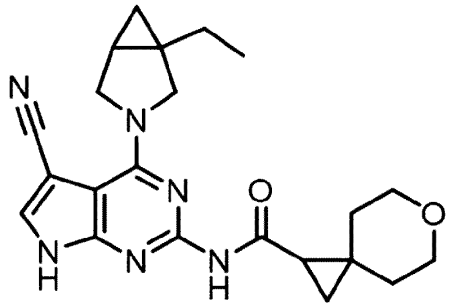
[1583] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.80 (dq, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 1.58 - 1.38 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.71 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 0.29 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

[1584]

[1585] **[실시예 104]**

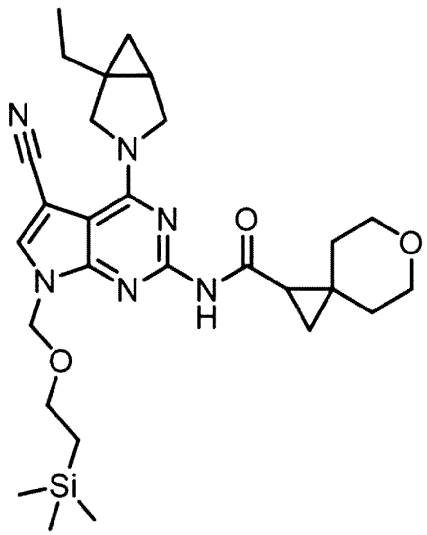
[1586] **N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}-6-oxa-1-spiro[2.5]octanecarboxamide의 제조(NRX02153)**

[1587]



[1588]

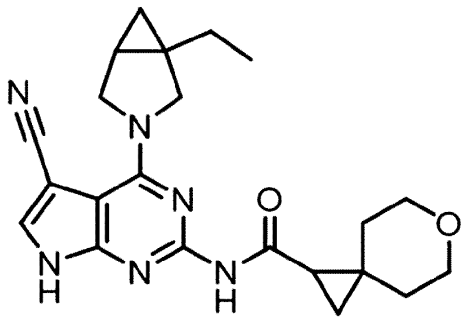
[1589] **104-1 단계 1: N-(5-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-6-oxaspiro[2.5]octane-1-carboxamide**

[1590] 

[1591] 상기 제조예 27에서 얻은 화합물(137) (50 mg, 0.125 mmol)을 디메틸포름아마이드(0.6 mL)에 용해시킨 후, 6-옥사-1-스파이로[2.5]오테인카복실릭산(58.8 mg, 0.376 mmol), HATU (143 mg, 0.376 mmol), 트리에틸아민(63.5 mg, 627 mmol)을 첨가하였다. 반응액은 100℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 화합물을 얻었다(21 mg, 39.1 μmol, 31%, m/z = 537.1 $[M^+H]^+$).

[1592]

[1593] **104-2 단계 2: N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}-6-oxa-1-spiro[2.5]octanecarboxamide (NRX02153)**

[1594] 

[1595] N-(5-시아노-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-6-옥사스파이로[2.5]옥탄-1-카복사아마이드(21 mg, 0.039 mmol)를 트리플루오로아세트산(1.0 mL)가 들어있는 디클로로메탄에 넣었다. 반응액을 40℃에서 3시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후, 아세토나이트릴, 포타슘카보네이트(0.391 mmol)를 넣고 추가로 1시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토

니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 104의 목적화합물을 얻었다(14.7 mg, 36.2 μmol, 92%, m/z = 407.1 $[M^+H]^+$).

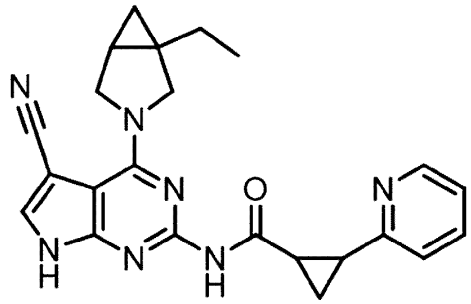
[1596] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 3.72 (dt, *J* = 9.7, 4.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 4H), 3.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.34 (m, 6H), 1.03 (dd, *J* = 5.4, 3.9 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 0.66 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 0.24 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

[1597]

[1598] **[실시예 105]**

[1599] **N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}2-(2-pyridyl)cyclopropanecarboxamide의 제조(NRX02154)**

[1600]



[1601]

[1602] **105-1 단계 1: N-(5-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)cyclopropane-1-carboxamide**

[1603] 6-옥사-1-스파이로[2.5]오테인카복실릭산 대신, 2-(2-피리딜)시클로프로펜카복실산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 104 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다(30 mg, 55.2 μmol, 44%).

[1604]

[1605] **105-2 단계 2: N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}2-(2-pyridyl)cyclopropanecarboxamide (NRX02154)**

[1606] 상기 실시예 104 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 105의 목적화합물을 얻었다(18.5 mg, 44.7 μmol, 81%).

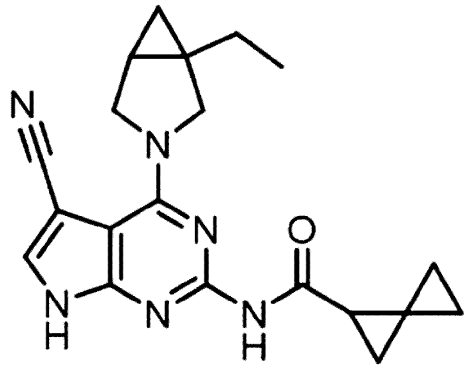
[1607] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dq, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 1.73 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.51 - 1.30 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.65 (dt, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 0.20 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H).

[1608]

[1609] **[실시예 106]**

[1610] **N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}-1-spiro[2.2]pentanecarboxamide**의 제조**(NRX02156)**

[1611]



[1612]

[1613] **106-1 단계 1: N-(5-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)spiro[2.2]pentane-1-carboxamide**

[1614] 6-옥사-1-스파이로[2.5]오테인카복실릭산 대신 1-스파이로[2.2]펜텐카복실산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 104 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 화합물을 얻었다(27 mg, 55.2 μmol, 44%).

[1615]

[1616] **106-2 단계 2: N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}-1-spiro[2.2]pentanecarboxamide (NRX02156)**

[1617] 상기 실시예 104 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 실시예 106의 목적화합물을 얻었다 (14.4 mg, 39.7 μmol, 72%).

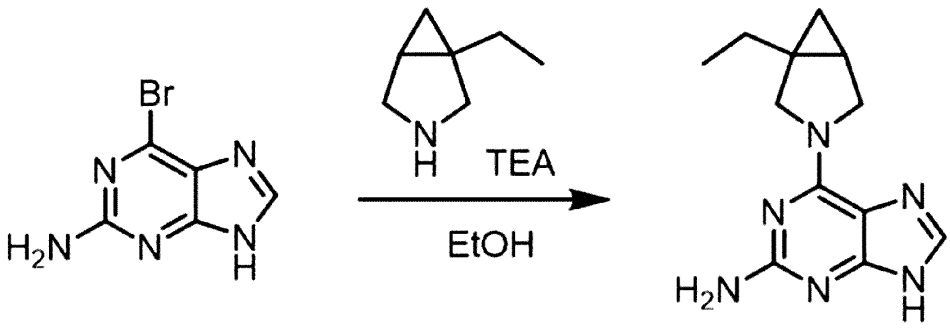
[1618] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.1, 1.7 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.75 (dq, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.48 (dt, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.24 (dd, J = 7.5, 3.2 Hz, 1H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.89 - 0.74 (m, 3H), 0.73 - 0.62 (m, 2H), 0.23 (t, J = 4.3 Hz, 1H).

[1619]

[1620] **[제조예 28]**

[1621] **6-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-9H-purin-2-amine**의 제조**(138)**

[1622]



138

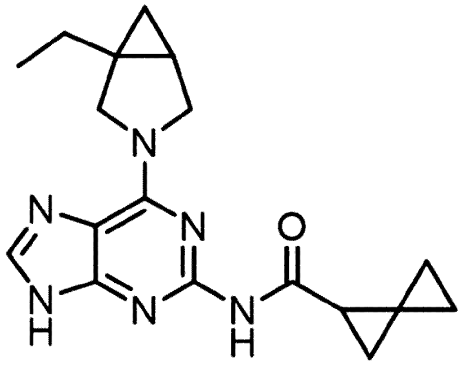
[1623] 6-브로모-7H-퓨린-2-아민 500 mg (2.34 mmol)을 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 379 mg (2.57 mmol), 트리에틸아민 488 μl (3.5 mmol), 에탄올 11.5 ml에 넣고 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 혼합물을 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 제조예 28의 목적화합물(138)을 얻었다(527 mg, 2.16 mmol, 92%, m/z = 245.1 $[M^+H]^+$).

[1624]

[1625] **[실시예 107]**

[1626] **N-{6-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-purinyl}-1-spiro[2.2]pentanecarboxamide의 제조(NRX02162)**

[1627]



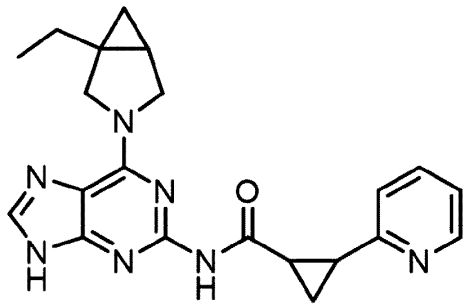
[1628] 상기 제조예 28에서 얻은 화합물(138) (50.0 mg, 0.205 mmol)을 디메틸포름아마이드(0.6 mL)에 용해시킨 후, 1-스파이로[2.2]펜테인카복실릭산(60.0 mg, 0.535 mmol), HATU (233 mg, 0.614 mmol), 트리에틸아민(104 mg, 1.02 mmol)을 첨가하였다. 반응액은 80℃에서 2시간 교반하였다. 반응 액을 감압 농축한 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 107의 목적화합물을 얻었다(15.6 mg, 46.1 μmol, 22.5%, m/z = 339.1 $[M^+H]^+$).

[1629] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.85 - 3.38 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.71 (dq, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.45 (dd, J = 14.8, 8.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 1.22 (dd, J = 7.5, 3.3 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.88 - 0.73 (m, 4H), 0.72 - 0.66 (m, 1H), 0.63 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 0.23 (t, J = 4.3 Hz, 1H).

[1630]

[1631] **[실시예 108]**

[1632] **N-{6-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-purinyl}2-(2-pyridyl) cyclopropane carboxamide (NRX02163)**

[1633] 

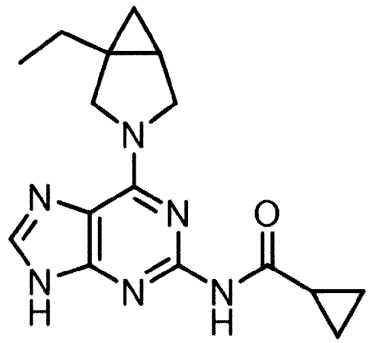
[1634] 1-스파이로[2.2]펜테인카복실릭산 대신, 2-(2-피리딜)시클로프로판카복실릭산을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 107과 동일하게 수행하여 원하는 목적 화합물을 얻었다(11 mg, 28.2 μmol, 14%).

[1635] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.15 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.62 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 0.19 (s, 1H).

[1636]

[1637] **[실시예 109]**

[1638] **N-{6-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-purinyl}cyclopropanecarboxamide (NRX02164)**

[1639] 

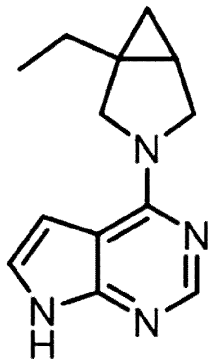
[1640] 상기 제조예 28에서 얻은 목적화합물(138) (50 mg, 0.205 mmol)과 피리딘 (1.0 mL)에 사이클로프로펜카르보닐 클로라이드(23.5 mg, 225 μmol)를 첨가하였다. 반응액을 60℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 109의 목적화합물을 얻었다(14.1 mg, 45.1 μmol, 22%, m/z = 313.1 $[M^+H]^+$).

[1641] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 55.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.71 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.45 (dd, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.79 - 0.67 (m, 4H), 0.71 - 0.59 (m, 1H), 0.23 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[1642]

[1643] **[실시예 110]**

[1644] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazaindene의 제조 (NRX02172)**

[1645] 

[1646] 4-클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴 (20 mg, 0.130 mmol), 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(23.1 mg, 0.156 mmol)과 포타슘카보네이트(124 mg, 0.391 mmol)를 1,4-디옥산 (0.651 mL)에 용해시켰다. 반응액을 100℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후, 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 실시예 110의 목적화합물을 얻었다(20.5 mg, 89.8 μmol, 69%, m/z = 229.1 $[M^+H]^+$).

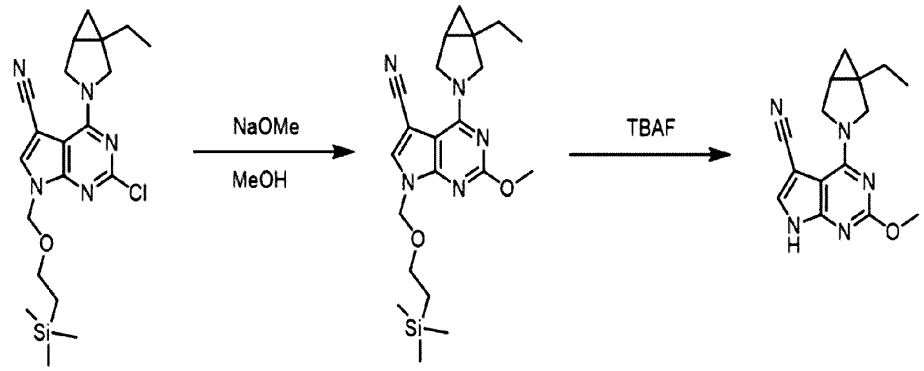
[1647] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 9.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.7, 1.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 20.6, 10.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 1.77 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.73 (ddt, *J* = 8.1, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 0.41 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[1648]

[1649] **[실시예 111]**

[1650] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-methoxy-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02174)**

[1651]



5 139 140

[1652]

[1653] **111-1 단계 1: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-methoxy-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile**

[1654] 상기 제조예 1의 화합물(5) (50 mg, 0.120 mmol)과 25% w/w 소듐메톡사이드(1.2 mL, 5.98 mmol)를 70℃에서 16시간 교반하였다. 암모늄클로라이드(30 mL)로 반응을 종결시킨 후, 에틸 아세테이트(250 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 원하는 목적화합물을 얻었다(44.5 mg, crude, m/z = 414.1 $[M^+H]^+$).

[1655]

[1656] **111-2 단계 2: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-methoxy-1H-1,5,7-triazaindene-3-carbonitrile (NRX02174)**

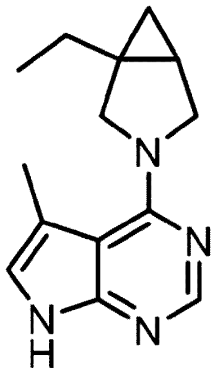
[1657] 4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-메톡시-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보니트릴(44.5 mg, 0.108 mmol)을 테트라하이드로퓨란(1.0 mL)에 용해시킨 후, 1 M 테트라-*n*-뷰틸암모늄 플루오라이드(1.08 mL, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 90℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 111의 목적화합물을 얻었다(26.8 mg, 94.6 μmol, 88%, m/z = 284.1 $[M^+H]^+$).

[1658] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 11.18 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.80 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 0.74 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 0.34 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

[1659]

[1660] **[실시예 112]**

[1661] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-methyl-1H-1,5,7-triazaindene의 제조 (NRX02178)**

[1662] 

[1663] 4-클로로-3-메틸-1H-1,5,7-트리아자인덴 50 mg (0.298 mmol)을 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 52.9 mg (0.358 mmol), 트리에틸아민 195 μl (1.40 mmol), 에탄올 1.5 ml에 넣고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 후, 반응액을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 112의 목적화합물을 얻었다(34.4 mg, 0.142 mmol, 48%, m/z = 243.1 $[M^+H]^+$).

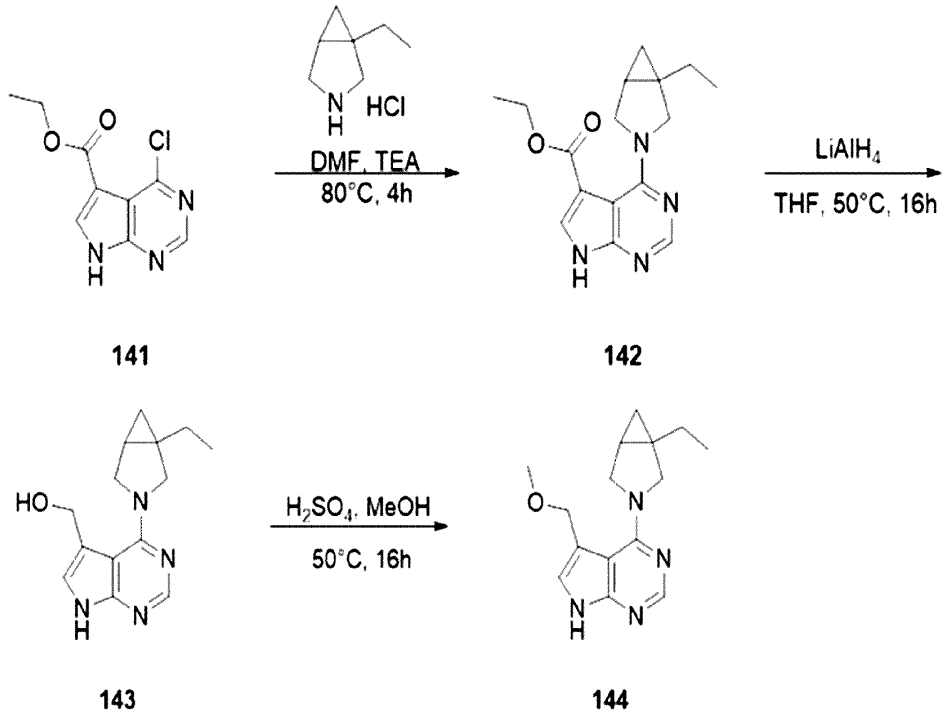
[1664] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 9.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.79 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.49 (dq, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 1.40 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.63 (ddt, *J* = 8.0, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 0.31 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

[1665]

[1666] **[실시예 113]**

[1667] **4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(methoxymethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine**의 제조**(NRX02179)**

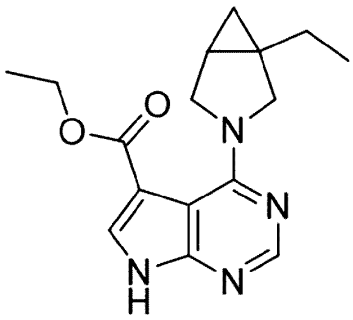
[1668]



[1669]

[1670] **113-1 단계1: ethyl 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carboxylate (142)**

[1671]



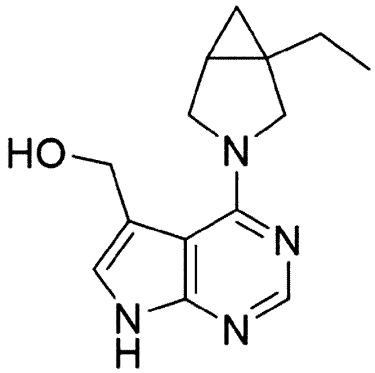
[1672]

[1673] 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 하이드로클로라이드(654 mg, 4.43 mmol)를 이메틸포름아마이드(10 mL)에 용해시킨 후, 트리에틸아민(1.1 g, 11.08 mmol), 에틸 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카복실레이트(1.0 g, 4.43 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 80℃에서 16시간 교반하였다. 반응 후, 반응액을 물(120 mL)에 넣고 에틸아세테이트(60 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻어주고 소듐설페이트로 남은 물을 제거하고, 감압 농축하였다. 농축한 화합물을 컬럼크로

마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(900 mg, 67.61%, m/z 301.2 $[M^+H]^+$).

[1674]

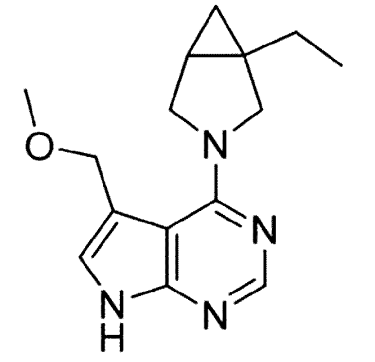
[1675] **113-2 단계 2: (4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)methanol (143)**

[1676] 

[1677] 에틸 4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카복실레이트(115 mg, 0.38 mmol)를 테트라하이드로퓨란(4 mL)에 녹인 후, LAH (44 mg, 1.15 mmol)를 넣었다. 반응액을 50℃에서 교반하고 LAH (130 mg, 3.4 mmol)를 16시간 동안 3번에 나눠서 첨가하였다. 반응을 소듐설페이트 데카하이드레이트(200 mg)를 넣어 종결하였고 여과한 후, 여과액을 농축하였다. 농축액은 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(45 mg, 45.5%, m/z = 259.1 $[M^+H]^+$).

[1678]

[1679] **113-3 단계3: 4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(methoxymethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (NRX02179)**

[1680] 

[1681] (4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)메탄올(30 mg, 0.12 mmol)을 메탄올(4 mL)에 녹인 후, 황산(50 μL, 98% wt.)을 0℃에서 넣었다. 반응액을 50℃에서 16시간 교반하였다. 상온으로 식힌 반응액을 얼음물(10 mL)에 넣고 에틸아세테이트(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물로

씻어주고 소듐설페이트로 남은 물을 제거하고, 감압 농축하였다. 농축한 혼합액을 prep-HPLC (40% ACN in H_2O (0.1% NH_4HCO_3))로 정제하여 원하는 실시예 113의 목적화합물을 얻었다(15.58 mg, 32.84%, m/z = 273.3 $[M^+H]^+$).

[1682] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.57 - 4.37 (m, 2H), 4.26 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.76 - 1.72 (m, 1H), 1.54 - 1.38 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.70 - 0.55 (m, 1H), 0.18 - 0.17 (m, 1H).

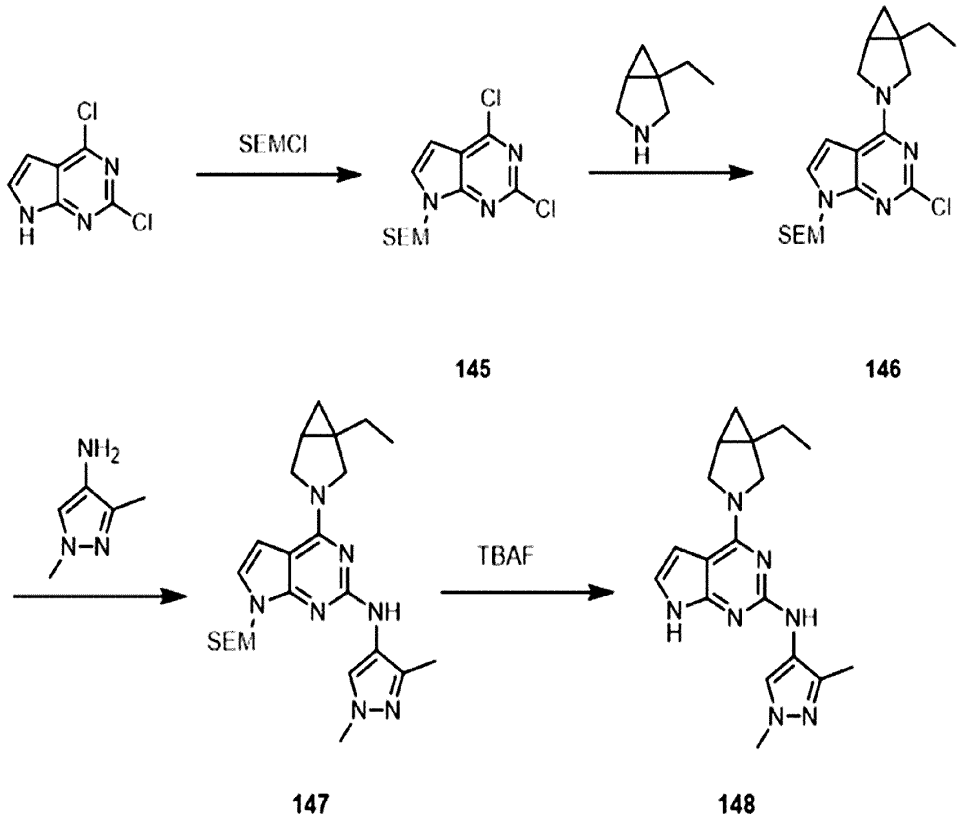
[1683]

[1684] **[실시예 114]**

[1685] **(1-methyl-3-methyl-4-pyrazolyl){4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}amine (NRX02181)**

[1686]

[1687]



[1688]

[1689] **114-1 단계 1: 2,4-dichloro-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (145)**

[1690] 4,6-디클로로-1H-1,5,7-트리아자인덴(5.32 mmol)을 소듐하이드라이드(5.85 mmol)가 들어있는 디메틸포름아미드에 넣고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 2-

(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(5.74 mmol)를 반응액에 넣고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 에틸아세테이트와 소금물을 이용해 씻어주었다. 유기층은 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물을 얻었다(1.5 g, 4.71 mmol, 89%).

[1691]

[1692] **114-2 단계 2: 2-chloro-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (146)**

[1693] 2,4-디클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.314 mmol)을 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(0.377 mmol)과 트리에틸아민(0.943 mmol)이 들어있는 에탄올에 넣었다. 반응액을 90℃에서 2시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압농축하고 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물을 얻었다(85 mg, 0.216 mmol, 69%, m/z = 394.1 $[M^+H]^+$).

[1694]

[1695] **114-3 단계 3: N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-amine (147)**

[1696] 2-클로로-4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.216 mmol), 1-메틸-3-메틸-4-피라조일아민(0.324 mmol), 포타슘카보네이트(0.649 mmol)을 2-부탄올(1.0 mL)에 용해시켰다. $Pd_2(dba)_3$ (21.6 μmol)와 XPhos (21.6 μmol)를 첨가하였다. 반응액을 100℃에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 Celite Pad에 여과하였다. 반응 용매를 감압농축한 후 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 to 1 : 1)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(47 mg, 100 μmol, 46%, m/z = 468.1 $[M^+H]^+$).

[1697]

[1698] **114-4 단계 4: (1-methyl-3-methyl-4-pyrazolyl){4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,5,7-triazainden-6-yl}amine (NRX02181)**

[1699] (1-메틸-3-메틸-4-피라조일){4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥-3-실)-1H-1,5,7-트리아자인덴-6-일}아민(47 mg, 100 μmol)을 테트라하이드로퓨란(1.0 mL)에 용해시킨 후, 1 M 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드 (2.01 mL, 2.01 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 90℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 114의 목적화합물을 얻었다 (15.0 mg, 44.5 μmol, 44%, m/z = 338.1 $[M^+H]^+$).

[1700] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.48 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 20.0, 10.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.25 (s, 3H),

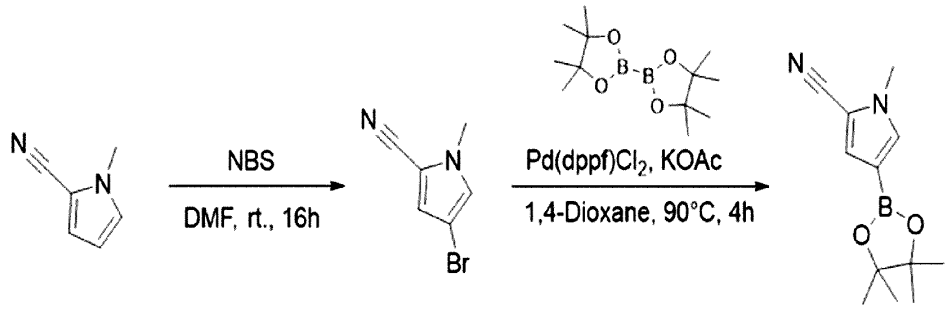
1.77 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.76 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 0.39 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H).

[1701]

[1702] **[제조예 29]**

[1703] **1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile의 제조(150)**

[1704]

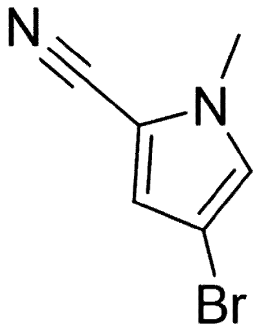


149 150

[1705]

[1706] **29-1 단계 1: 4-bromo-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (149)**

[1707]

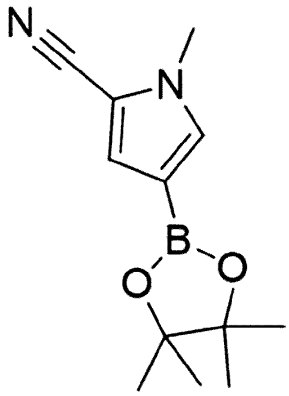


[1708] 1-메틸-1H-피롤-2-카보니트릴(800 mg, 7.54 mmol)을 디메틸포름아마이드(20 mL)에 녹인 후, *N*-브로모숙신이미드 (1.3 g, 7.54 mmol)를 첨가하고 상온에서 16 시간 교반하였다. 반응액을 물(80 mL)에 넣고 에틸아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물을 이용해 씻어주고 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물(149)을 얻었다(1.2 g, 86.04%, m/z = 185.0 $[M^+]^+$).

[1709]

[1710] **29-2 단계 2: 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile (150)**

[1711]



[1712] 상기 제조예29에서 얻은 화합물(149) (1.2 g, 6.49 mmol)를 무수 1,4-디옥산(20 mL)에 녹인 후, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로레인)(3.3 g, 12.97 mmol), 포타슘아세테이트(1.6 g, 16.21 mmol)와 $Pd(dppf)Cl_2$ (712 mg, 0.97 mmol)를 넣었다. 반응액을 90℃에서 4시간 교반하였다. 반응액을 물(100 mL)에 넣고 에틸아세테이트(80 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물을 이용해 씻어주고 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1)를 이용하여 분리해서 제조예 29의 목적화합물(150) (1.2 g, 79.72%)을 얻었다.

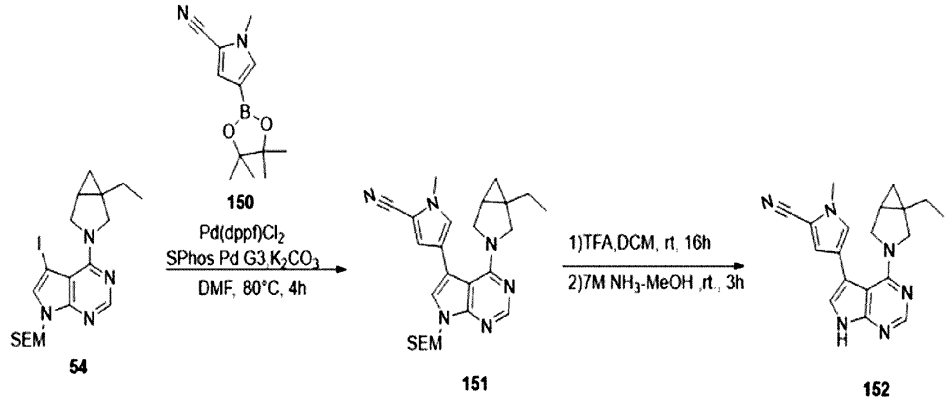
[1713] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.18 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

[1714]

[1715] **[실시예 115]**

[1716] **4-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile의 제조(NRX02140)**

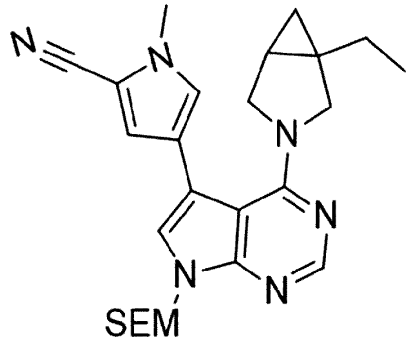
[1717]



[1718]

[1719] **115-1 단계 1: 4-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (151)**

[1720]



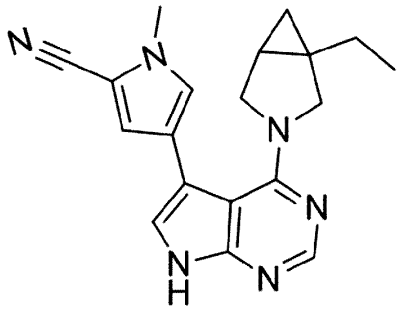
[1721] 상기 제조예 29의 화합물(150) (335 mg, 1.44 mmol)을 디메틸포름아마이드(5 mL)에 녹인 후, 상기 제조예 13의 화합물(54) (699 mg, 1.44 mmol), 포타슘카보네이트(399 mg, 2.89 mmol), SPhos Pd G3 (225 mg, 0.20 mmol) 와 $Pd(dppf)Cl_2$ (211 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 80℃에서 4시간 교반하였다. 반응액을 물(60 mL)에 넣고 에틸아세테이트(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻어주고, 소듐설페이트로 남은 물을 제거한 후 감압농축하였다. 농축한 화합물을 컬럼크로마토그래피(SiO_2, 헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1 to 1 : 1)와 prep-HPLC (아세토니트릴/물/10mM 암모늄카보네이트)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물(151)을 얻었다(120 mg, 18%).

[1722] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.42 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.89 (s, 5H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.92 - 0.88 (m, 3H), 0.55 (s, 1H), 0.28 (s, 1H), 0.01 (s, 9H).

[1723]

[1724] **115-2 단계 2: 4-(4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (NRX02140)**

[1725]



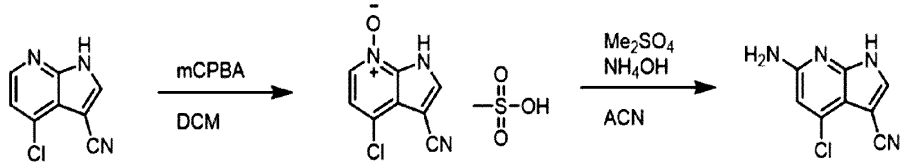
[1726] 4-(4-(1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-1-메틸-1H-피롤-2-카보니트릴(120 mg, 0.26 mmol)을 디클로로메탄(2 mL)에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산(1 mL)을 넣고 상온에서 16시간 교반하였다. 반응액을 농축한 후 암모니아/메탄올(7 M, 3 mL)을 넣고 추가로 3시간 교반하였다. 반응액을 물 (80 mL)에 넣고 에틸아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물을 이용해 씻어주고 소듐설페이트를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 화합물을 prep-HPLC (아세토니트릴/물/10 mM 암모늄카보네이트)를 이용하여 분리해서 실시예 115의 목적화합물을 얻었다(43.9 mg, 51%, m/z = 333.2 $[M^+H]^+$).

[1727] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 10.6, 3.7 Hz, 2H), 3.24 (dd, J = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.31 - 1.17 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.45 - 0.38 (m, 1H), 0.25 (t, J = 4.0 Hz, 1H).

[1728] **[제조예 30]**

[1729] **6-amino-4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile의 제조 (154)**

[1730]



153 154

[1731]

[1732] **30-1 단계 1: 4-chloro-3-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 7-oxide, methanesulfonic acid (153)**

[1733] 4-클로로-1H-1,7-디아자인덴-3-카보니트릴(1.0 g, 5.63 mmol)을 디클로로메탄(56 mL)에 녹인 후, 메타-클로로페록시벤조산(2.78 g, 11.3 mmol, purity 70%)을 0℃에서 첨가하였다. 상온에서 16시간 교반한 후, 메탄설포닉산 (812 mg, 8.45 mmol)을 첨가한 후 15분을 추가로 교반하였다. 디에틸에테르를 넣고 고체를 여과하여 원하는 화합물(153)을 얻었다(1.8 g, 6.21 mmol, 110%).

[1734]

[1735] **30-2 단계 2: 6-amino-4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile (154)**

[1736] 제조예 30에서 얻은 화합물(153) (1.5 g, 5.18 mmol)을 아세토니트릴(11.3 mL)에 녹인 후, 디메틸설페이트(718 mg, 5.7 mmol)를 첨가하고 60℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 상온으로 식힌 후, 15 mL 바이알 3개에 소분하였다. 각 바이알에 암모니아 (7 N in 메탄올, 5 mL)을 첨가한 후, 70℃에서 48시간 교반하였다. 반응이 끝난 후, 반응액을 감압농축 한 후, 컬럼크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 : 에틸아세

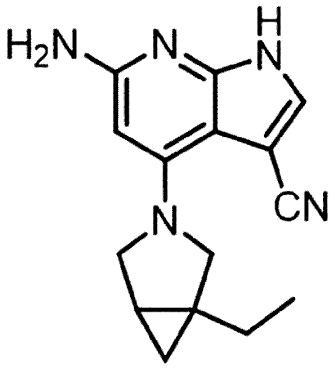
테이트 = 1 : 1)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물(154)을 얻었다(31.7 mg, 0.165 mmol, 3%).

[1737]

[1738] **[실시예 116]**

[1739] **6-amino-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,7-diazaindene-3-carbonitrile의 제조(NRX02161)**

[1740]



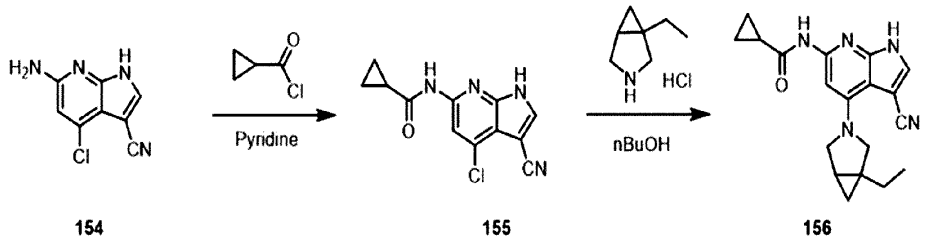
[1741] 상기 제조예 30에서 나온 화합물(154) (28 mg, 0.145 mmol), 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(64.4 mg, 0.436 mmol)과 트리에틸아민(0.101 mL, 0.727 mmol)을 *n*-뷰탄올(0.485 mL)에 녹인 후, 마이크로파 반응기 140℃에서 4시간 교반하였다. 반응 후, 감압농축하고 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 116의 목적화합물을 얻었다 (2 mg, 7.48 μmol, 5%).

[1742]

[1743] **[실시예 117]**

[1744] **N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,7-diazainden-6-yl}cyclopro panecarboxamide의 제조 (NRX02165)**

[1745]



[1746]

[1747] **117-1 단계 1: N-(4-chloro-3-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)cyclopropanecarboxamide (155)**

[1748] 상기 제조예 30에서 나온 화합물(154) (20 mg, 0.104 mmol)을 무수 피리딘(0.5 mL)에 녹인 후, 시클로프로판카보닐클로라이드(11.9 mg, 0.114 mmol)을 첨가하

여 상온에서 2시간 교반하였다. 반응용매를 감압농축한 후, 메탄올을 첨가하고 반응액을 냉각시켜 10% 암모늄하이드록사이드를 첨가하였다. 반응액을 감압농축한 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 원하는 화합물을 얻었다(8 mg, 30.7 μmol, 30%).

[1749]

[1750] **117-2 단계 2: N-{3-cyano-4-(1-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-1,7-diazainden-6-yl}cyclopro panecarboxamide (NRX02165)**

[1751] N-(4-클로로-3-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)시클로프로판카복사아미드(8 mg, 30.7 μmol)를 *n*-뷰탄올(0.5 mL)에 녹인 후, 1-에틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(22.7 mg, 0.153 mmol), 트리에틸아민(31.1 mg, 0.307 mmol)을 첨가하고 140℃에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 역상 컬럼크로마토그래피(C_{18} resin, 물 : 아세토니트릴 = 9 : 1 to 1 : 9)를 이용하여 분리해서 상기 실시예 117의 목적화합물을 얻었다(4 mg, 11.9 μmol, 39%).

[1752]

[1753] **[시험예 1]**

[1754] **LRRK2 키나제 도메인에 대한 화합물 스크리닝(ADP-glo)**

[1755]

[1756] 상기 실시예에 따른 본 발명의 화합물이 LRRK2 키나제 반응을 저해하는 활성 정도는 ADP-Glo™ Kinase Assay (Promega) 방법을 이용하여 정량적으로 평가하였다. 상기의 방법은 효소 반응에 따른 아데노신 트리포스페이트(ATP)가 아데노신 디포스페이트(ADP)로의 전환 정도를 발광(Luminescence) 값으로 측정하여 키나제 활성을 분석하였다. 발광 신호의 증가는 키나제 반응에 의한 ADP 생성량의 증가를 의미한다.

[1757] LRRK2 단백질은 정제된 두 유형의 human LRRK2 (WT) (SignalChem, #L10-11G)와 LRRK2 (G2019S) (SignalChem, #L10-12GG)를, 인산화 반응(Phosphorylation)의 기질로 LRRKtide (SignalChem, #L10-58)을 사용하였다. 키나제 반응의 매개체인 ATP는 Ultra-Pure ATP (Promega, #V916A)를 사용하였다. 효소 반응을 끝냄과 동시에 남아있는 ATP를 소멸시키는 ADP-Glo™ Reagent (Promega, #V912B)을 사용하고, ADP를 다시 ATP 로 변환시키고 루시퍼아제/루시페린(Luciferase/luciferin) 반응을 유도하는 Kinase Detection Buffer (Promega, #V913B) 와 Kinase Detection Substrate (Promega, #V914B)를 혼합하여 사용하였다.

[1758] 본 발명의 화합물의 LRRK2 키나제 반응 저해능은 하기의 방법으로 진행하였다. Assay buffer의 조성은 50 mM Tris pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$. 1 mM EGTA, 0.01% Brij-35, 2.5 mM DTT이며, 실험 간의 모든 시약들의 반응은 assay buffer 상에서 진행되었다. 키나제 반응과 전체 assay에서 각 시약들은 화합물 : 효소 : 기질/ATP = 2 : 1 : 2와 효소 반응액 : ADP-GloTM Reagent : Kinase Detection Solution = 2 : 2 : 1

부피비로 각각 실행하였다. 화합물은 먼저 0.5 mM DMSO Stock에서 연속 희석법으로 2개의 최종 농도 100 과 10 nM에서 활성을 분석하고, 그 중 Reference 화합물과 비교하여 더 우수한 물질들을 선별하여 10개의 최종 농도 10,000, 2,000, 400, 80, 16, 3.2, 0.640, 0.128, 0.0256, 0.00512 nM에서 효소 반응 저해 정도를 측정하였다.

[1759] 실험 시 화합물과 각 human LRRK2, LRRK2 (22.2 nM)와 LRRK2 (G2019S) (15 nM)를 상온에서 20분 간 먼저 반응시킨 후 LRRK2 형태에 따라 기질(200,000, 150,000 nM)과 각 ATP (12.5, 35 μM)을 혼합하여 넣고 wild type은 2시간, mutant type은 1시간 동안 반응시켰다. 검출 반응은 ADP-Glo™ Reagent 처리 후 40 분 기다린 뒤에 Kinase Detection Solution을 넣고 30 분 간 방치하였다.

[1760] 모든 Assay 반응 종료 후, 화합물의 LRRK2 키나제 반응 저해 효능 정도는 Synergy NEO2 Multi-mode Reader (BioTek)을 사용하여 Luminescence (Gain: 150, Integration Time: 1 초. Read Height: 1 mm) 값을 얻었다. Reference 화합물 대비 2개 농도에서 더 높은 활성을 나타낸 물질들의 10개 농도에서 측정한 Luminescence 값들로부터 GraphPad Prism (ver. 9.0) 소프트웨어를 이용하여 효소 활성을 50% 저해하는 IC_{50} (nM) 값을 도출하였다. 표 3에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 LRRK2 키나제 반응을 우수하게 저해할 수 있는 것을 확인하였다.

[1761]

[1762] **[표 3]**

[1763]

화합물	ADP-glo IC_{50} (WT) (IC_{50} < 50 nM: ++++ 50 nM ≤ IC_{50} < 500 nM: +++ 500 nM ≤ IC_{50} < 5000 nM: ++ IC_{50} ≥ 5000 nM: +)	ADP-glo IC_{50} (G2019S) (IC_{50} < 50 nM: ++++ 50 nM ≤ IC_{50} < 500 nM: +++ 500 nM ≤ IC_{50} < 5000 nM: ++ IC_{50} ≥ 5000 nM: +)
NRX02004	++++	++++
NRX02065	++	++
NRX02066	++	++
NRX02067	++++	++++
NRX02068	+	+
NRX02069	++	++
NRX02070	++	++
NRX02071	++	++
NRX02072	++	++
NRX02073	++	++
NRX02074	++	++
NRX02075	++	++
NRX02076	++++	++++
NRX02077	++++	++++
NRX02078	++	++
NRX02081	+++	+++
NRX02082	++++	++++
NRX02083	+++	++
NRX02084	+++	+++
NRX02085	+++	+++
NRX02086	++++	+++
NRX02087	++++	++++
NRX02088	++	+++
NRX02089	++	++
NRX02090	++	++
NRX02091	++	+++
NRX02092	++	++
NRX02093	++	++
NRX02094	++	++
NRX02095	++	++
NRX02096	+++	+++

[1764]

NRX02097	++++	++++
NRX02098	+++	+++
NRX02099	+++	+++
NRX02100	++++	++++
NRX02101	++	++
NRX02102	+	++
NRX02103	+	++
NRX02104	++++	++++
NRX02105	+++	++++
NRX02106	++++	++++
NRX02107	++++	++++
NRX02108	+++	++++
NRX02109	++	++
NRX02110	+	+
NRX02111	+++	+++
NRX02112	++	++
NRX02113	+++	+++
NRX02114	++	+++
NRX02115	++	++
NRX02116	+++	++
NRX02117	++++	++++
NRX02118	+++	+++
NRX02119	+++	+++
NRX02120	++	++
NRX02121	++	+
NRX02122	++	++
NRX02123	+++	+++
NRX02124	++	++
NRX02125	++	++
NRX02126	++	+++
NRX02127	+++	+++
NRX02128	++	++
NRX02129	++	++
NRX02130	+++	+++
NRX02131	++	++
NRX02132	++++	+++
NRX02133	+++	++
NRX02134	++	+++
NRX02135	++	++
NRX02136	++	++
NRX02137	++	++

[1765]

NRX02138	+	++
NRX02139	+	+
NRX02140	++	++
NRX02141	++	++
NRX02142	++	++
NRX02143	++	+++
NRX02144	++	+++
NRX02145	+++	+++
NRX02146	+	++
NRX02147	++++	++++
NRX02148	++++	++++
NRX02149	+++	+++
NRX02150	++++	++++
NRX02151	+++	+++
NRX02152	+	+
NRX02153	++++	++++
NRX02154	++++	++++
NRX02155	++	+++
NRX02156	++++	++++
NRX02157	++++	++++
NRX02158	+++	++
NRX02159	+++	+
NRX02160	++++	++++
NRX02161	++++	++++
NRX02162	+++	++
NRX02163	++++	++
NRX02164	++++	++
NRX02165	++++	++++
NRX02166	++++	++++
NRX02167	+++	+++
NRX02168	++	+++
NRX02169	++++	++++
NRX02170	++++	++++
NRX02171	++	++
NRX02172	++	++
NRX02173	++++	++++
NRX02174	++	++
NRX02175	++	+++
NRX02176	++++	++++
NRX02177	++++	+++
NRX02178	++	+++

[1766]

NRX02179	++	+++
NRX02180	++	+++
NRX02181	++++	++++
NRX02182	++++	++++

[1767]

[1768] **[시험예 2]**

[1769] **LRRK2 키나제 도메인에 대한 화합물 세포내 활성 검증(NanoBRET)**

[1770]

[1771] 살아있는 세포에서 LRRK2 단백질과의 상호작용을 정량적으로 측정하기 위해 NanoBRET assay (Promega)를 수행하였다. 세포내에 NanoLuc 루시퍼라제 단백질에 융합된 LRRK2 표적 키나제를 형질 도입한 후에 형광 NanoBRET 키나제-리간드 추적자와의 경쟁적 치환에 의해 선택된 키나제 단백질과 시험 화합물의 결합 친화도를 NanoBRET™ 에너지로 측정하였다.

[1772] NanoLuc-LRRK2 융합 단백질을 발현하는 플라스미드를 이용하여 HEK 293 세포를 형질감염시킨 후, 96-well plate에 20,000 개 세포/well로 파종하고 37℃, 5% CO_2의 습한 인큐베이터에서 배양했다. 24시간 후 NanoBRET 추적자(0.0083 μM)로 처리하였다. 그 후 추적자와 경쟁 억제제로서 본 발명의 화합물을 증가하는 용량 (1 nM로부터 10 μM)으로 2시간 동안 처리하였다. 이어서, 3x의 기질 + 억제제 용액을 50 μl 첨가하였다. 그후, 플레이트를 NanoBRET 필터(공여자 방사 파장 450 nm 및 수용자 방사 파장 600 nm)가 장착된 바이오텍 시너지 NEO2 플레이트 판독기로 분석하였다. BRET 비율은 수용자 방사 파장에 대한 공여자 방사 파장의 비율로 계산되었고, BRET 비율에 1,000을 곱하여 밀리BRET 단위(mBU)로 표시한 값을 바탕으로 GraphPad Prism (ver. 9.0) 소프트웨어를 이용하여 본 발명의 화합물이 세포 내 야생형 LRRK2 단백질 및 G2019S 돌연변이 LRRK2 단백질과 추적자 간의 상호작용을 저해하는 정도를 도 1과 도 2에 나타내었다.

[1773] LRRK2 단백질과 추적자 간의 상호작용을 50% 저해하는 IC_{50}(nM)을 도출하여, 하기 표 4에 나타내었다.

[1774] IC_{50}(nM) 은 초기 스크리닝으로 1 point (10 μM) 또는 2 point (0.1, 10 μM 또는 1, 10 μM)에서 확인하고 reference 물질 대비 binding affinity가 유사하거나 활성이 동등 이상인 실험값들에 대하여 산출하였다.

[1775]

[1776] **[표 4]**

[1777]

화합물	NanoBRET IC_{50} (WT)	NanoBRET IC_{50} (G2019S)
NRX02067	500 nM	1500 nM
NRX02099	1.35 nM	0.55 nM
NRX02104	1061 nM	2301 nM
NRX02105	137 nM	8078 nM
NRX02106	2.33 nM	905.70 nM
NRX02107	27.98 nM	0.80 nM
NRX02147	325.40 nM	166.10 nM
NRX02148	174.50 nM	227.40 nM
NRX02150	114.10 nM	412.20 nM
NRX02153	139.80 nM	331.30 nM
NRX02154	94.23 nM	209.40 nM
NRX02156	277.80 nM	299.40 nM
NRX02157	305.70 nM	342.70 nM
NRX02160	325.40 nM	379 nM
NRX02161	182.70 nM	255.80 nM
NRX02165	6.39 nM	17.14 nM
NRX02166	98.91 nM	401.30 nM
NRX02169	3.08 nM	4.93 nM
NRX02170	0.93 nM	0.62 nM
NRX02173	2.34 nM	1.12 nM
NRX02174	2.22 nM	0.80 nM

[1778]

[1779] 상기 표 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물이 세포 내 야생형 LRRK2 단백질 및 G2019S 돌연변이 LRRK2 단백질의 활성을 우수하게 저해하는 것을 확인하였다.

[1780]

[1781] **[시험예 3]**

[1782] **LRRK2 키나제 도메인에 대한 화합물 세포내 활성 검증(AlphaLISA)**

[1783]

[1784] 본 발명의 화합물이 T-REx™ 293 LRRK2 wild type 및 G2019S 세포주와 LRRK2 wild type 및 G2019S가 과발현된 HEK293 세포주에서 LRRK2 단백질에 결합하여 인산화를 억제하는 수준을 정량적으로 평가하였다. Luminescent Oxygen Radical을 이용하는 Immunoassay 방법인 알파스크린 (AlphaScreen; Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay Screen)을 이용하여 진행하였다.

[1785] LRRK2 단백질을 상기 화합물(LRRK2 inhibitor)과의 반응에 대한 기질로 사용하였고, 기질의 인산기를 인식하여 반응할 수 있는 항체가 결합된 수용체 비드가 사용되었다.

[1786] LRRK2 기질과 결합할 수 있도록 스트렙타비딘(streptavidin)이 코팅된 공여체 비드가 사용되었다.

[1787] AlphaLISA® SureFire® Ultra™은 PerkinElmer에서 구매하였고, 정량 분석은 밝은 흰색의 384-well proxiplate (#6008280; Perkin Elmer)를 사용하여 하기의 과정을 통해 진행하였다.

[1788] T-REx™ 293 LRRK2 wild type 및 G2019S 세포를 96-well plate에 20,000 개 세포/well로 파종하고 37℃, 5% CO_2의 습한 인큐베이터에서 밤새 배양했다. 다음날 성장 배지를 제거하고 1 μg/ml의 Tetracycline을 포함한 100 μl의 신선한 DMEM 배지를 첨가했다. LRRK2 wild type 및 G2019S가 과발현된 HEK293 세포주도 같은 조건에서 실험하였지만, 1μg/ml의 Tetracycline을 포함한 100 μl의 신선한 DMEM을 첨가하지 않았다. 48시간 뒤 본 발명의 화합물의 증가하는 용량으로 처리하였다. 세포는 인큐베이터에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 세포들을 회수하여 용해시킨 후 10 μl 384-well plate로 옮겼다.

[1789] 5 μl의 바이오틴화 수용체 비드를 첨가한 후 1시간 동안 실온에 방치하였다. 상기 과정의 반응이 종료된 후, 5 μl의 공여체 비드를 첨가하여 1시간 동안 실온에 방치하였다. 공여체 비드가 빛에 굉장히 민감하므로 이 과정은 어두운 상태에서 진행하였다.

[1790] 모든 반응이 종료된 후, 화합물의 LRRK2 인산화 억제 효능은 Synergy NEO2 Multi-mode Plate Reader (BioTek)를 이용하여 AlphaScreen 신호 (Excitation 680 nm, Emission 615nm)를 검출-분석하였고, 얻어진 결과는 GraphPad Prism (Ver. 9.0)를 이용하여 도 3과 같이 nonlinear regression fitting하였으며, IC_{50}값을 도출하여 하기 표 5에 나타내었다.

[1791]

[1792] **[표 5]**

[1793]

화합물	AlphaLISA IC_{50} (WT)	AlphaLISA IC_{50} (G2019S)
NRX02004	6189 nM	269 nM
NRX02053	17703 nM	2331 nM
NRX02067	40.26 nM	14.52 nM
NRX02076	251.20 nM	168.80 nM
NRX02077	67.73 nM	88.11 nM
NRX02097	1.92 nM	35.67 nM
NRX02099	0.76 nM	1.30 nM
NRX02104	71.49 nM	13.99 nM
NRX02105	706 nM	74.61 nM
NRX02106	0.26 nM	0.05 nM
NRX02107	1.79 nM	5.04 nM
NRX02108	590.30 nM	1707 nM
NRX02109	121.70 nM	> 10000 nM
NRX02111	256.60 nM	> 10000 nM
NRX02147	183 nM	276.90 nM
NRX02148	410.70 nM	690.30 nM
NRX02150	319.30 nM	548.90 nM
NRX02153	201.40 nM	102.10 nM
NRX02154	172.80 nM	568.90 nM
NRX02156	309.30 nM	999.40 nM
NRX02157	353.40 nM	966.20 nM
NRX02161	244.10 nM	679.10 nM
NRX02165	19.91 nM	30.86 nM
NRX02166	672.80 nM	254.90 nM
NRX02169	5.87 nM	11.95 nM
NRX02170	2.66E-07 nM	19.04 nM
NRX02172	11410 nM	10290 nM
NRX02173	2.08E-08 nM	42.33 nM
NRX02174	11610 nM	12.34 nM
NRX02175	2450 nM	922.40 nM
NRX02176	3.24E-06 nM	0.80 nM

[1794] 상기 표 5에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물이 세포 내 야생형 LRRK2 단백질 및 G2019S 돌연변이 LRRK2 단백질에 결합하여 인산화를 우수하게 억제함을 확인하였다.

[1795]

[1796] **[시험예 4]**

[1797] **LRRK2 키나제 도메인에 대한 화합물 세포내 활성 검증(Western Blot)**

[1798]

[1799] T-REx™ 293 LRRK2 wild type 세포를 96-well plate에 20,000 개 세포/well로 파종하고 37℃, 5% CO_2의 습한 인큐베이터에서 밤새 배양하였다. 다음날 성장 배지를 제거하고 1 μg/ml의 tetracycline을 포함한 100 μl의 신선한 DMEM 배지를 첨가하였다. 48시간 뒤 본 발명의 화합물을 100 μl 처리하였다. (최종농도 0.1 μM과

10 μM) 세포는 인큐베이터에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 세포들을 회수하여 용해시킨 후 동일한 양의 단백질(20 μg)을 8 - 12% SDS PAGE를 수행하여 단백질 크기별로 분리시켰다. 그 후 PVDF 멤브레인으로 이동시킨 후 1시간 동안 10% SKIM MILK로 블로킹 시켜주었다. 1차 항체 [p-LRRK2, ab133450, Abcam, LRRK2, ab133474, Abcam, p-Rab10, ab230261, Abcam, Rab10, ab237703, Abcam]를 5% BSA 용액에 1:1,000의 비율로 희석시켜 16시간동안 4℃에서 반응시켰다. 멤브레인을 Tris-buffered saline (TBS) buffer containing 0.1% Tween 20, (TBS-T) 로 워싱했다. 세 차례 반복하였다. Horseradish peroxidase 표지된 이차 항체로 멤브레인을 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후, 워싱을 반복했다. ECL kit (1705062, Bio-rad)를 사용하였다. 도 4와 같이 시각화하였다.

[1800] 도 4에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 비교군인 GNE-0877(DNL-201) 및 PF-06447475와 비교하면 용량 의존적으로 LRRK2의 인산화 및 LRRK2의 기질인 Rab10 단백질의 인산화를 더욱 잘 억제하는 것을 확인하였다.

[1801]

[1802] **[시험예 5]**

[1803] **LRRK2 키나제 도메인에 대한 화합물 세포 독성 확인(Cell viability assay)**

[1804]

[1805] 화합물의 세포 독성을 확인하기 위하여, T-Rex™ 293 LRRK2 wild type 세포를 96-well plate에 20,000 개 세포/well로 파종하고 37℃, 5% CO_2의 습한 인큐베이터에서 밤새 배양하였다. 다음날 성장 배지를 제거하고 1 μg/ml의 tetracycline을 포함한 100 μl의 신선한 DMEM 배지를 첨가했다. 24시간 뒤 본 발명의 화합물을 각기 다른 농도(1 nM로부터 10 μM)로 처리하였다. 24hr 뒤 100 μl의 CellTiter-Glo (G9241, Promega)를 처리한 후 Synergy NEO2 Multi-mode Plate Reader (BioTek)를 이용하여 발광(luminescence) 값을 측정하였다. 얻어진 결과는 GraphPad Prism (Ver. 9.0)를 이용하여 % 생존률을 도출하였다.

[1806] 도 5에 나타난 바와 같이, 본 발명의 LRRK2 억제제는 세포 생존을 저해하지 않은 것을 확인하였다. LRRK2의 발현이 적은 cell line인 U2OS에서도 같은 결과를 확인하였다.

[1807]

[1808] **[시험예 6]**

[1809] **A2AR GPCR(G-protein coupled receptor) 단백질에 대한 길항제(antagonist) 결합 확인 (Cell viability assay)**

[1810]

[1811] 화합물의 Adenosine A2A 수용체(A2AR)에 대한 길항제 결합 확인을 위하여, Eurofins(https:/www.eurofinsdiscovery.com/)에 3종의 실험을 의뢰하여 결합여부에 대한 결과를 하기 표 6과 같이 확보하였다.

[1812]

[1813] **[표 6]**

[1814]

화합물	*in vitro* pharmacology : binding assays	*in vitro* pharmacology: Adenosine Binding Assays	gpcrSCAN
NRX02067	84.2 % inhibition	1.1E-07 M (IC_{50})	Agonist (max response) : 0 Antagonist (max response) : 29.751

[1815] 서비스명 *in vitro* pharmacology : binding assay 실험에서는 화합물은 1.0E-06 M 농도로 테스트되었다. 방사선 동위원소로 알려진 리간드와 경쟁적인 결합에 대한 여부를 측정하였으며, 화합물 결합은 각 타겟에 특이적인 리간드의 결합에 대한 % 저해로 계산되었다. 서비스명 *in vitro* pharmacology: Adenosine Binding Assays에서는 방사선 동위원소를 이용하여 IC_{50}을 확인하기 위하여 여러 농도의 화합물에 대하여 결합 여부가 측정되었다. 서비스명 gpcrSCAN에서는 2차 메신저 신호 전달을 통한 GPCR 활성을 실시간으로 모니터링하는 시험법으로 화합물이 작용제(agonist) 또는 길항제(antagonist)로 결합하는 여부를 확인하였다.

[1816] 표 6에 나타난 바와 같이 본 발명의 신규한 LRRK2 억제제는 A2AR GPCR에 대하여 길항제(antagonist)로 결합하는 것을 확인하였다.

[1817]

[1818] **[시험예 7]**

[1819] **구조이성질체의 키아나제 유형 I 저해와 유형 II 저해 작용에 대한 분자 계산 분석(molecular calculations analysis)**

[1820]

[1821] 단백질 모델 구축(Protein model building)을 위하여 LRRK2단백질의 3차원 구조는 단백질 데이터 뱅크(PDB, Protein Data Bank)에 보고된 8FO7 및 8U8A의 저온 전자 현미경(cryo-EM) 해상 구조로부터 생성되었다. 두 개의 단백질 차원 구조를 템플릿으로 사용되었으며, 해당 단백질의 전체 FASTA 서열을 사용하여 3차원 구조 중 누락된 루프 영역이 모델링되었다. 상동성 모사법(homology modeling)을 활용하여 타겟-템플릿 정렬을 기반으로 정확한 단백질 3차원 구조 모델이 구축되었다. 그 결과로 생성된 단백질 3차원 구조 모델은 템플릿과 이와 결합하는 화합물의 좌표가 반영되었으며, 추가적인 단백질 잔기(residue)의 삽입 및 삭제와 조각 라이브러리(fragment library)를 사용한 모델링을 반복하여 최적의 단백질 3차원 구조가 확보되었다. 또한, 정확성을 보장하기 위해 측쇄(side chains)를 재구성하는 과정이 반복되었다.

[1822] 분자 도킹(Molecular docking) 계산을 위하여 초기 단백질-리간드 구조는 Schrodinger의 Glide 도킹 소프트웨어를 사용하여 생성되었다. 도킹 그리드는 두 단백질 내 결합하고 있는 화합물이 차지한 공간과 각 차원에서 10Å 버퍼 존이 포함되었다. 원자 전하는 0.8 배율로 조정되었으며, 임계값 0.15 이하의 전하는 차

단되었다. 도킹 설정은 추가 정밀 설정(extra precision)이 사용되었으며, 공액된 파이 결합(conjugated ð-bonds)의 평면성이 강제되고 수소 결합(hydrogen bond) 상호작용이 고려되었다. 최종 도킹 점수에는 변형 보정 항(strain correction term)이 포함되었으며, 추가적인 구조 제한 정보(constraints) 없이 단백질과 화합물 사이의 분자 도킹이 반복 수행되었다.

[1823] 분자 동역학 모의실험(Molecular dynamics simulations)은 단백질 기하학(geometry)과 상호작용 정보가 포함된 매개변수를 사용하였으며, 분석을 위한 단백질의 부위와 다른 지역에 존재하는 GTP 리간드는 제외되었다. 시스템과 매개변수를 구축한 후, 단백질과 리간드를 TIP3P 물로 용매화하여 10 Å 패딩이 있는 입방체 상자에 넣고, 전하를 보정하기 위해 반대 이온으로 시스템이 평형화되었다. 이후 20,000 사이클(20 ps)의 공액 기울기(conjugate gradient) 알고리즘을 사용한 기하학 최적화가 수행되었다. 이후 Particle Mesh Ewald (PME) 방법을 사용하여 주기적 경계 조건 하에서 일정 온도와 부피(NVT 앙상블) 조건으로 80 ps 동안 구속 없는 평형화가 수행되었으며, PME 컷오프 거리는 10 Å였다. 또한, 20 ns 동안 구속 없는 NPT 앙상블에서의 시뮬레이션, 강체 TIP3P 물 모델이 사용되었다. 모든 분자 동역학 시뮬레이션은 입자 메시 Ewald 그리드 간격 1.0을 사용한 SHAKE 알고리즘으로 수행되었다. 온도와 압력은 랑주뱅(Lansgevin) 동역학 매개변수와 수정된(modified) Nose-Hoover 방법으로 제어되었다. 모든 시뮬레이션은 300 K 및 1 bar에서 수행되었다. 20 ns 실행 내에 합리적인 평균 제곱근 편차(RMSD) 수렴이 관찰되지 않은 경우, 추가 50 ns 실행이 수행되었다. 물 속에서 자유 리간드의 경우, 표준 20 ns 시뮬레이션 대신 5 ns의 NPT 시뮬레이션이 수행되었다. 시뮬레이션 궤적에서 리간드와 주변 환경 간의 쌍 상호작용 에너지가 추출되었다. 평균 반데르발스(vdW) 및 전기적 상호작용 에너지는 선형 상호작용 에너지 형식(linear interaction energy formalism)을 사용하여 근사 기브스 리간드 결합 에너지가 도출되었다. 근사 기브스 에너지(approximate Gibbs energy)의 경우, 전기적 상호작용 에너지 스케일링 계수 β는 0.43으로 설정되었다. 시뮬레이션 궤적의 후 분석은 MDAnalysis 패키지를 사용하여 수행되었다.

[1824]

$$\Delta G_{bind} = \alpha\left(\overline{E}^{vdW}_{bound} - \overline{E}^{vdW}_{free}\right) + \beta\left(\overline{E}^{ele}_{bound} - \overline{E}^{elec}_{free}\right) \quad Eq.1$$

$$\overline{E} - Average\ Energy$$

[1825] 분자 도킹과 분자동력한 모의실험 계산 결과를 바탕으로, 두 리간드가 LRRK2 단백질(PDB ID: 8U8A)의 결합 포켓에 들어갈 가능성이 높을 것으로 예측되었다. NRX02104와 NRX02105가 모두 결합 포켓에 들어갈 때, 결합 친화도는 각각 -13.79 kcal/mol 및 -12.63 kcal/mol로 계산되었다. 반면, 순수 구조이성질체 조건에

서는 두 NRX02104 또는 두 NRX02105 리간드가 단백질에 결합하여 각각 -12.63 및 -10.94 kcal/mol의 친화도를 나타냈다.

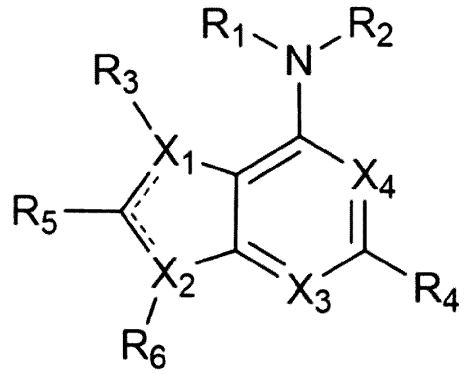
[1826] 다양한 리간드 결합 조건에서 분자 도킹과, 분자동력학 모의실험이 수행되었다 구체적으로, 단일 리간드가 결합 포켓을 차지하는 경우와 구조이성질체 순수 또는 라세믹 조건을 나타내는 두 개의 리간드가 결합 포켓에 있는 경우로 분석되었다. 그 후, 선형 상호작용 에너지 근사법을 사용하여 기브스 자유 에너지 프로파일이 구성되었다. 결과는 NRX02104가 선호하는 사이트에 결합하여 -8.66 kcal/mol의 자유 에너지를 방출할 것임이 예측되었다. 접촉 프로필에서 나타난 바와 같이, 이 사이트에서의 결합은 Lys1906 잔기와의 수소결합 상호작용 및 Phe1890 잔기와의 소수성 상호작용에 의해 주로 결정되는 것으로 확인되었다. 그 후, 또 다른 NRX02104가 인접한 빈 공간에 결합하여 추가로 -4.07 kcal/mol을 방출하여 시스템을 초기 조건에서 -12.73 kcal/mol로 가져가는 도 6의 상태 A가 되었다. 그러나 NRX02105의 결합이 NRX02104보다 인접한 빈 공간에서 더 강하며, 전자는 시스템을 초기 조건에서 -13.79 kcal/mol로 이동시키며, 이는 도 6의 상태 B와 같이 예측되었다. 따라서 평형은 이 구조에서 두 리간드가 단백질에 결합하는 형태인, 더 구체적으로는 상태 B에 의해 지배될 가능성이 클 것으로 예측되었다. 반면, NRX02104 순수 구조이성질체 조건에서는 평형이 도 6의 상태 A와 같은 형태가 될 것으로 예측되었다. 마찬가지로, NRX02105 순수 구조이성질체 조건에서는 -10.94 kcal/mol의 에너지 값으로 도 6의 상태 C가 될 것으로 예측되었다. 마지막으로, 라세믹 조건에서는 도 6의 상태 D와 같은 일부 형태가 나타날 수 있으며, 기브스 에너지는 B에 비해 1 kcal/mol 이상 클 것으로 예측되었다.

[1827] 이러한 계산 결과는 NRX02104와 NRX02105의 라세믹 혼합물이 개별 구조이성질체 형태보다 단백질에 대해 더 높은 친화성을 나타내는 실험적인 데이터와 일치하였다. 또한, 라세믹 혼합물이 개별 구조이성질체 보다 유형 I 뿐만 아니라 유형 II 키나아제 저해제로 작용할 가능성이 높을 것으로 예측되었다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

·····는 각각 독립적으로 존재하지 않거나 또는 단일 결합이고,

X_1 내지 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 알킬, -O-알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -알킬-시클로알킬, -알킬-헤테로시클로알킬, -알킬-아릴 또는 -알킬-헤테로아릴이거나,

R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 헤테로시클로알킬이고,

R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, 알킬, -알킬-O-알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

R_4는 수소, 할로, 시아노, $-NH_2$, -알킬, -알킬-O-알킬, -O-알킬, $-N(R_{4A})(R_{4B})$, $-N(R_{4D})C(=O)(R_{4C})$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

R_{4A} 내지 R_{4D}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴, 아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고,

R_5는 수소, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

R_6는 존재하지 않거나, 수소, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, NH_2, 시아노, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알키닐-알킬, -O-알킬, -알킬-CN, -알킬-OH, -알킬-O-알킬, -알킬-NH_2, -알킬-N(알킬)(알킬), -알킬-시클로알킬, NH_2, -N(알킬)(알킬), $-C(=O)-NH_2$, -C(=O)-헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이

상으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있음.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

X_1 내지 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C_{1-6}알킬-헤테로시클로알킬, -C_{1-6}알킬-아릴 또는 -C_{1-6}알킬-헤테로아릴이거나,

R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 헤테로시클로알킬이고,

R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

R_4는 수소, 할로, 시아노, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), -N(R_{4D})C(=O)(R_{4C}), 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

R_{4A} 내지 R_{4D}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴, 아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고,

R_5는 수소, 시아노, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

R_6는 존재하지 않거나, 수소, 시아노, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, NH_2, 시아노, 시클로알킬, 할로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 여기서 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있는 것인, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

X_1 내지 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-헤테로시클로알킬이거나, 여기서 헤테로시클로알킬은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고,

R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은 할로, NH_2, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있고, 상기 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 여기서 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 시아노, -C_{1-6}알킬 및 헤테로시클로알킬로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,

R_{4A} 내지 R_{4C}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_5는 수소, 시아노, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것인, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

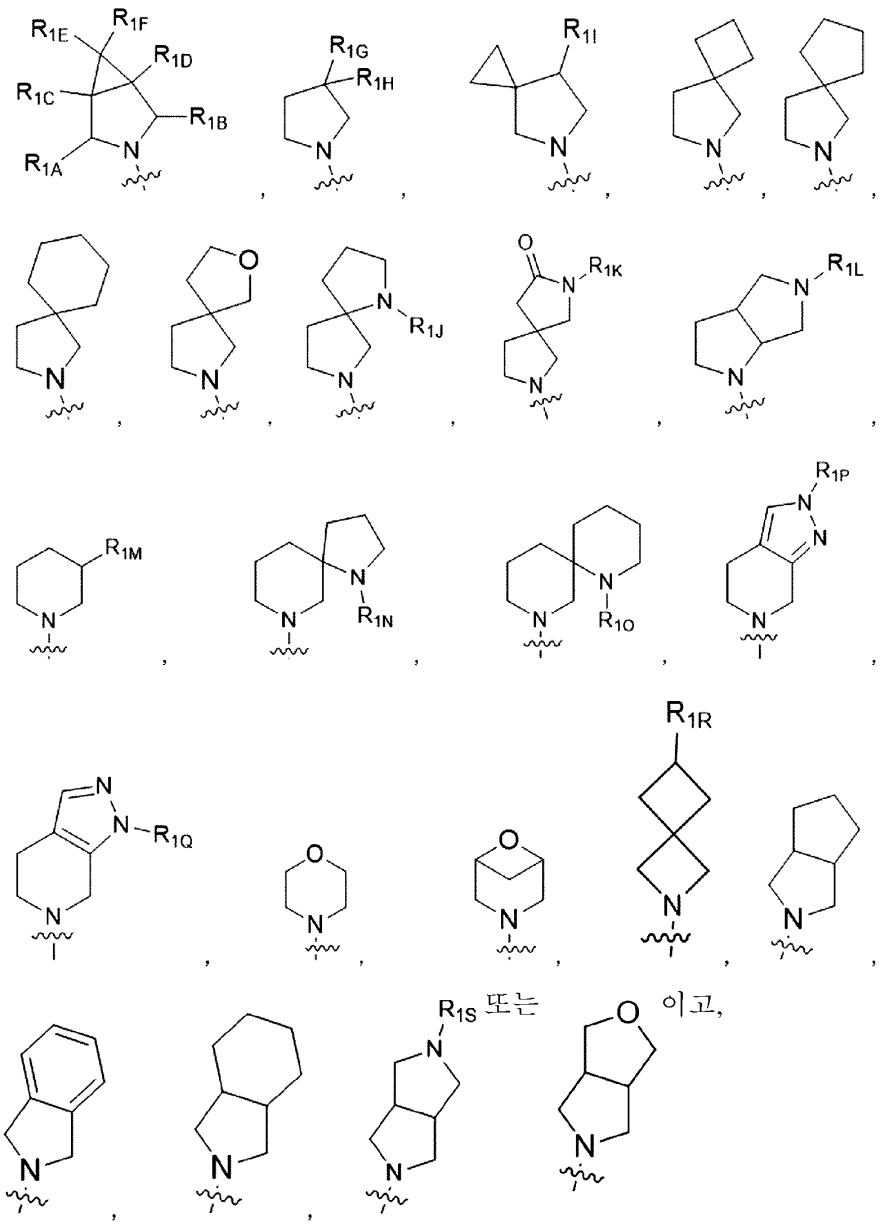
[청구항 4] 제1항에 있어서,

X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

X_2 및 X_3는 N이고,

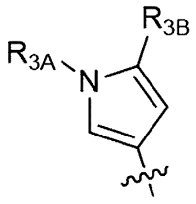
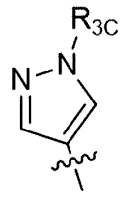
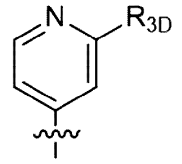
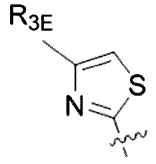
R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-헤테로시클로알킬이거나, 여기서 헤테로시클로알킬은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

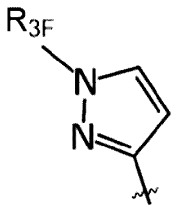
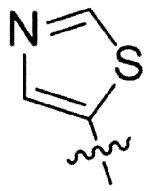
R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은



R_{1A} 내지 R_{1S}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬는 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴,

또는 

이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_{3A} 내지 R_{3F}는 각각 독립적으로 수소, 시아노, -C_{1-6}알킬 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,

R_{4A} 내지 R_{4C}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_5는 수소, 시아노, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것인, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

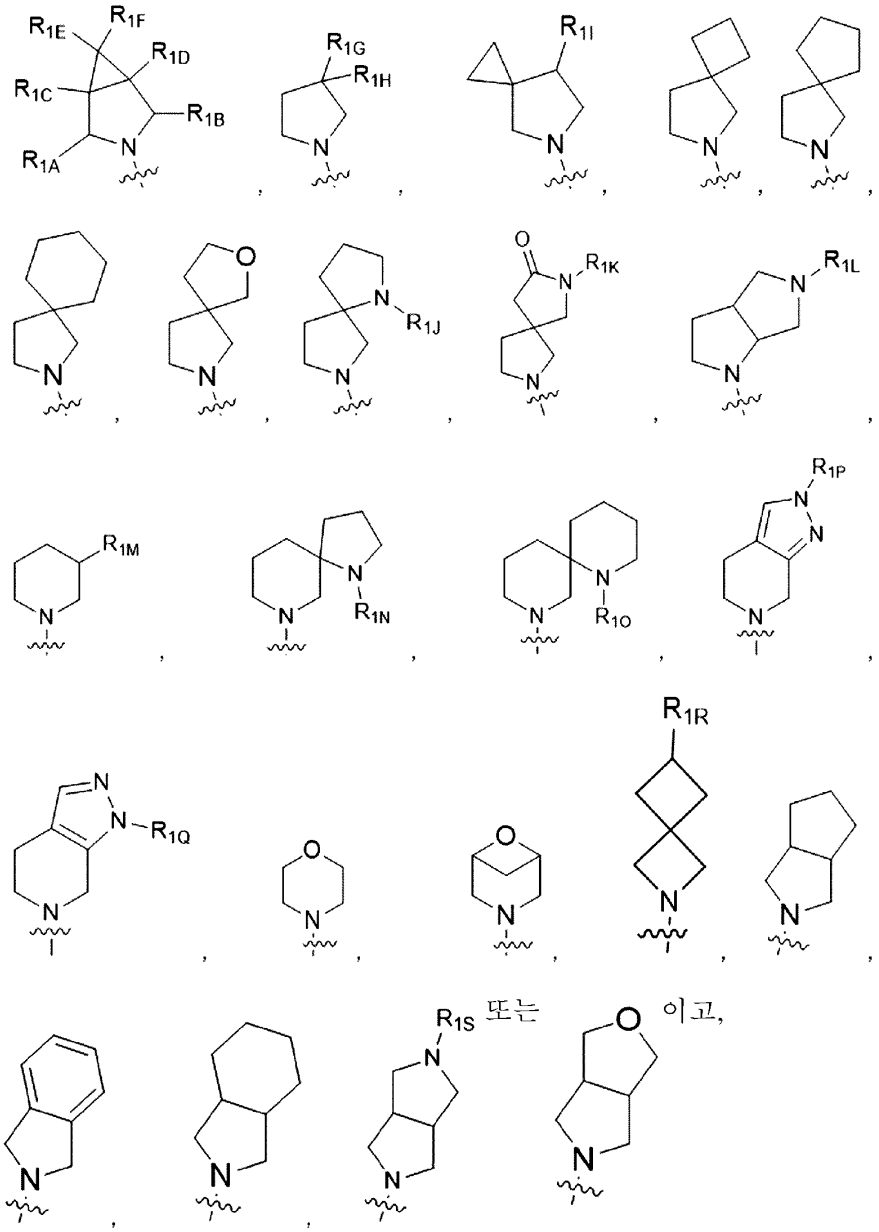
[청구항 5] 제1항에 있어서,

X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

X_2 및 X_3는 N이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-헤테로시클로알킬이거나, 여기서 헤테로시클로알킬은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

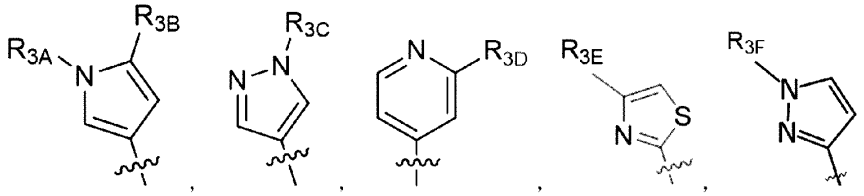
R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은



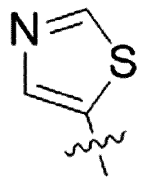
R_{1A} 및 R_{1B}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬-OH이고,
R_{1C} 및 R_{1D}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_{1E} 및 R_{1F}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_{1G} 및 R_{1H}은 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬이고, -C_{1-6}알킬-NH_2, 또는 -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬)이고,
R_{1I} 내지 R_{1L}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2 또는 -C_{1-6}알킬이고
R_{1M}은 수소, -C(=O)-NH_2, 또는 -C(=O)-헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_{1N} 내지 R_{1S}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴,

또



는 이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될



수 있고,
R_{3A} 내지 R_{3C}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_{3D}는수소, -C_{1-6}알킬 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,
R_{3E} 및 R_{3F}은 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,
R_{4A} 및 R_{4B}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 헤테로아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_{4C}는 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_5는 수소, 시아노, 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것인, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

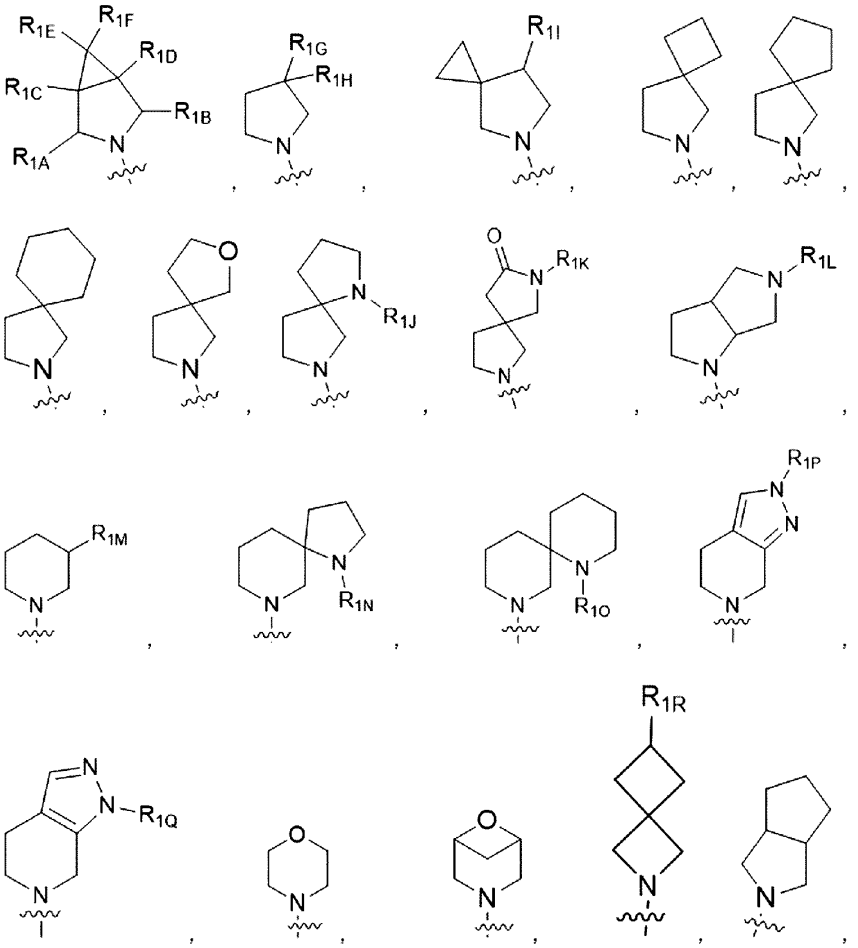
[청구항 6] 제1항에 있어서,

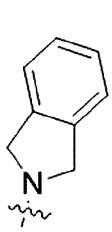
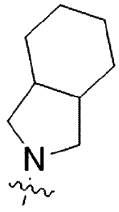
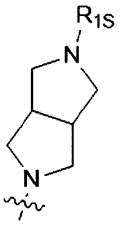
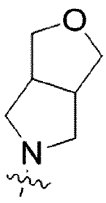
X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

X_2 및 X_3는 N이고,

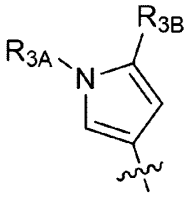
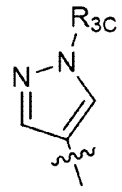
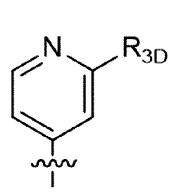
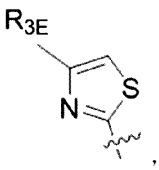
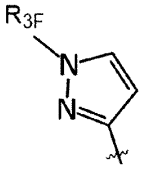
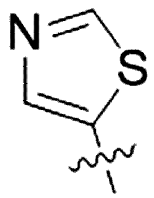
R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-피페리딘이거나, 여기서 피페리딘은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은




,

,

또는

이고,

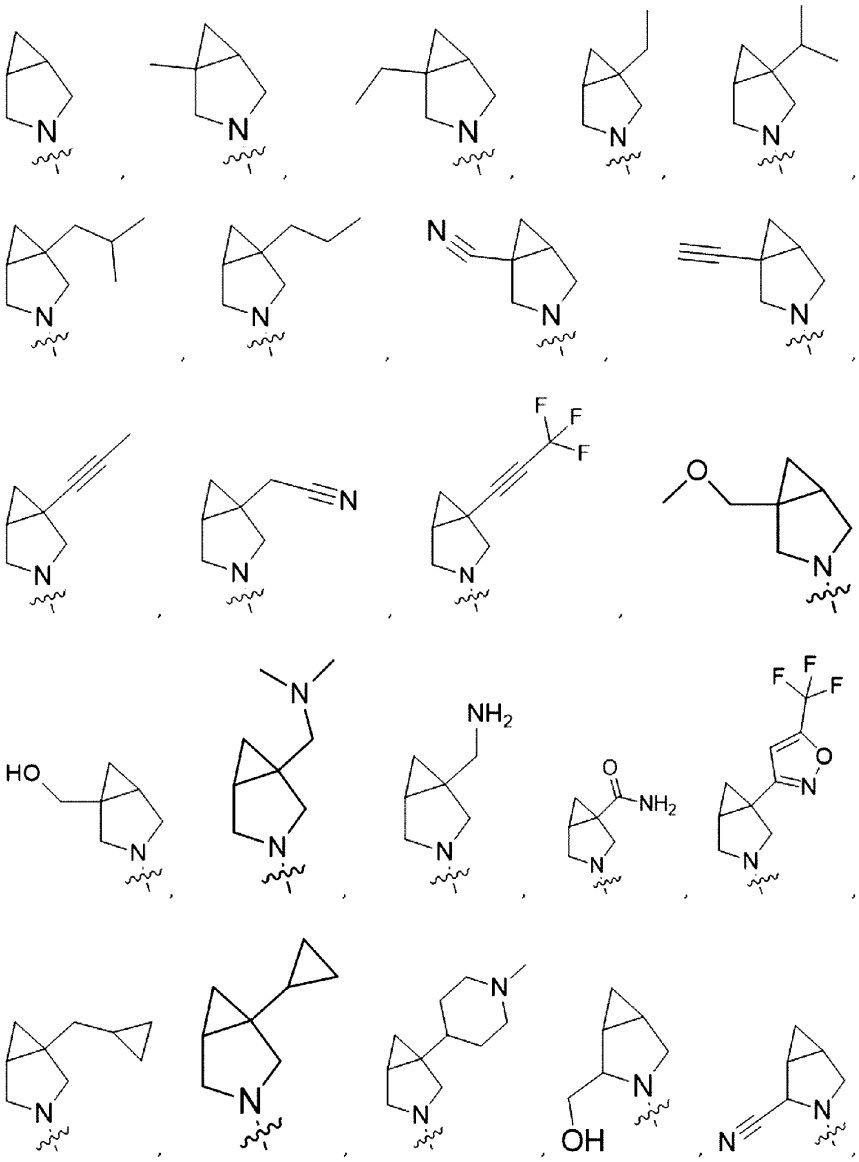
R_{1A} 및 R_{1B}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬-OH이고,
R_{1C} 및 R_{1D}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, 피페리딘 또는 이속사졸이고, 여기서 상기 피페리딘 또는 이속사졸은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_{1E} 및 R_{1F}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_{1G} 및 R_{1H}은 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬이고, -C_{1-6}알킬-NH_2, 또는 -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬)이고,
R_{1I} 내지 R_{1L}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2 또는 -C_{1-6}알킬이고
R_{1M}은 수소, -C(=O)-NH_2, 또는 -C(=O)-피리딘이고, 여기서 상기 피리딘은 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_{1N} 내지 R_{1S}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴,

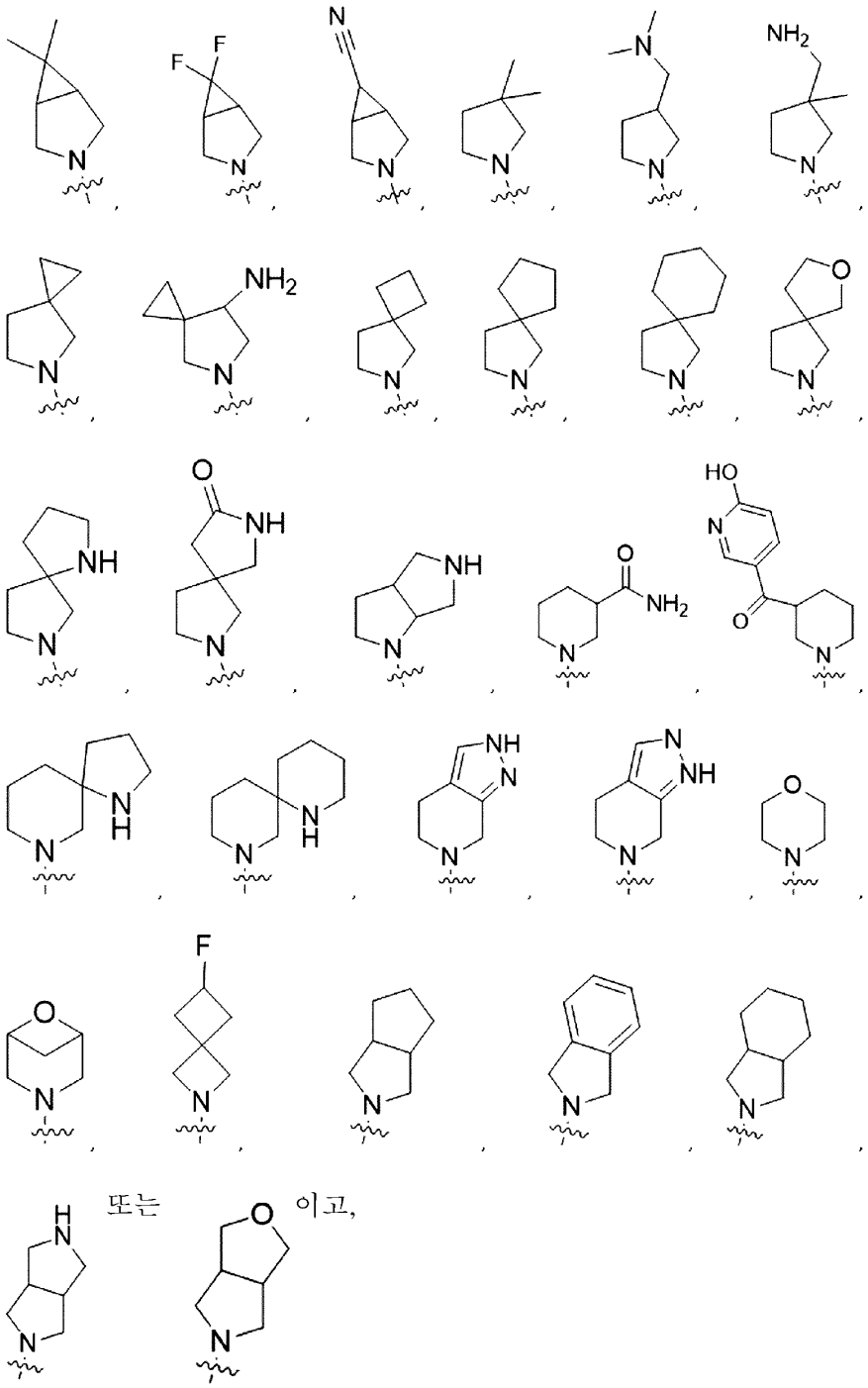
또는

,

,

,

,

,
는

이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_{3A} 내지 R_{3C}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_{3D}는수소, -C_{1-6}알킬 또는 모르폴린이고, 여기서 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

R_{3E} 및 R_{3F}은 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,
R_{4A} 및 R_{4B}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 피라졸 또는 -아릴-C(=O)-모르폴린이고, 여기서 아릴은 -O-C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 피라졸은 할로, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_{4C}는 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-피리딘, 피라졸 또는 퓨란이고, 여기서 상기 피리딘, 피라졸 또는 퓨란은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_5는 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것인, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,
X_2 및 X_3는 N이고,
R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-피페리딘이거나, 여기서 피페리딘은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은

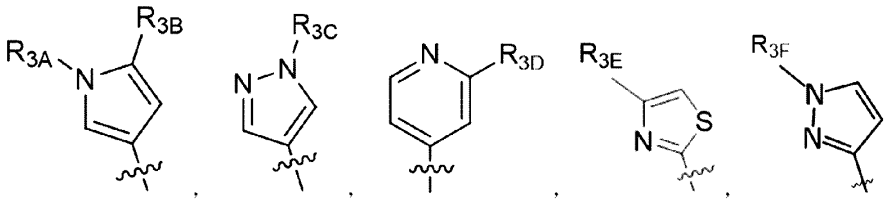




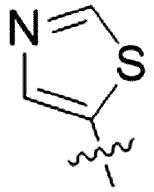
또는 이고,

R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴,

또



는 이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될



수 있고,

R_{3A} 내지 R_{3C}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

R_{3D}는수소, -C_{1-6}알킬 또는 모르폴린이고, 여기서 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,

R_{3E} 및 R_{3F}은 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,

R_{4A} 및 R_{4B}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 피라졸 또는 -아릴-C(=O)-모르폴린이고, 여기서 아릴은 -O-C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 피라졸은 할로, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_{4C}는 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-피리딘, 피라졸 또는 퓨란이고, 여기서 상기 피리딘, 피라졸 또는 퓨란은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_5는 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것인, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 8] 제1항에 있어서,

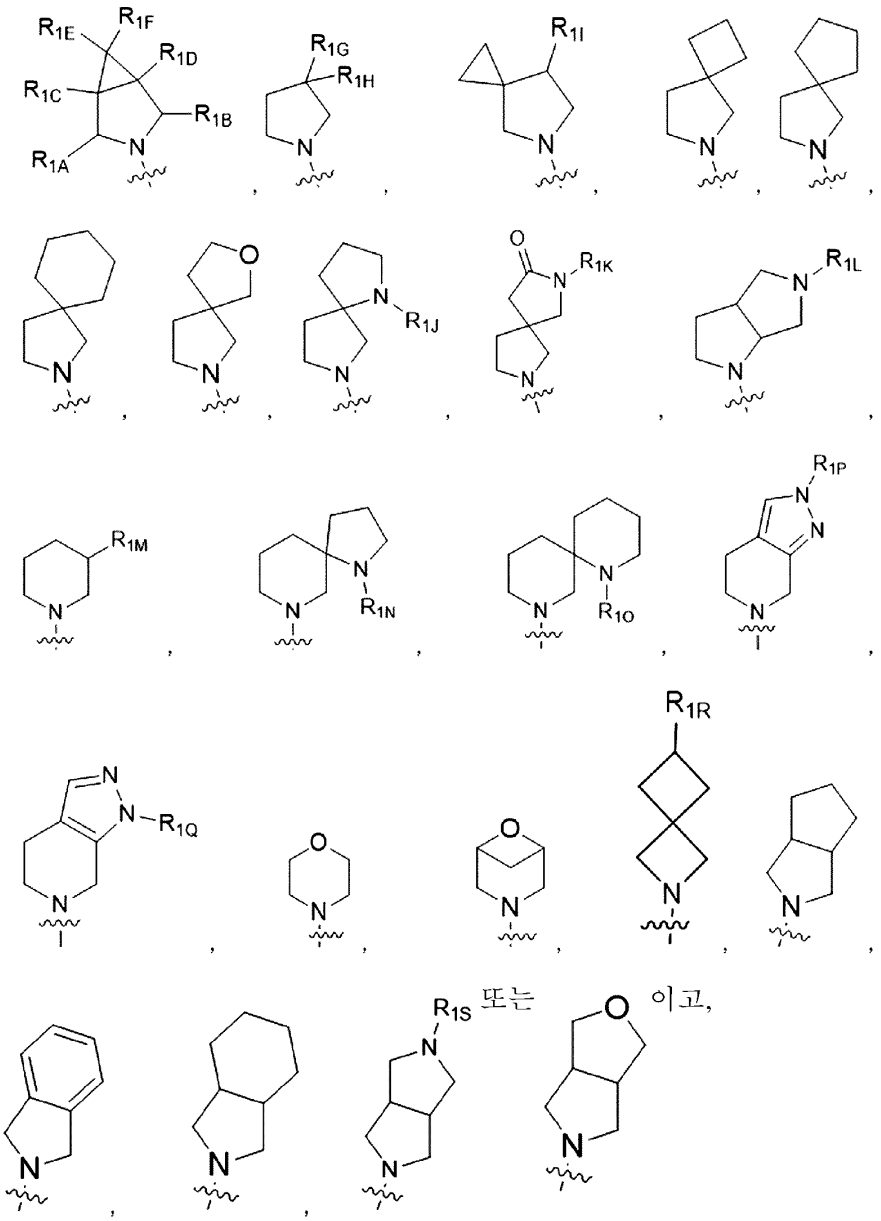
X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

X_2 및 X_3는 N이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-피페리딘이거나, 여기서 피페리딘은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시

클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은



R_{1A} 및 R_{1B}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬-OH이고,

R_{1C} 및 R_{1D}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, 피페리딘 또는 이속사졸이고, 여기서 상기 피

페리딘 또는 이속사졸은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_{1E} 및 R_{1F}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,

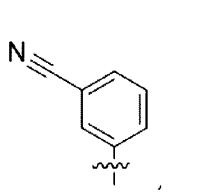
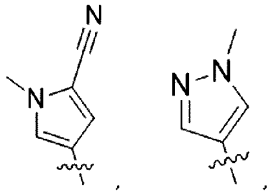
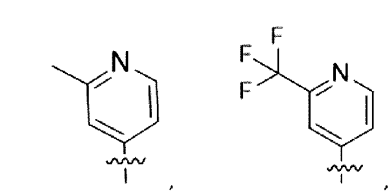
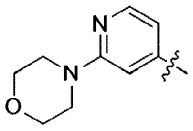
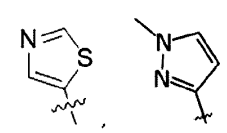
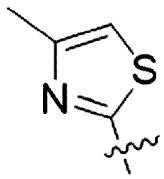
R_{1G} 및 R_{1H}은 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬이고, -C_{1-6}알킬-NH_2, 또는 -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬)이고,

R_{1I} 내지 R_{1L}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2 또는 -C_{1-6}알킬이고

R_{1M}은 수소, -C(=O)-NH_2, 또는 -C(=O)-피리딘이고, 여기서 상기 피리딘은 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_{1N} 내지 R_{1S}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 -C_{1-6}알킬이고,

R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬,

또는 이고, R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, -N(R_{4A})(R_{4B}), 또는 -NHC(=O)(R_{4C})이고,

R_{4A} 및 R_{4B}는 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬, 피라졸 또는 -아릴-C(=O)-모르폴린이고, 여기서 아릴은 -O-C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 피라졸은 할로, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, 또는 -C_{1-6}알킬-OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_{4C}는 수소, -C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-피리딘, 피라졸 또는 퓨란이고, 여기서 상기 피리딘, 피라졸 또는 퓨란은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R_5는 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것인, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

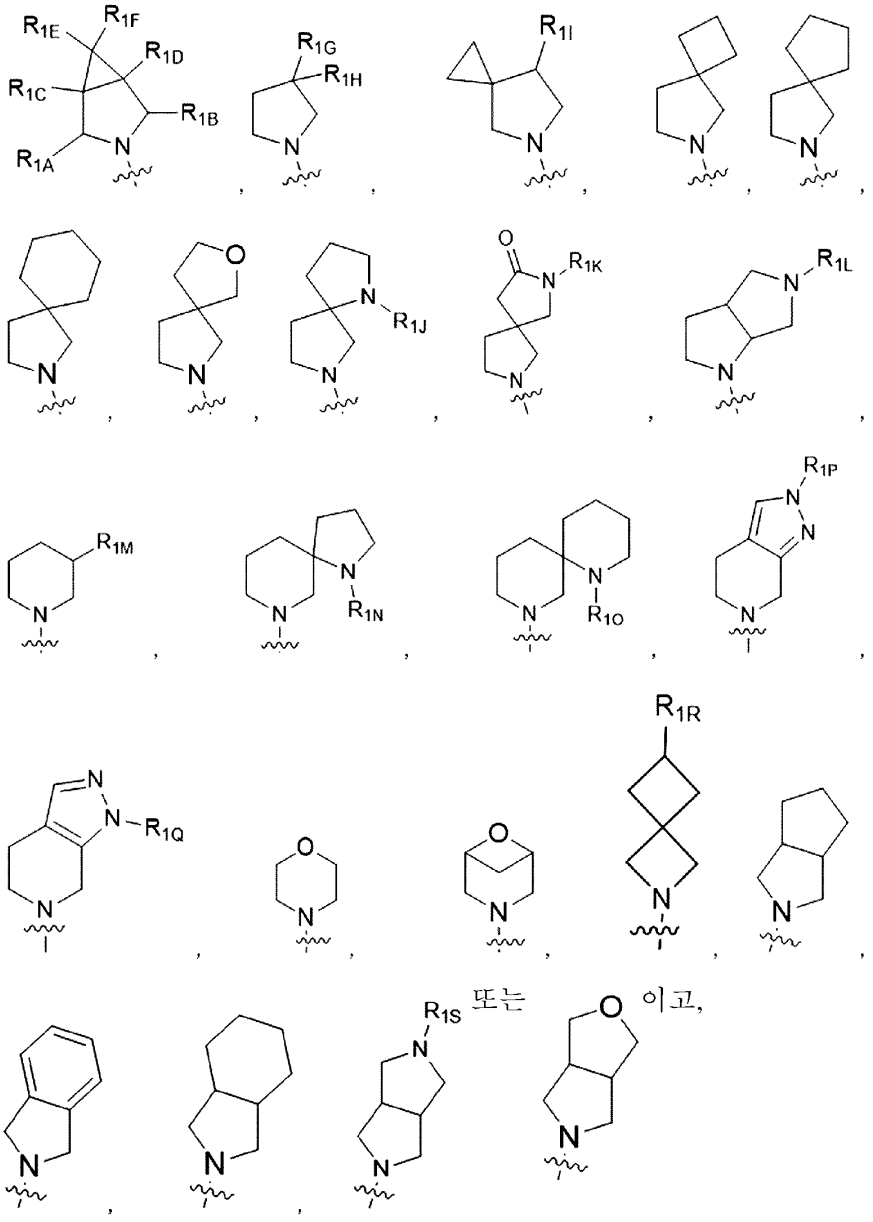
[청구항 9] 제1항에 있어서,

X_1 및 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

X_2 및 X_3는 N이고,

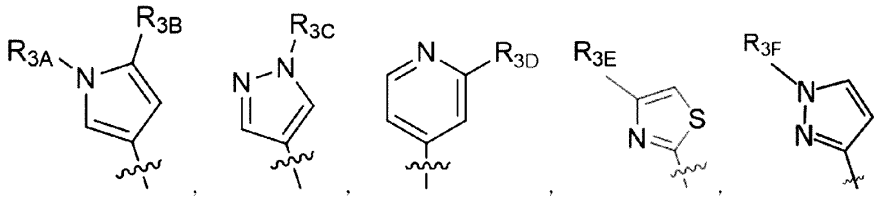
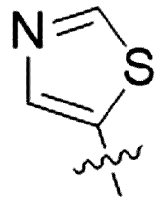
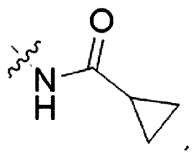
R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬-피페리딘이거나, 여기서 피페리딘은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고,

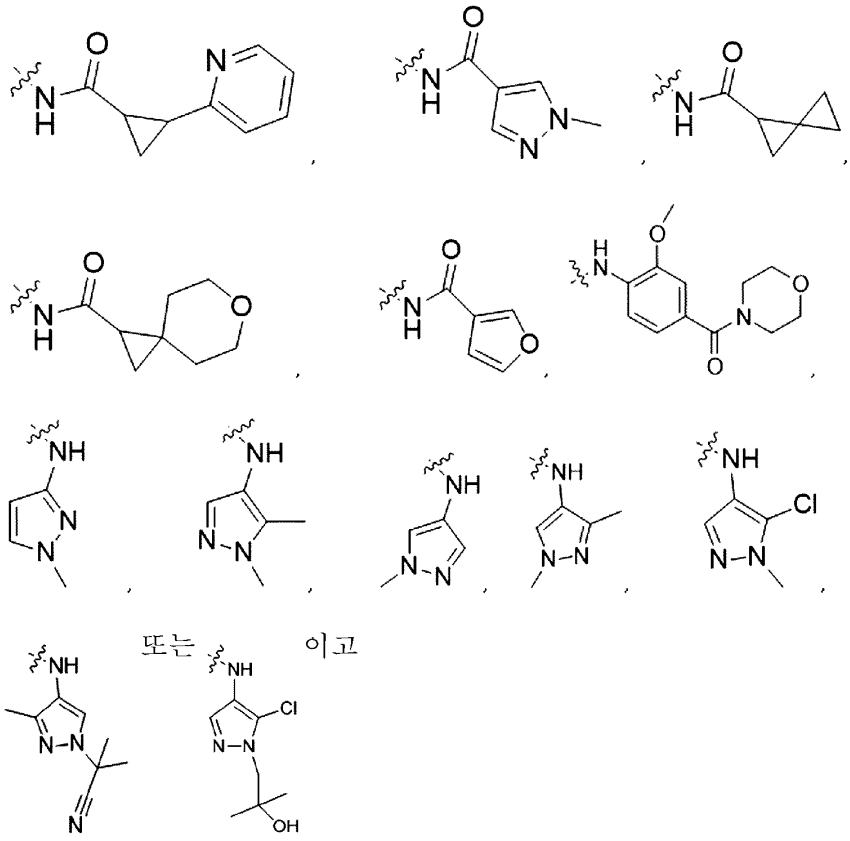
R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬이고, R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 3원 내지 10원의 헤테로모노시클로알킬 또는 3원 내지 10원의 스피로 또는 융합 헤테로바이시클로알킬은



이고,

R_{1A} 및 R_{1B}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬-OH이고,
R_{1C} 및 R_{1D}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 시클로알킬, -C_{1-6}알킬, -C_{2-6}알케닐, -C_{2-6}알키닐, -C_{2-6}알키닐-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-CN, -C_{1-6}알킬-OH, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-NH_2, -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬), -C_{1-6}알킬-시클로알킬, -C(=O)-NH_2, 피페리딘 또는 이속사졸이고, 여기서 상기 피페리딘 또는 이속사졸은 -C_{1-6}알킬로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 -C_{1-6}알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_{1E} 및 R_{1F}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_{1G} 및 R_{1H}은 각각 독립적으로 수소, -C_{1-6}알킬이고, -C_{1-6}알킬-NH_2, 또는 -C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)(C_{1-6}알킬)이고,
R_{1I} 내지 R_{1L}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NH_2 또는 -C_{1-6}알킬이고
R_{1M}은 수소, -C(=O)-NH_2, 또는 -C(=O)-피리딘이고, 여기서 상기 피리딘은 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_{1N} 내지 R_{1S}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, -C_{1-6}알킬, -C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬, 아릴,

또는 , , , , , 이고, 여기서 상기 아릴은 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있고,
R_{3A} 내지 R_{3C}은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_{3D}는수소, -C_{1-6}알킬 또는 모르폴린이고, 여기서 -C_{1-6}알킬는 할로로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고,
R_{3E} 및 R_{3F}은 각각 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,
R_4는 수소, 할로, -NH_2, -C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}알킬, ,

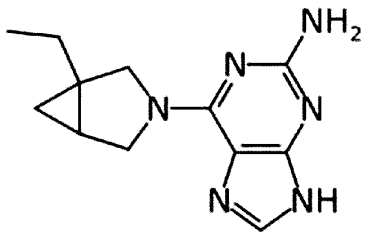
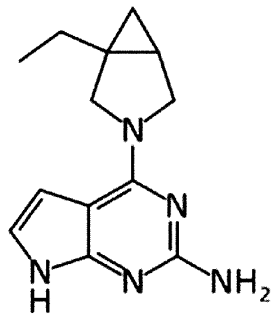


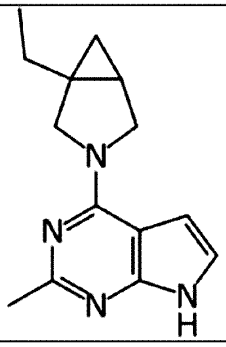
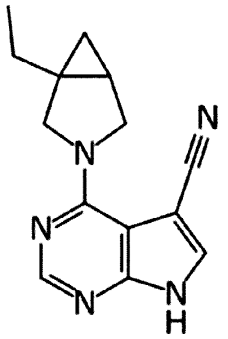
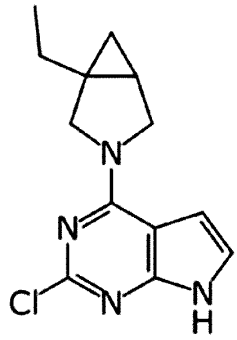
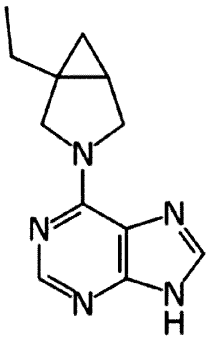
또는 이고

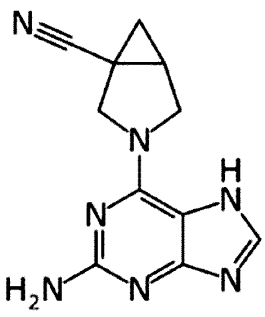
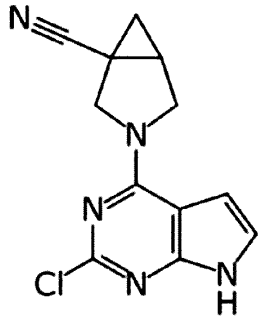
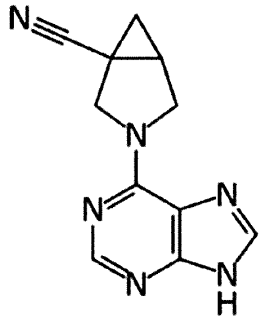
R_5는 수소 또는 -C_{1-6}알킬이고,

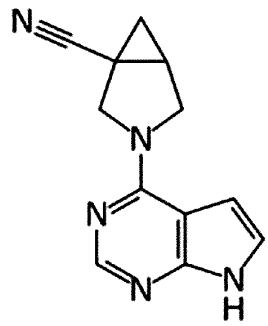
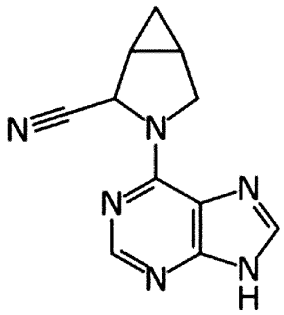
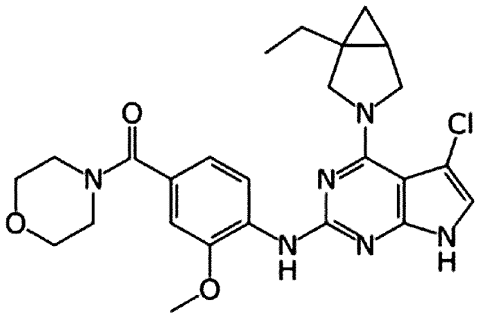
R_6는 존재하지 않거나, 수소, 아릴 또는 헤테로아릴인 것인, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

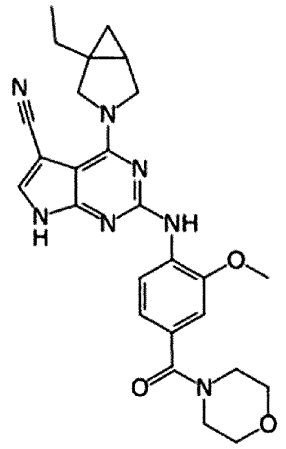
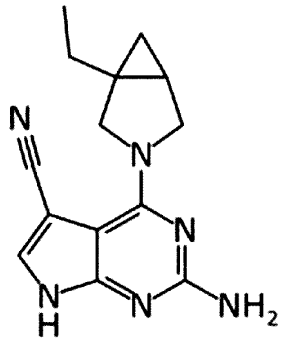
[청구항 10] 제1항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

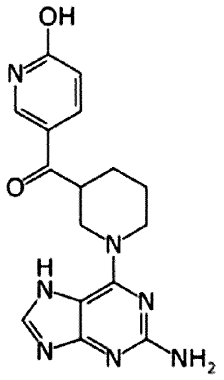
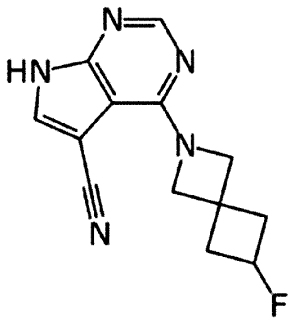
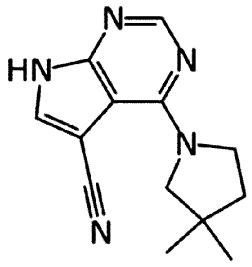
화합물 번호	화학식
1	
2	

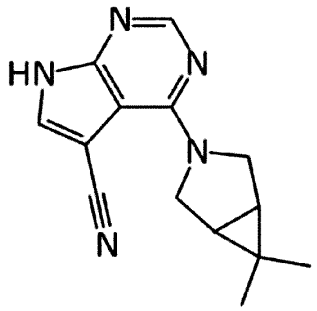
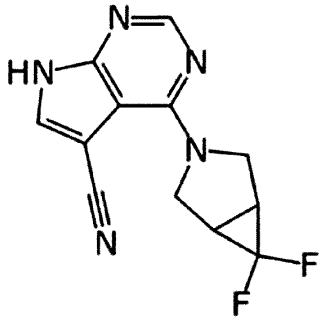
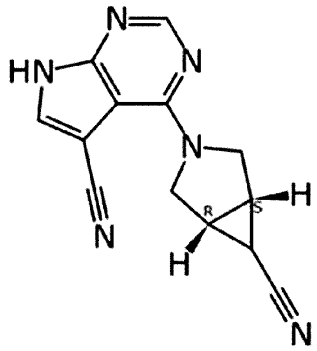
3	
4	
5	
6	

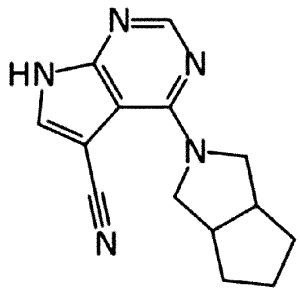
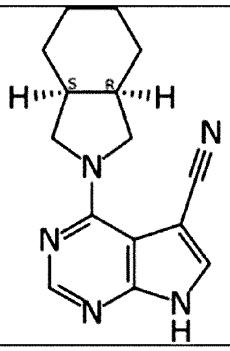
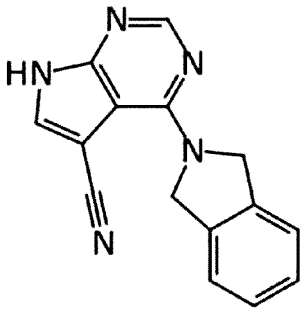
7	
8	
9	

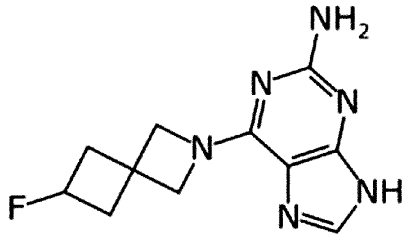
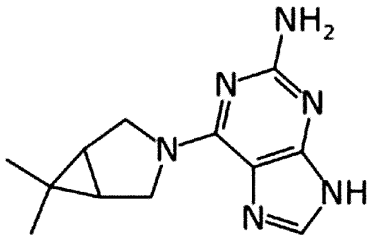
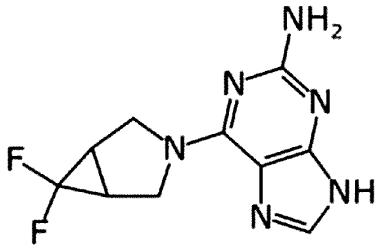
10	
11	
12	

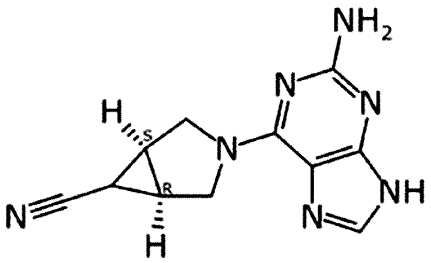
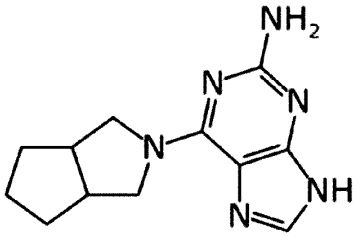
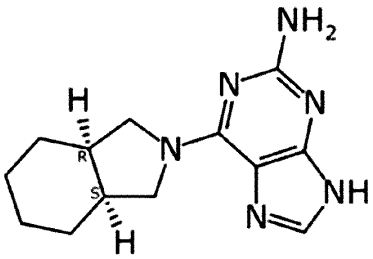
13	
14	

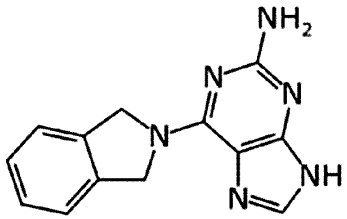
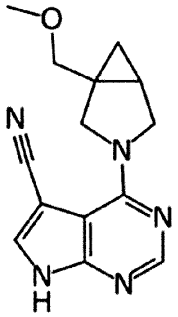
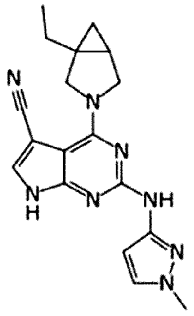
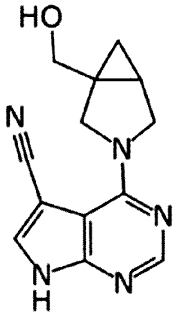
15	
16	
17	

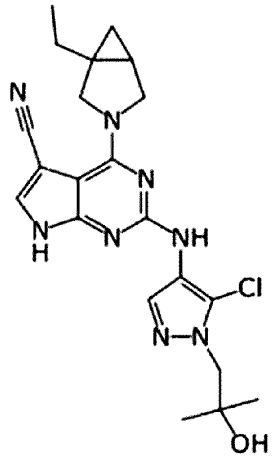
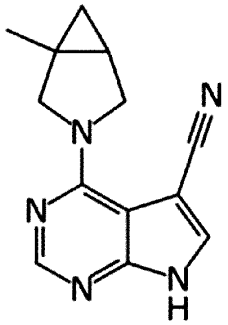
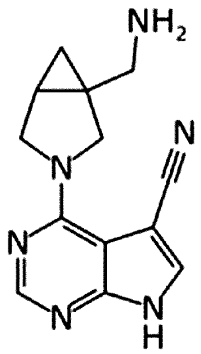
18	
19	
20	

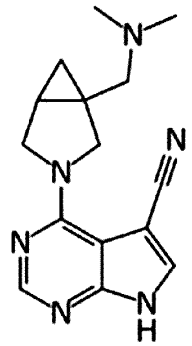
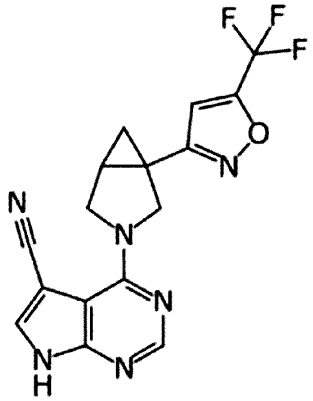
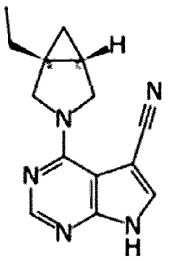
21	
22	
23	

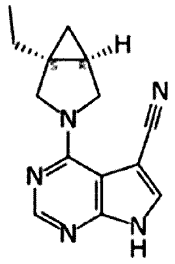
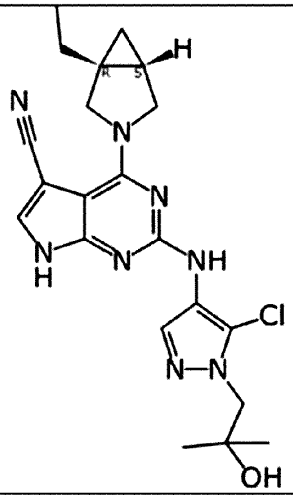
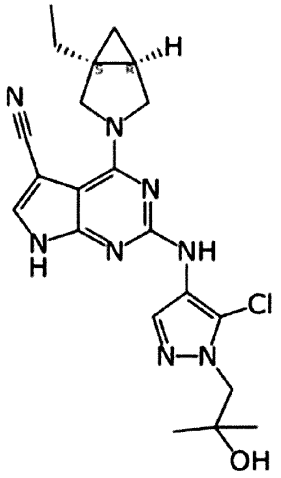
24	
25	
26	

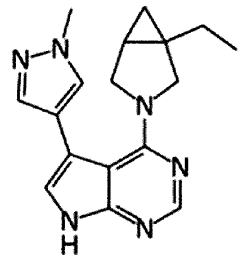
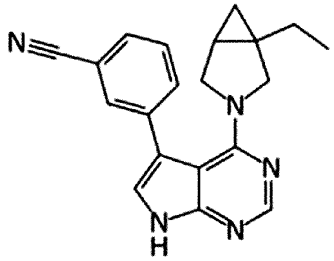
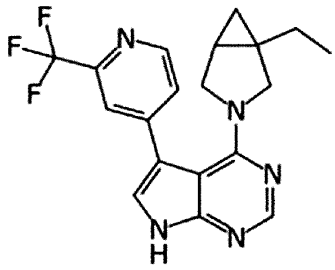
27	
28	
29	

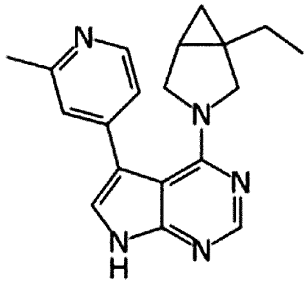
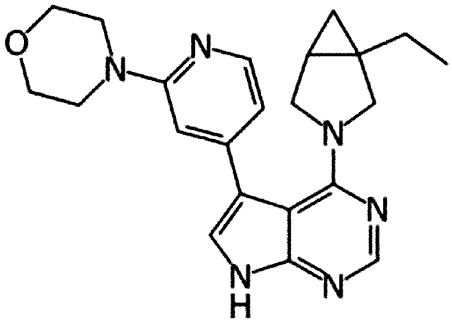
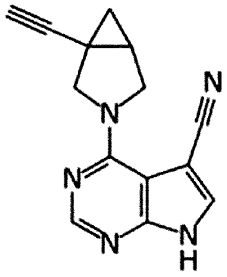
30	
31	
32	
33	

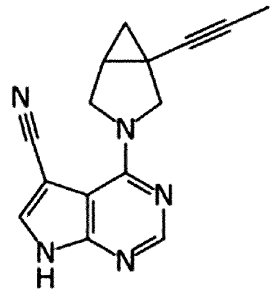
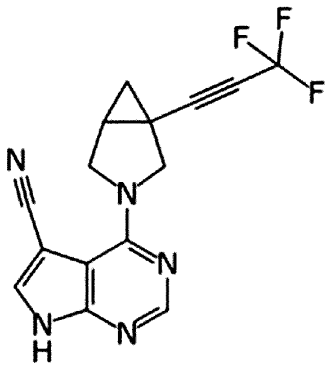
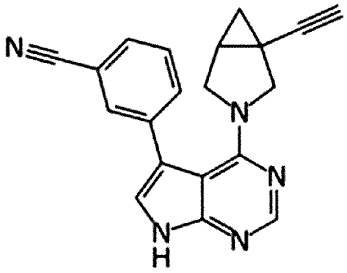
34	
35	
36	

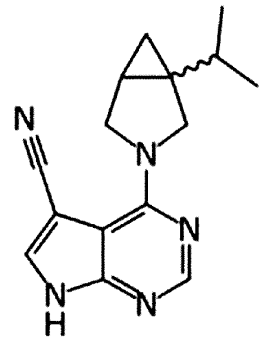
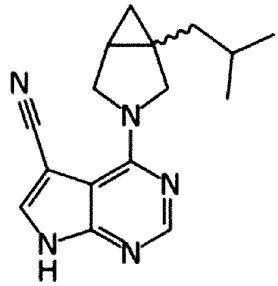
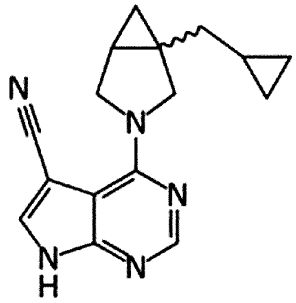
37	
38	
39	

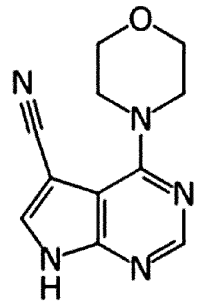
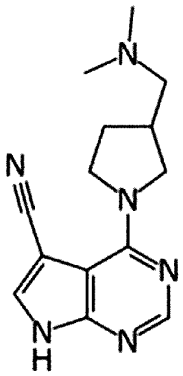
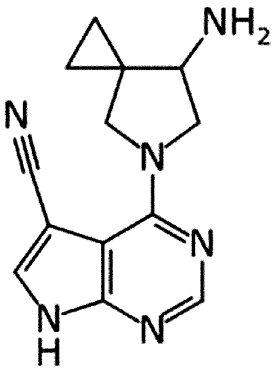
40	
41	
42	

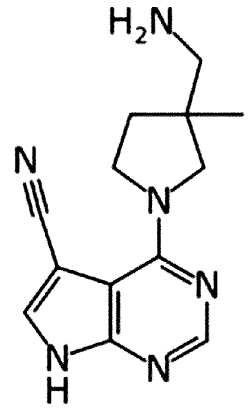
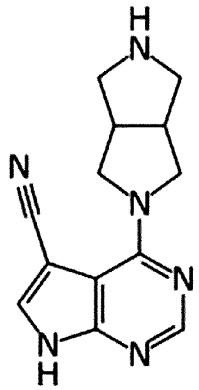
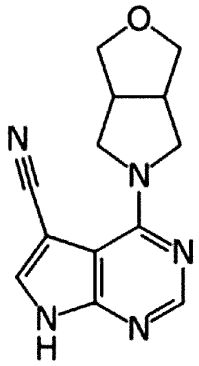
43	
44	
45	

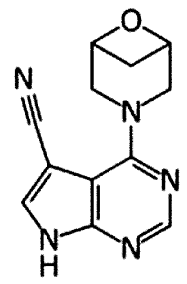
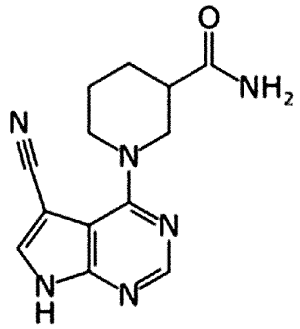
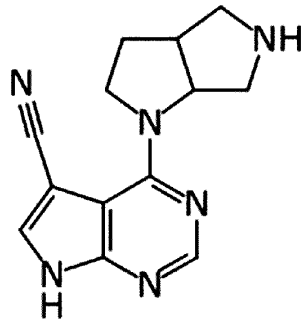
46	
47	
48	

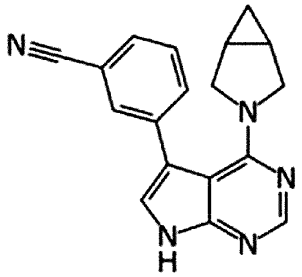
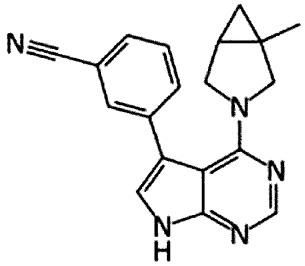
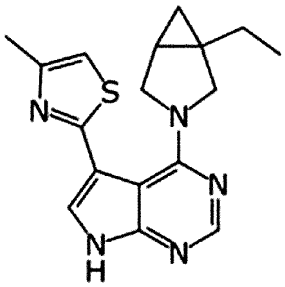
49	
50	
51	

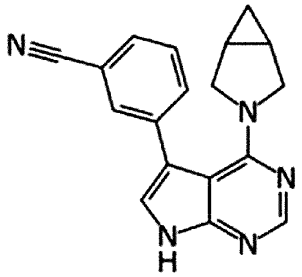
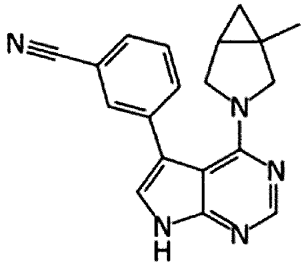
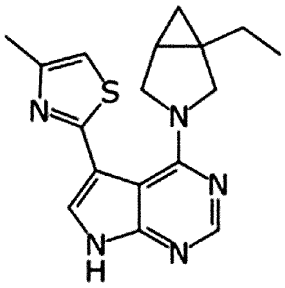
52	
53	
54	

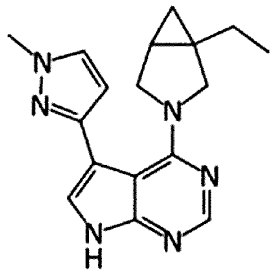
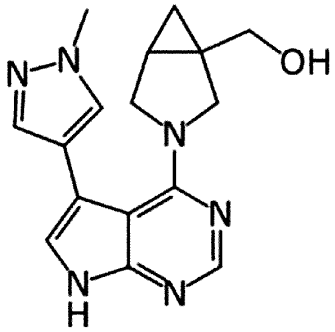
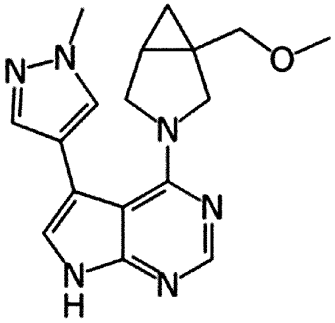
55	
56	
57	

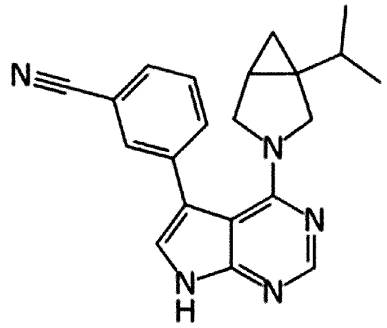
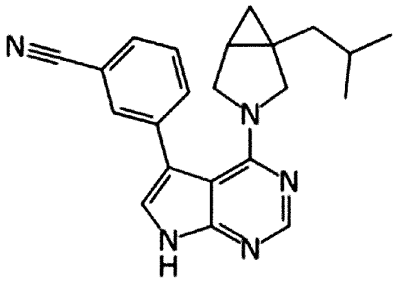
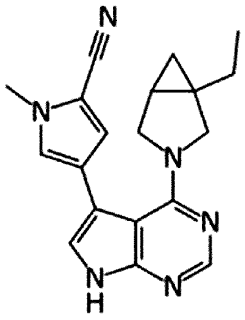
58	
59	
60	

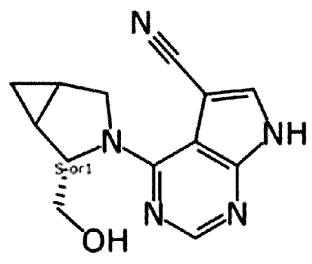
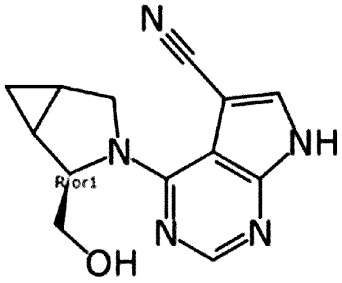
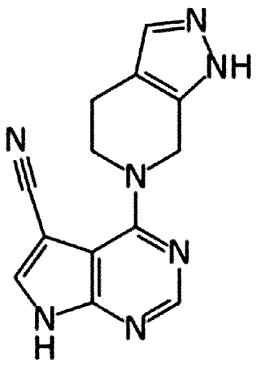
61	
62	
63	

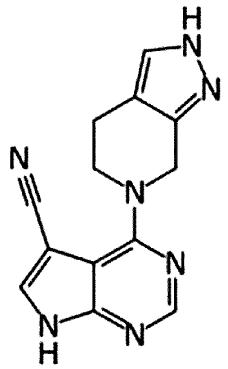
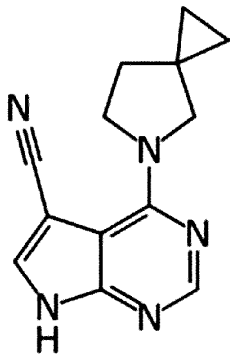
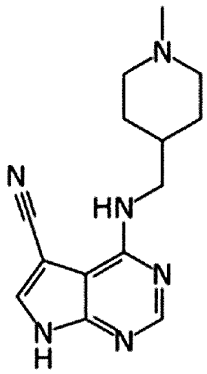
67	
68	
69	

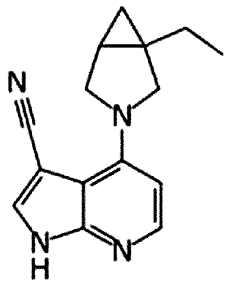
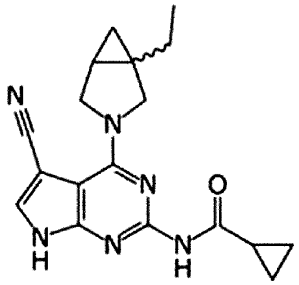
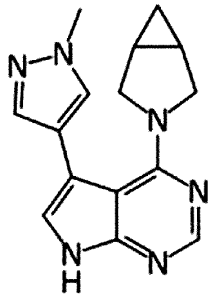
67	
68	
69	

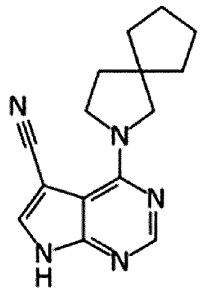
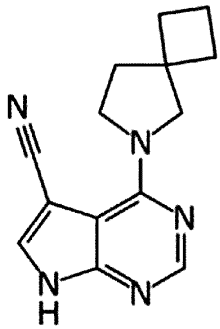
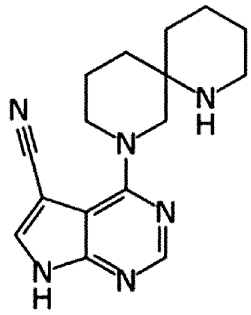
70	
71	
72	

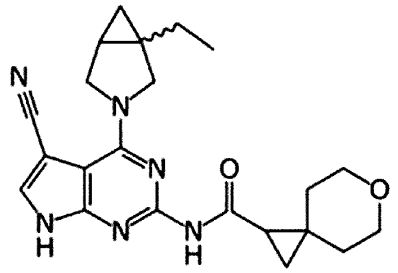
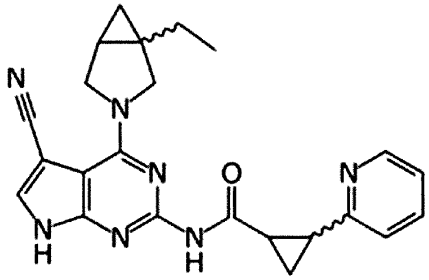
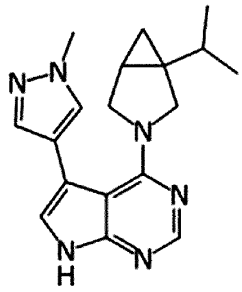
73	
74	
75	

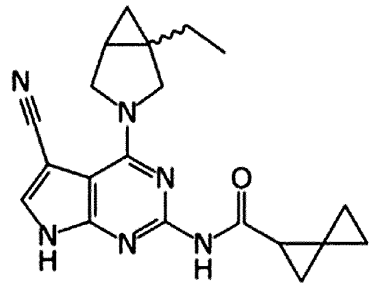
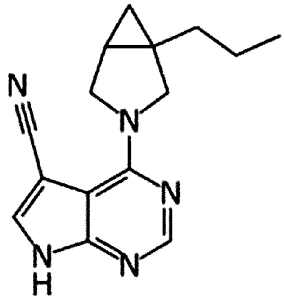
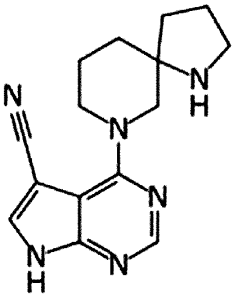
76	
77	
78	

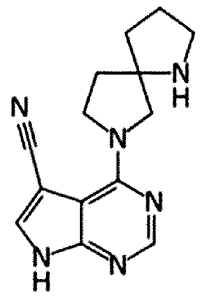
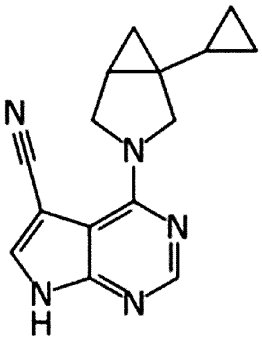
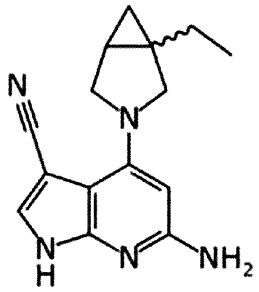
79	
80	
81	

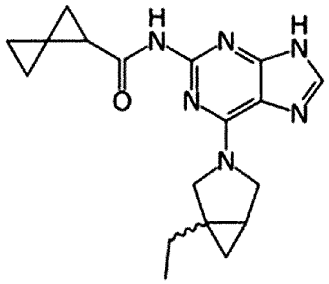
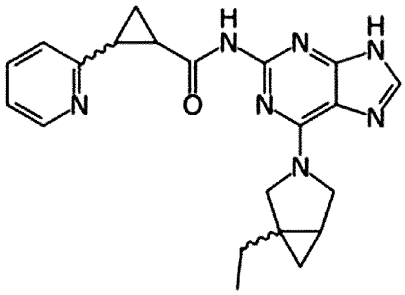
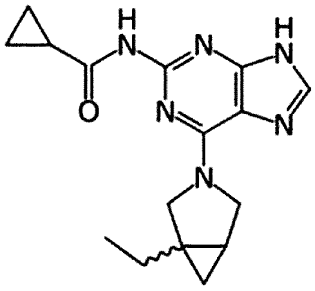
82	
83	
84	

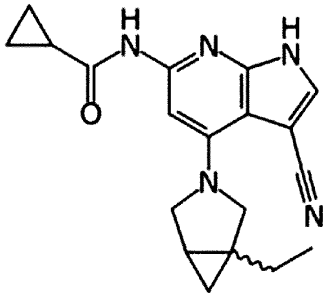
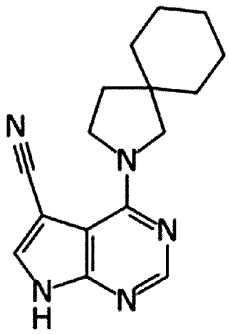
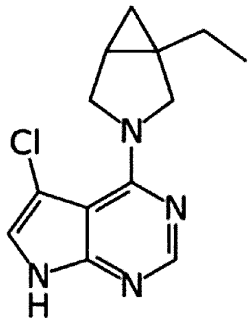
85	
86	
87	

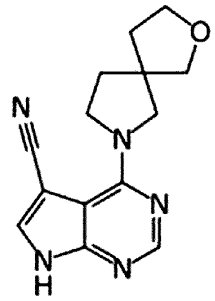
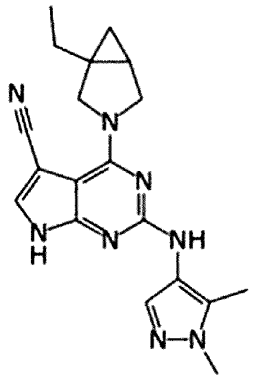
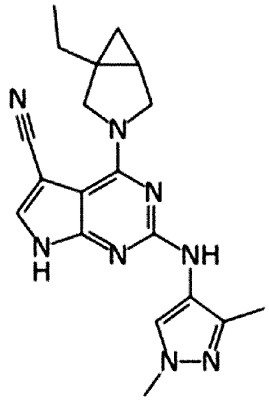
88	
89	
90	

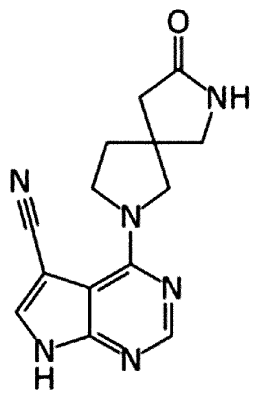
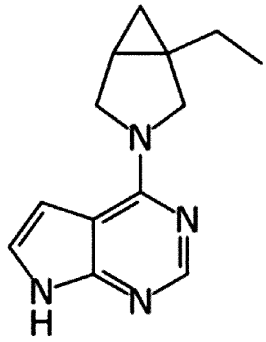
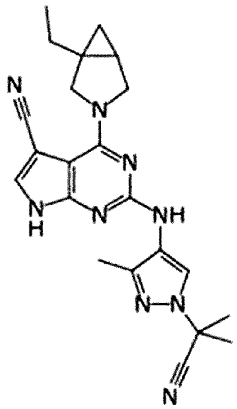
91	
92	
93	

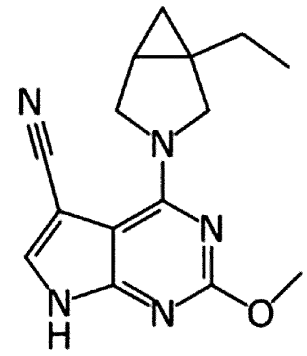
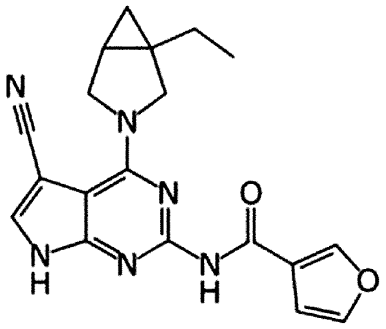
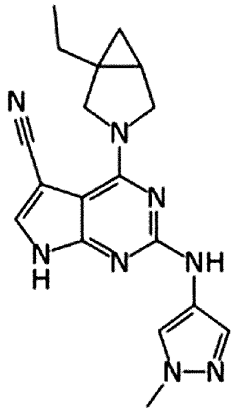
94	
95	
96	

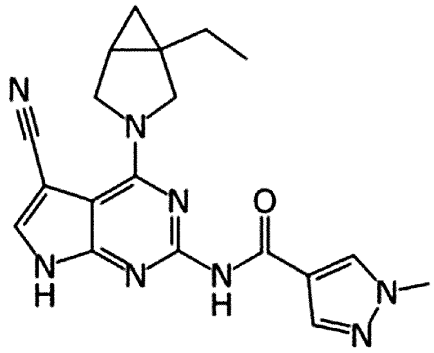
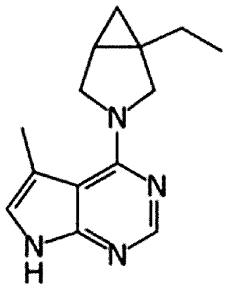
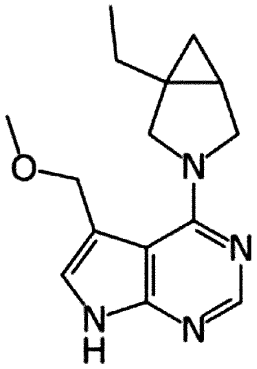
97	
98	
99	

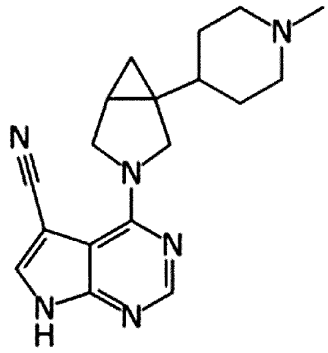
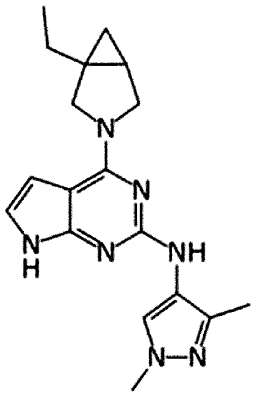
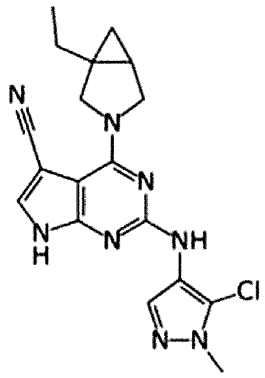
100	
101	
102	

103	
104	
105	

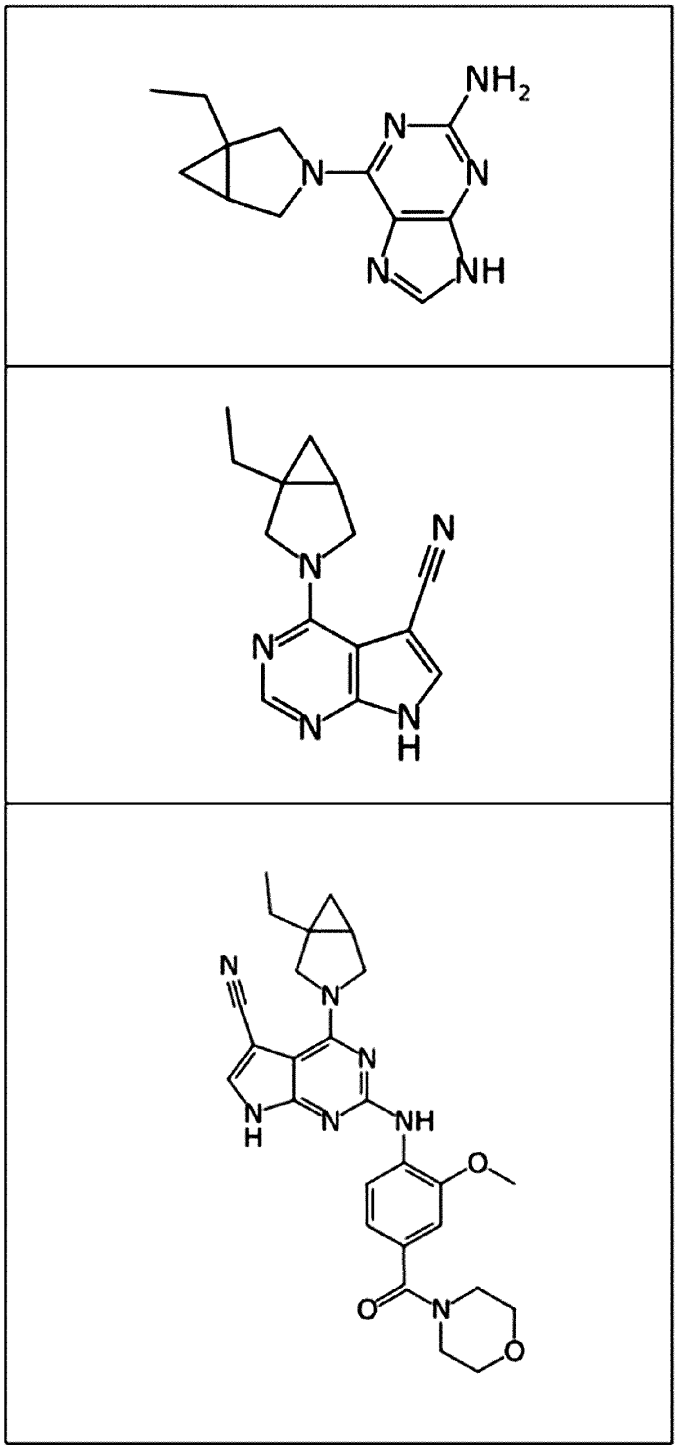
106	
107	
108	

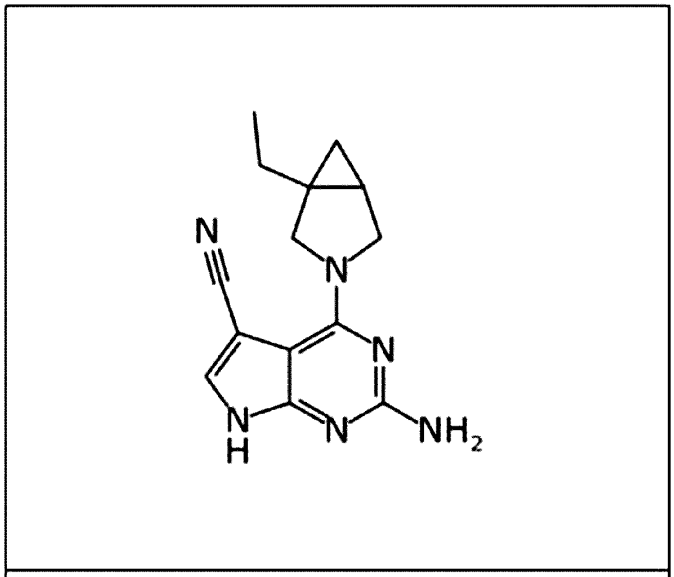
109	
110	
111	

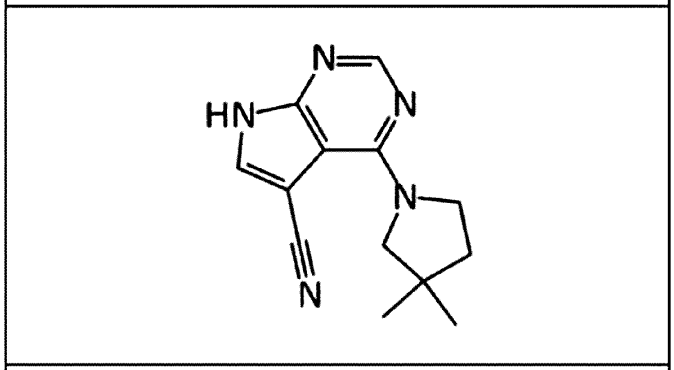
112	
113	
114	

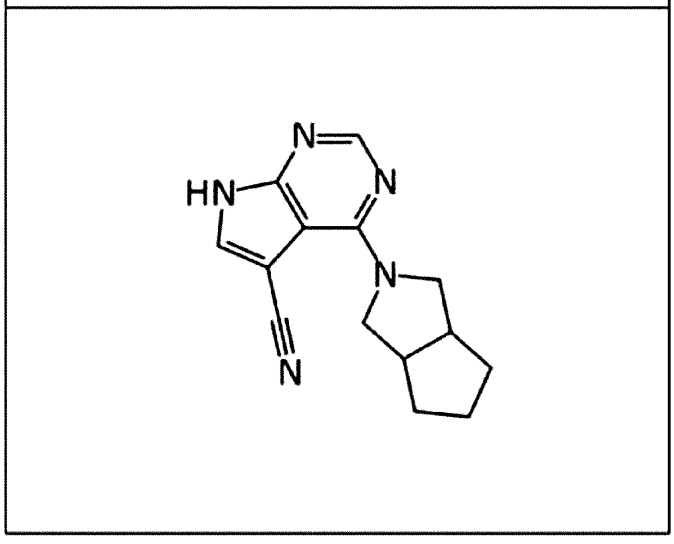
115	
116	
117	

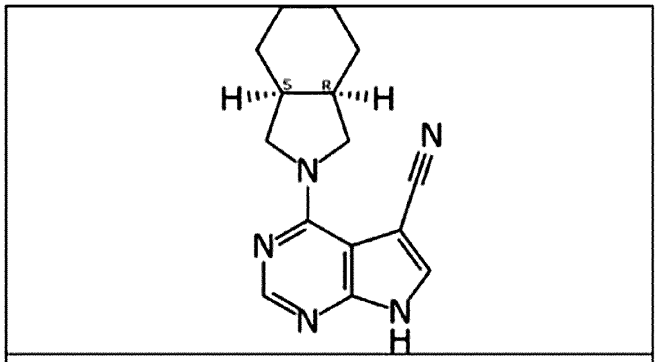
[청구항 11] 제10항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

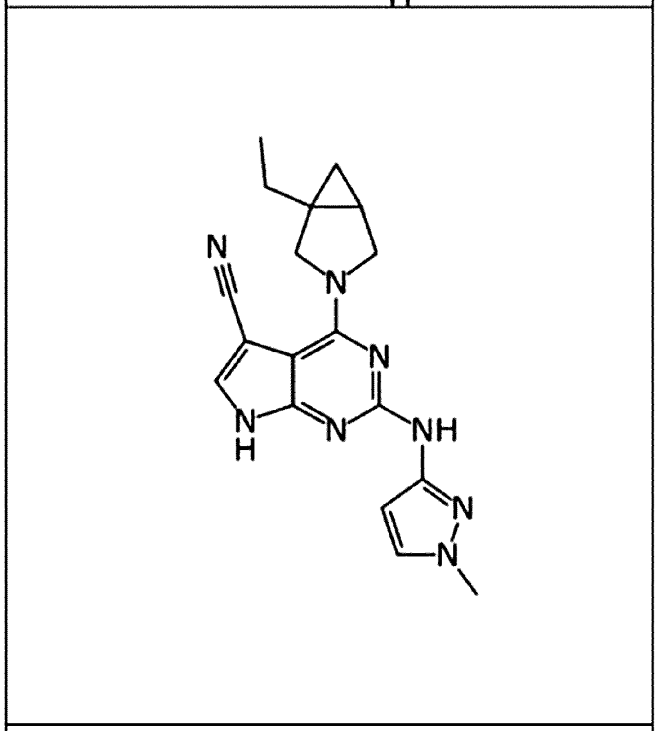


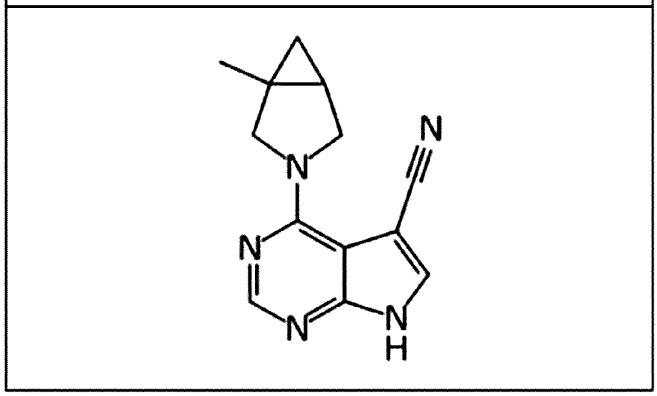


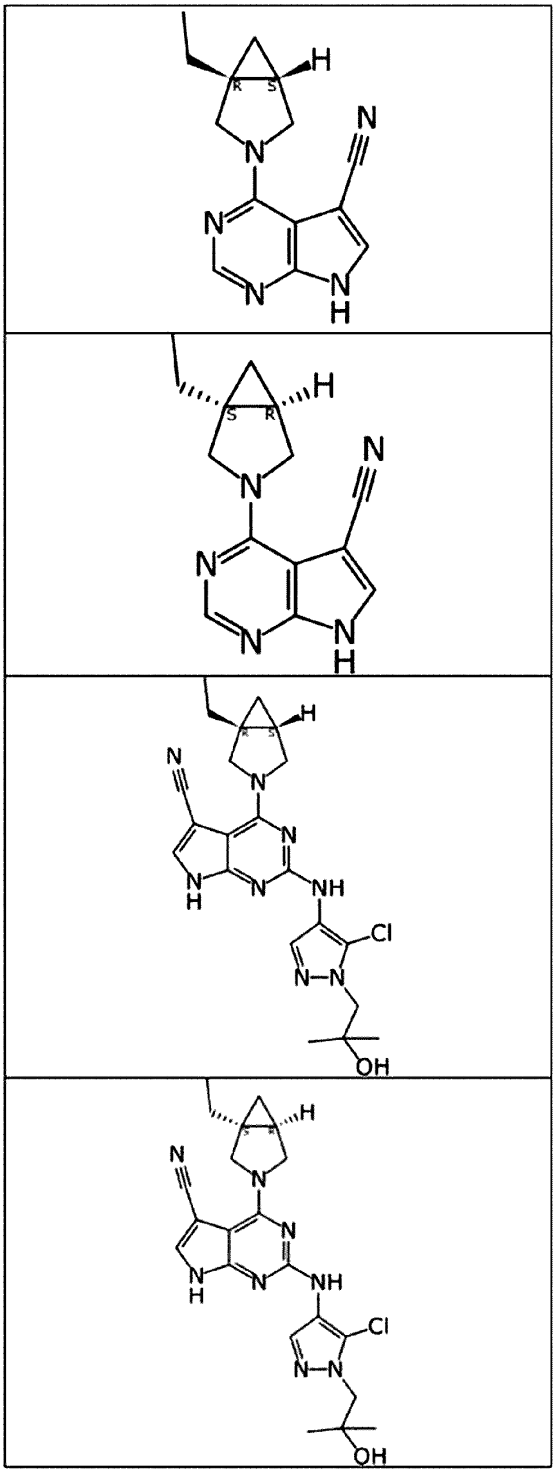


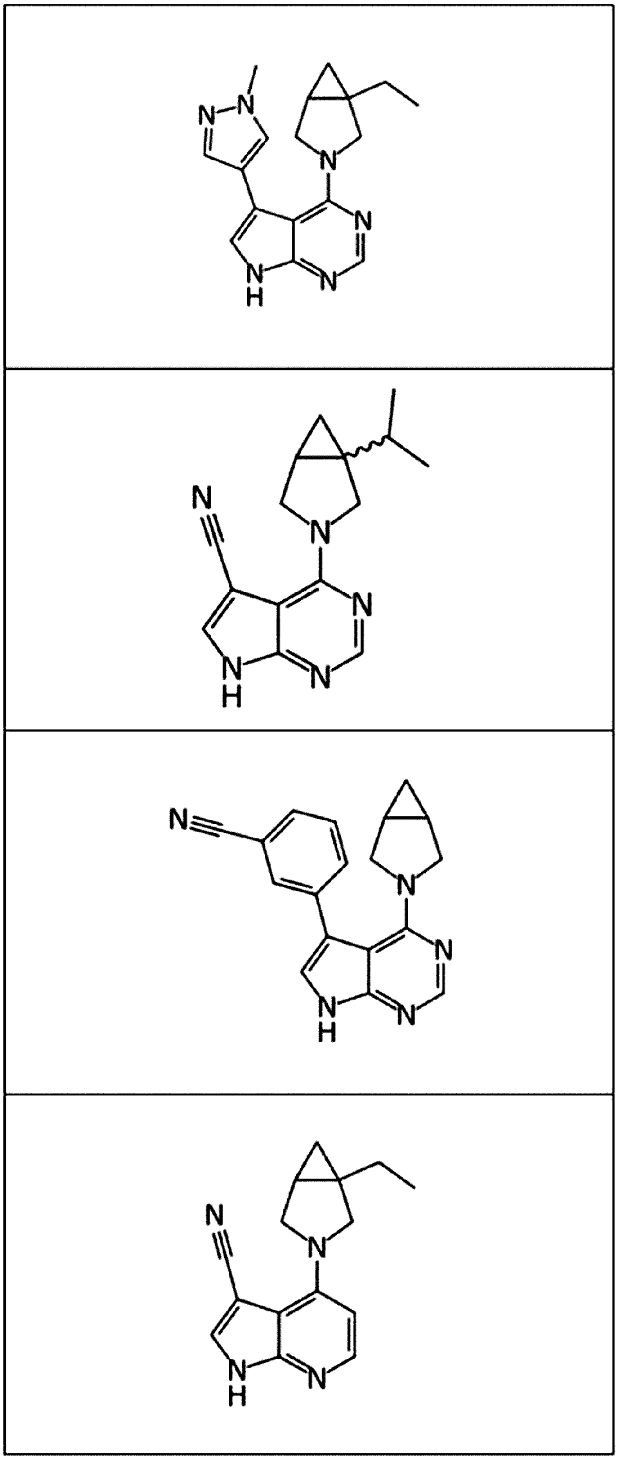


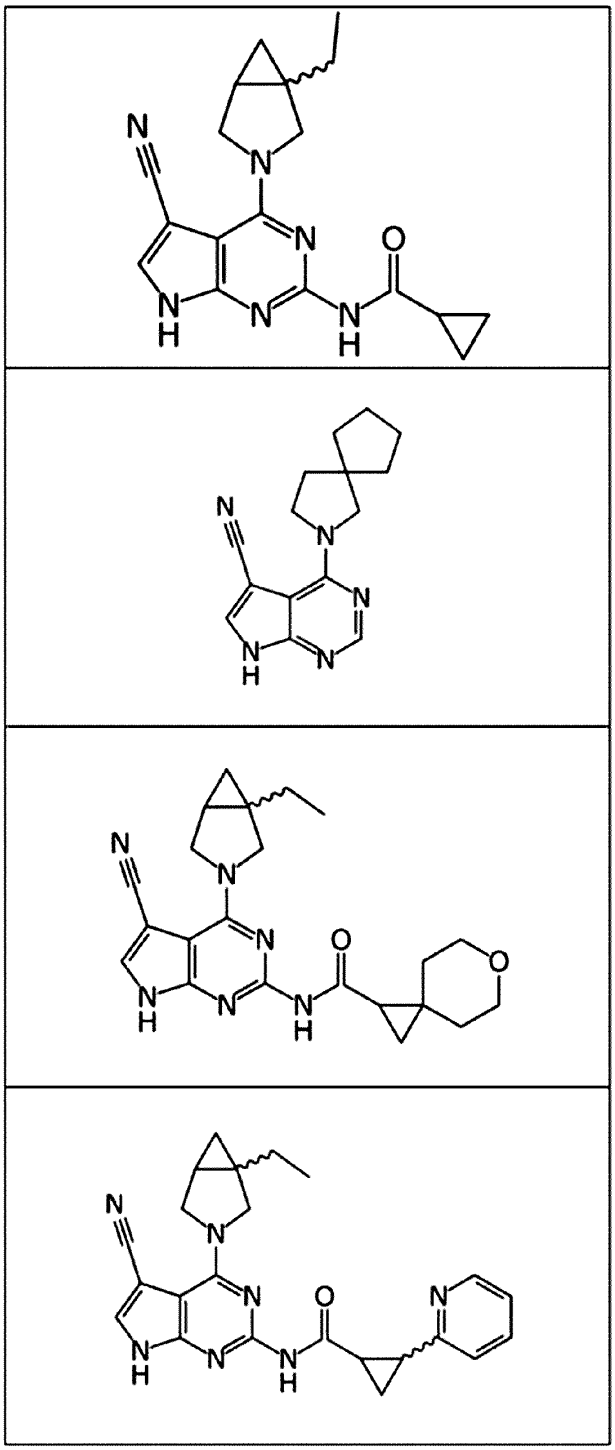


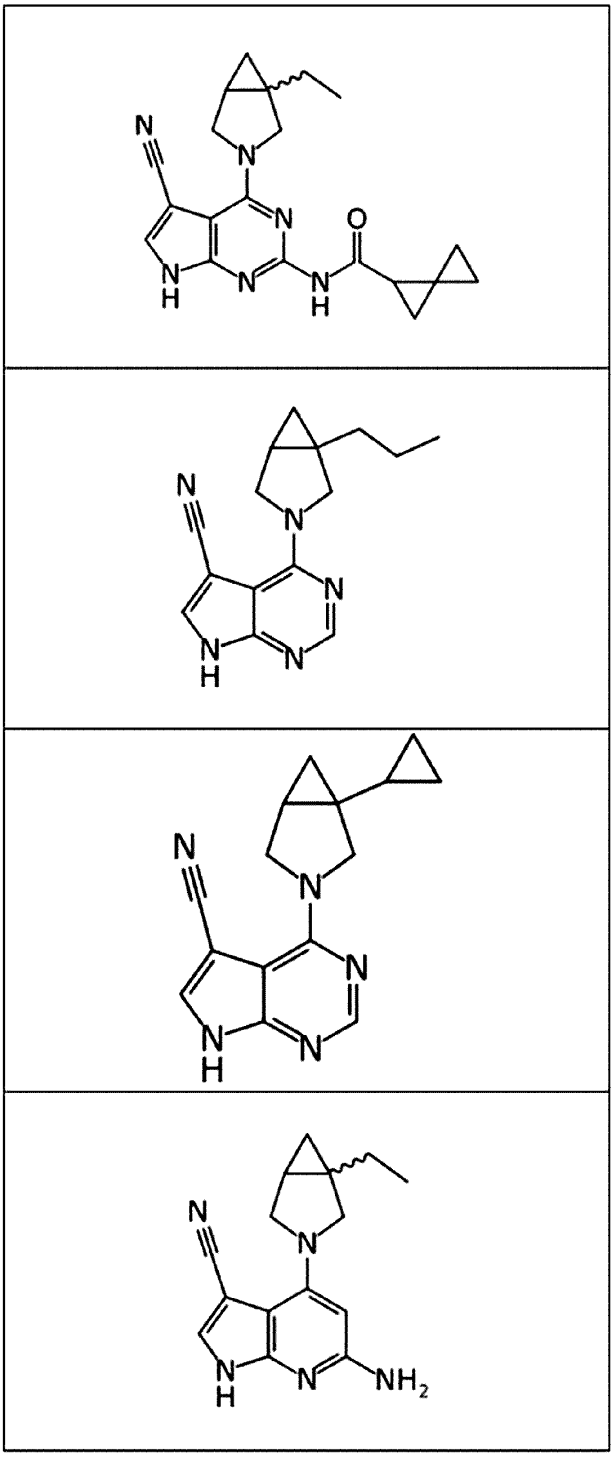


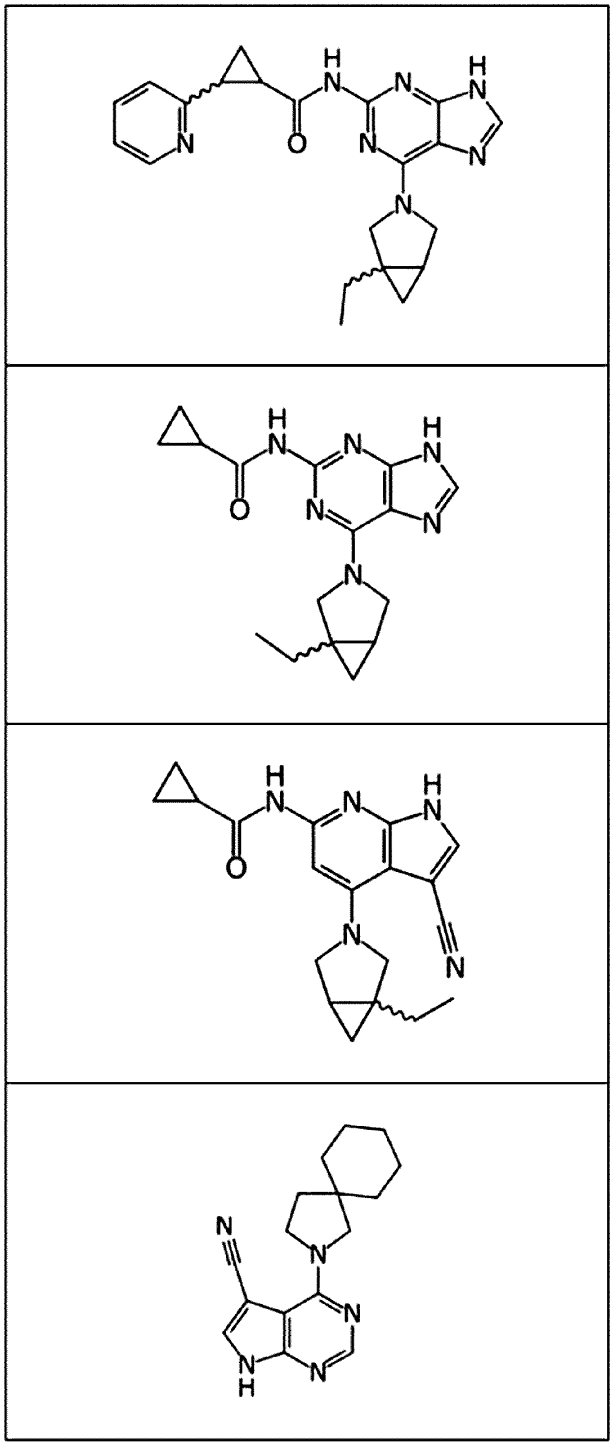


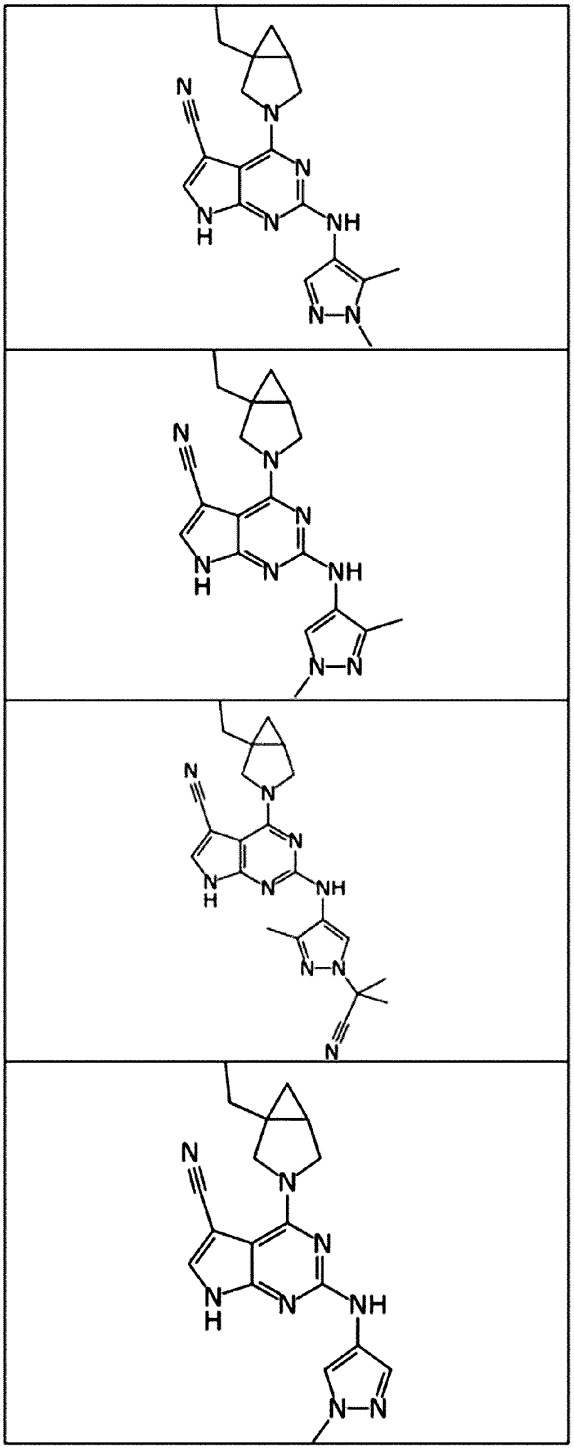


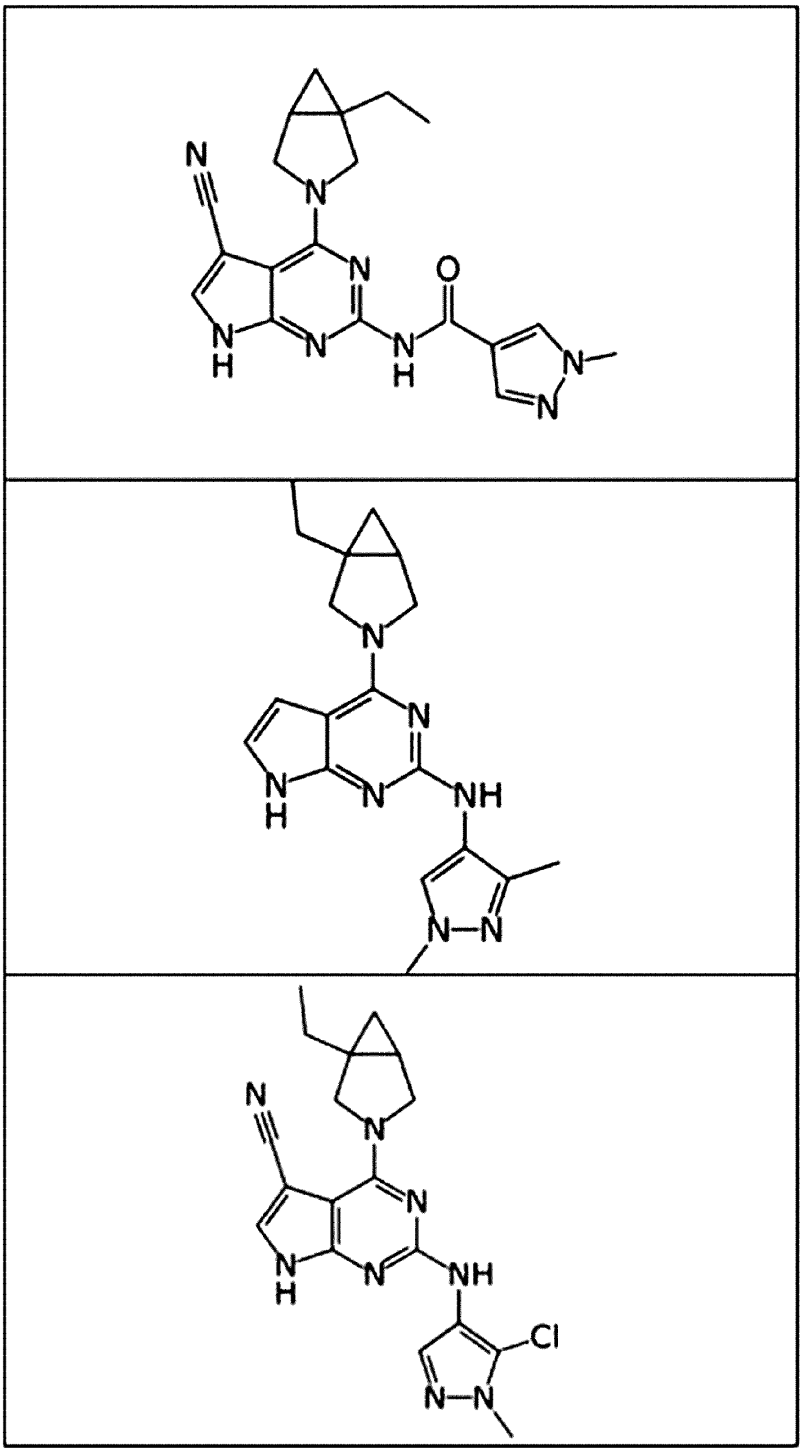




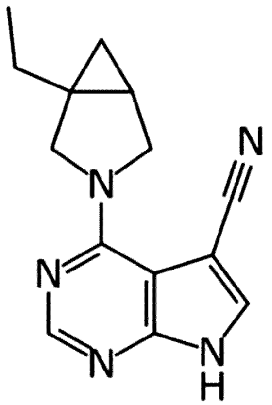






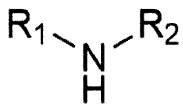


[청구항 12] 제10항에 있어서, 하기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

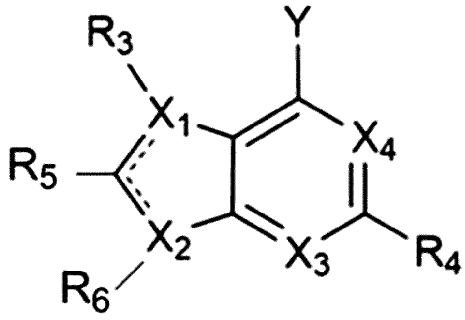


[청구항 13] 하기 화학식 2의 화합물 및 하기 화학식 3의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 제1항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법:

[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식 중,

·····는 각각 독립적으로 존재하지 않거나 또는 단일 결합이고,

X_1 내지 X_4는 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

Y는 할로겐이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 알킬, -O-알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -알킬-시클로알킬, -알킬-헤테로시클로알킬, -알킬-아릴 또는 -알킬-헤테로아릴이거나,

R_1 및 R_2는 R_1 및 R_2가 함께 연결되어 형성한 헤테로시클로알킬이고,

R_3은 존재하지 않거나, 수소, 할로, 시아노, 알킬, -알킬-O-알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,
R_4는 수소, 할로, 시아노, $-NH_2$, -알킬, -알킬-O-알킬, -O-알킬, $-N(R_{4A})(R_{4B})$, $-N(R_{4D})C(=O)(R_{4C})$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,
R_{4A} 내지 R_{4D}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -시클로알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴, 아릴 또는 -아릴-C(=O)-헤테로시클로알킬이고,
R_5는 수소, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,
R_6는 존재하지 않거나, 수소, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,
상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, NH_2, 시아노, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알키닐-알킬, -O-알킬, -알킬-CN, -알킬-OH, -알킬-O-알킬, -알킬-NH_2, -알킬-N(알킬)(알킬), -알킬-시클로알킬, NH_2, -N(알킬)(알킬), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬 또는 -OH로 치환되거나 비치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬은 할로로 치환되거나 비치환될 수 있음.

[청구항 14] 제1항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병을 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 15] 제14항에 있어서, 상기 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병은 파킨슨병인 약학 조성물.