

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 12월 22일 (22.12.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/204429 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2016/005798

(22) 국제출원일: 2016년 6월 1일 (01.06.2016)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2015-0086372 2015년 6월 18일 (18.06.2015) KR
10-2016-0067210 2016년 5월 31일 (31.05.2016) KR

(71) 출원인: 한국화학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) [KR/KR]; 34114 대전광역시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 이계형 (LEE, Ge Hyeong); 34140 대전광역시 유성구 어은로 57, 119-1104, Daejeon (KR). 임희종 (LIM, Hee-Jong); 34120 대전광역시 유성구 가정로 65, 106-307, Daejeon (KR). 조희영 (CHO, Heeyeong); 34049 대전광역시 유성구 엑스포로 448, 208-1103, Daejeon (KR). 박우규 (PARK, Woo Kyu); 28796 충청북도 청주시 흥덕구 월평로 24, 803-803, Chungcheongbuk-do (KR). 김성환 (KIM, Seong Hwan); 34120 대전광역시 유성구 가정로 65, 101-801, Daejeon (KR). 최정환 (CHOI, Jung Hwan); 53059 경상남도 통영시 토성고개 1길 4, Gyeongsangnam-do (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구 테헤란로 147 성지하이츠 2차 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: HETEROARYL DERIVATIVE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING DISEASES ASSOCIATED WITH PI3 KINASES, CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 헤테로아릴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

(57) Abstract: The present invention relates to a heteroaryl derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition for preventing or treating diseases associated with PI3 kinases, containing the same as an active ingredient. The heteroaryl derivative according to the present invention has an excellent effect of selectively inhibiting PI3 kinases, thereby being useful in preventing or treating PI3 kinase diseases such as: cancers such as hematologic malignancy, ovarian cancer, uterine cervical cancer, breast cancer, colorectal cancer, liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, colon cancer, peritoneal metastatic cancer, skin cancer, bladder cancer, prostate cancer, lung cancer, osteosarcoma, fibrous tumors, and brain tumors; autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes mellitus, hyperthyroidism, myasthenia, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, autoimmune pernicious anemia, and Sjogren's syndrome; and respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rhinitis, asthma, chronic bronchitis, chronic pulmonary inflammatory diseases, silicosis, pulmonary sarcoidosis, pleurisy, alveolitis, angitis, pneumatosis, pneumonia, and bronchiectasis.

(57) 요약서: 본 발명은 헤테로아릴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 헤테로아릴 유도체는 PI3 키나아제에 대하여 선택적으로 억제하는 효과가 우수하므로 혈액암, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 대장암, 간암, 위암, 췌장암, 결장암, 복막 전이암, 피부암, 방광암, 전립선암, 폐암, 골육종, 섬유성 종양, 뇌종양 등과 같은 암 류머티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 당뇨병, 갑상선 기능 항진증, 근무력증, 크론병, 강직성 척추염, 자가면역성 악성빈혈, 쇼그렌 증후군 등과 같은 자가면역 질환, 폐쇄성 폐질환 (COPD), 비염, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐염증성 질환, 규폐증, 폐형 사르코이드증, 흉막염, 폐포염, 혈관염, 기종, 폐렴, 기관지 확장증 등과 같은 호흡기 질환 등의 PI3 키나아제 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

WO 2016/204429 A1

【명세서】

【발명의 명칭】

헤테로아릴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의
 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 PI3 키나아제 관련 질환의
 5 예방 또는 치료용 약학적 조성물

【기술분야】

본 발명은 헤테로아릴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한
 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 PI3 키나아제 관련
 10 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

진핵세포의 세포막은 유동 모자이크 모델(fluid mosaic
 model)에서 제안된 것처럼 균일하지 않고, 떠다니거나(float)
 15 정착하여(anchored) 특정 단위(specialized compartment)를 이루고
 있으며, 이를 지질 뗏목 (lipid raft)이라고 부르기도 한다. 이 지질
 뗏목은 세포막에서 콜레스테롤이 풍부한 부분으로서
 계면활성제(detergent)에 의해 막이 용해되는 것을 막아준다. 어떤
 단백질들은 소수성 막중간 폴리펩타이드 부착(hydrophobic
 20 transmembrane anchor)보다는 막에 지질 부착(lipid attachment)을
 한다. 포스파티딜이노시톨(Phosphatidyl Inositol)은 세포막의 지질
 뗏목에서 발견되는 세포 내 단백질로서, 지방산 또는 프레닐 연결
 (prenyl link)에 의해 세포막에 부착한다. 지질 뗏목은 매우
 역동적이어서, 단백질을 응집시켜 강한 활성을 나타나게 한다.

키나아제에 의한 단백질의 인산화는 세포가 생리활성을
 조절하는 중요한 수단이다. 많은 효소(enzyme)들이 키나아제에 의한
 인산화에 의해 그 활성이 조절된다. 그러나, 키나아제에 의한
 인산화의 또 다른 중요한 조절은 다른 단백질들의 결합부위를
 30 제공한다는 것이다. 다른 단백질들의 결합부위를 제공하는 것은
 인산화된 단백질의 내재적 특성은 변화시키지 않으면서, 단지 다른
 단백질들을 불러 모아 인산화된 부위에 결합하게 하는 것이다.
 신호전달에 관여하는 많은 인산화 효소들은 세포막의 세포 내
 표면(intracellular surface)의 지질 뗏목부위에 있다. 세포 표면
 35 수용체(cell surface receptor)가 활성화되어 막 연계
 단백질들(membrane-associated protein)이 인산화되면, 이 인산화된
 부위가 홀로 떠다니는 타겟 단백질들의 결합부위가 된다. 타겟
 단백질들이 세포질 내에서 결합되지 않은 상태로 홀로 있을 때는
 활성을 나타내지 않으나, 결합부위에 모이게 되면 농도가 높아져
 40 인산화되고 활성화된다.

포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI3 kinase; PI3K)는 단백질

대신 지질 분자를 인산화하는 지질 키나아제(lipid kinase)이며, 세포생존(cell survival), 신호전달(signal transduction), 세포막 투과조절(control of membrane trafficking)등에서 중요한 역할을 한다. 이들 조절에 문제가 생기면, 암, 염증성 질환, 자가면역 질환 등이 발생한다.

3'-포스포릴화 포스포이노시티드를 통한 세포 신호전달은 다양한 세포 과정, 예를 들어 악성 세포전환, 성장 인자 신호전달, 염증 및 면역성과 관련된다. 이들 포스포릴화 신호전달 생성물을 생성하는 역할을 하는 효소인 PI3 키나아제는 본래, 이노시톨 고리의 3'-OH에서 포스파티딜이노시톨(PI) 및 그의 포스포릴화 유도체를 인산화시키는 바이러스성 종양단백질 및 성장 인자 수용체 티로신 키나아제와 연관된 활성으로 확인되었다.

PI3 키나아제 활성화의 1차 생성물인 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리포스페이트(PIP3)의 양은 다양한 자극으로 세포를 처리할 때 증가한다. 여기에는 대부분의 성장 인자 및 다수의 염증성 자극, 호르몬, 신경전달물질 및 항원에 대한 수용체를 통한 신호전달이 포함되고, 따라서 PI3 키나아제의 활성화는 가장 우세한 것은 아닐지라도 포유류의 세포 표면 수용체 활성화와 연관된 신호전달 중 하나를 나타낸다. 그러므로, PI3 키나아제 활성화는 세포 성장, 이동, 분화 및 세포자멸사를 비롯한 광범위한 세포 반응에 관여한다.

PI3 키나아제는 포스파티딜이노시톨의 이노시톨 링부분(inositol ring moiety)의 3번 위치(3-OH)를 ATP(adenosine triphosphate, 아데노신 트리포스페이트)를 이용하여 인산화시키는 효소이다. 구체적으로, PI3 키나아제는 포스파티딜 이노시타이드의 이노시톨 고리의 3'-OH 위치를 인산화하여 PIP2를 PIP3로 인산화시키고, 이 PIP3가 플렉스트린 상동성(pleckstrin homology)을 포함하는 프로테인 키나아제(protein kinase)들의 부착부위로서 기능을 한다. 이들 프로테인 키나아제들이 차례로 중요한 세포기능을 조절하게 된다. PIP3 결합 프로테인 키나아제들 중 가장 중요한 것이 세린/트레오닌 키나아제인 AKT 또는 PKB(protein kinase B)이며, 이들은 다운스트림의 mTOR, GSK3 β , Foxo 3a, p70S6K 및 NF- κ B를 통하여 세포의 성장, 생존, 분열등을 조절한다.

PI3 키나아제의 초기 정제 및 분자 클로닝을 통해 PI3 키나아제가 p85 및 p110 서브유닛으로 이루어진 이형이량체임을 알아냈다. 서열 상동성 및 기질 특이성을 기준으로 클래스 I이 있고, 클래스 I은 클래스 1A와 클래스 IB로 분류된다.

클래스 1A에는 PI3K α , PI3K β , PI3K δ 가 있고, 클래스 1A는 수용체 타이로신 키나아제(RTK, receptor tyrosine kinase)의 다운스트림이다. 클래스 IB에는 PI3K γ 가 있고, G 프로테인 결합

수용체(G protein coupled receptor)의 다운스트림이다. 각각은 별개의 110 kDa 촉매 서브유닛 및 조절 서브유닛으로 이루어져 있다.

보다 구체적으로, 3개의 촉매 서브유닛, 즉 p110 α , p110 β 및 p110 δ 는 ATP 결합 도메인(ATP binding domain)을 포함하고, 각각 동일한 조절 서브유닛 p85와 상호작용하며, 수용체 티로신 키나아제에 의해 활성화되는 반면, PI3K γ 는 p110 γ 는 다른 조절 서브유닛 p101과 상호작용하며, 헤테로삼량체성 G-단백질에 의해 활성화된다. 조절 도메인은 세포 표면 수용체에 부착(anchoring)하게 하는 도메인을 포함한다.

ATP 결합이 억제되면, PIP2의 인산화가 억제되고, PIP3는 생성되지 않는다. 그러면 AKT와 같은 중요한 조절 단백질이 세포막에 부착(anchoring)하지 못하게 되어 기능을 하지 못하게 된다. 따라서, 이 촉매 서브유닛 및 이의 ATP 결합 부위를 억제하는 것이 약물개발의 주요 타겟 중 하나이다.

이하에 기재하는 바와 같이, 인간세포 및 조직에서의 이들 PI3K 각각의 발현 패턴 또한 전혀 상이하다. PI3K α 및 PI3K β 는 광범위한 조직 분포를 갖는 반면, PI3K γ 는 주로 백혈구에서 발현되나, 근육(skeleton muscle), 간, 췌장(pancreas) 및 심장에서도 발견된다. PI3K δ 는 이자(spleen), 흉선(thymus) 및 말초혈액백혈구(peripheral blood lymphocyte)에서만 발현되고 있다. 이런 발현 패턴으로 보아 PI3K α 및 PI3K β 는 암과 상관관계가 크고, PI3K γ 와 PI3K δ 는 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis, RA), 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE) 및 혈액암(hematological malignance)와 같은 적응면역시스템(adaptive immune system)과 상관성이 크다.

구체적으로, p110 α 의 돌연변이가 몇몇 고형 종양에서 확인되었다. 예를 들어, 알파의 증폭 돌연변이는 난소암, 자궁경부암, 폐암 및 유방암의 50%와 연관이 있고, 활성화 돌연변이는 장암의 50% 이상 및 유방암의 25% 이상에서 연관이 있었다. p110 β 는 혈전 형성에 관여하고, p110 γ 에 관련된 화합물은 자가면역성 질환에 대한 면역억제제로서 개발되고 있으며, 상기 자가면역성 질환에는 류마티스성 관절염 또는 전신성 홍반성 루푸스 등이 있다.

또한, p110 δ 를 사용하여 B 및 T 세포 활성화에서 핵심적인 역할을 수행할 수 있으며, 나아가, δ 가 또한 호중구 이동 및 준비된 호중구 호흡 급증에도 부분적으로 관여하며, 항원-IgE 매개 비만 세포 탈과립화의 부분적 차단도 유발함을 밝혀냈으므로, p110 δ 는 자가면역성 질환 및 알레르기를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는 비정상적인 염증성 질병에 관여하는 것으로도 공지된 다수의 핵심적인 염증성 반응의 중요한 매개체로 부상하고 있다. 이러한 개념을 뒷받침하는 것으로서, 유전학적 도구 및 약리학적 작용제 둘 다를 사용한 연구로부터 얻어낸 p110 δ 표적 평가용 데이터가 점차로 증가하고 있다. 또한, 델타의 억제는, 난백 알부민 유도성 기도

염증을 사용한 무린 천식 모델에서 염증 및 질환을 유의하게 개선시키는 것으로 나타났다. PI3K δ 의 단일클론 항체인 리투시맵(Rituximab) 및 벨리브맵(Belimumab)이 RA 및 SLE에 각각 효과가 크다.

또한, 최근 PI3K가 폐 및 귀의 감염에 관여함이 밝혀졌다. 아직 기전이 다 밝혀진 것은 아니지만, 과발현된 p110 δ -AKT-mTOR 경로가 호기성 글리코시스를 항진시키고, 림포사이트의 기능 및 생존을 저하시켜 면역 반응을 저하시킨다.

만성염증은 자가면역질환에서만 독특한 것은 아니지만 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)에서 PI3K δ 및 인산화-AKT의 수준이 높아진 것을 발견하였다. 이는 PI3K δ 및 인산화-AKT의 고수준 발현은 면역 질환 뿐만 아니라 염증과도 관련이 깊다는 것을 의미한다.

이에 따라, PI3K δ 의 억제제는 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis, RA), 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)와 같은 자가면역질환 치료에 쓰일 뿐만 아니라 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)과 같은 만성 비 자가면역질환의 치료에도 사용될 수 있다는 것을 의미한다.

최근 PI3 키나아제에 대하여 선택적으로 억제하는 효과를 나타낼 수 있는 신규한 구조의 화합물을 개발하는 연구결과가 보고되고 있으며, 구체적으로, 국제공개특허 WO 2004/048365호에는 PI3K 효소 억제 활성을 보유하고 암치료에 유용한 화합물을 개시하고 있고, 유럽특허 1, 277, 738호에는 4-모르폴리노-치환된 이환식 헤테로아릴 화합물이 PI3K 활성 억제 효과가 있음을 기재하고 있다.

이에, 본 발명자들은 신규한 구조를 가지면서 PI3 키나아제를 선택적으로 억제하는 것에 우수한 효과를 나타내는 화합물을 개발하기 위해 노력하던 중, 특정 구조의 헤테로아릴 유도체가 PI3K α , β , δ 및 γ 에 대하여 선택적으로 억제하는 효과를 보이며, 특히, PI3K δ 및 γ 에 대하여 억제하는 효과가 우수한 것을 확인함으로써, PI3 키나아제 관련 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물로 사용될 수 있다는 것을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명의 목적은 헤테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 헤테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

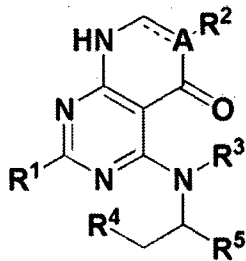
본 발명의 또 다른 목적은 상기 헤테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 헤테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

【기술적 해결방법】

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

----는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고;

A는 탄소(C) 또는 질소(N)이고;

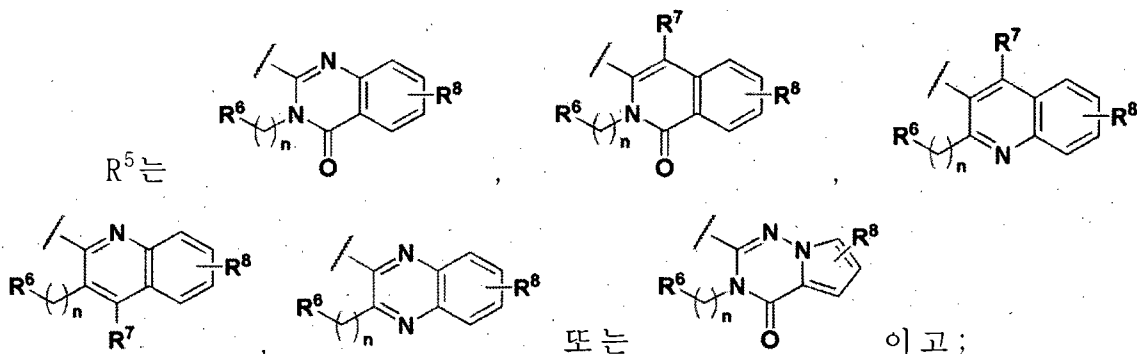
R¹는 수소, -NH₂ 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬티오이고;

R²는 수소, -CN, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C₃₋₇의

사이클로알킬 또는 할로겐이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 또는

R³ 및 R⁴는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 N의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및



여기서, n 은 0 내지 3의 정수이고,

상기 R^6 은 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기

치환된 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로젠, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬 및 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬설폰일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬설폰일, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬티오 또는 $-NR^9R^{10}$ 이고, 여기서, 상기 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬아미노, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 치환된 C_{6-10} 의 아릴, 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴 및 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 할로젠 및 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있다.

또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 2A로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 4로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조된 화학식 5로 표시되는 화합물과 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 제조된 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 2B로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 제조된 화학식 8로 표시되는 화합물과 화학식 9로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5); 및

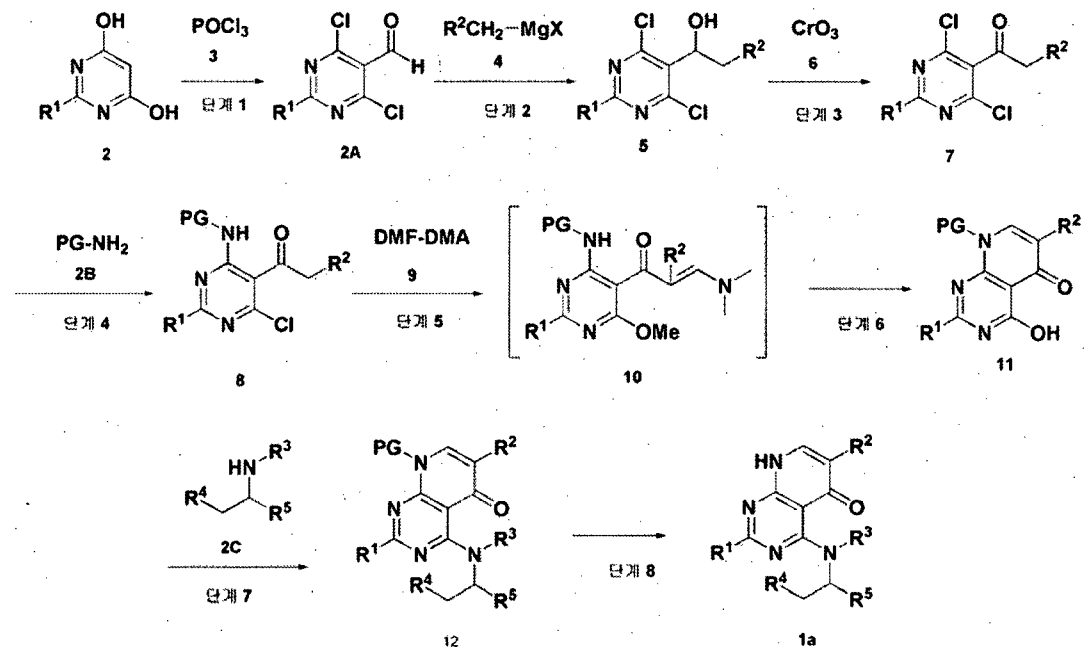
상기 단계 5에서 제조된 화학식 10으로 표시되는 화합물을 산 조건 하에 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 제조하는

단계(단계 6);

상기 단계 6에서 제조된 화학식 11로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 7);

- 5 상기 단계 7에서 제조된 화학식 12로 표시되는 화합물을 아민 보호기를 산 조건 하에 제거하여 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 8);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[반응식 1]



상기 반응식 1에서,

PG는 아민 보호기(Protecting group)이고;

화학식 1a로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1에서, ---A--- 가 이중결합이고, A가 탄소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 14로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 15로 표시되는 화합물과 화학식 16으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 17로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조된 화학식 17로 표시되는 화합물과 화학식 2B로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 18로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

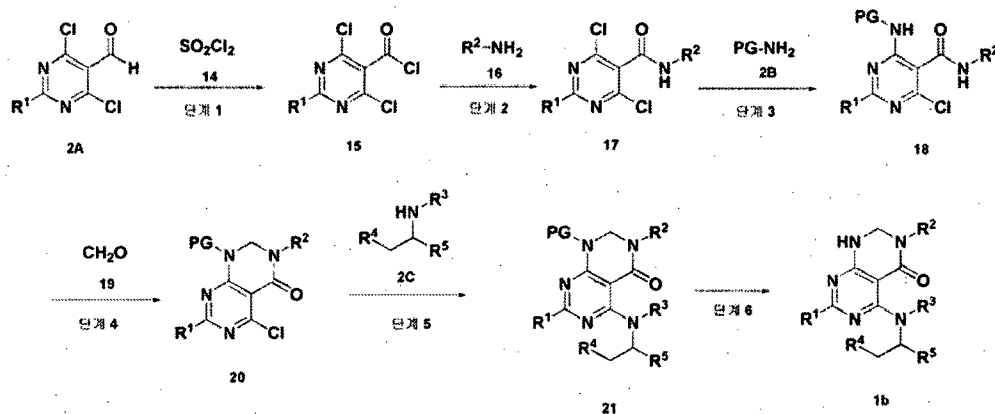
상기 단계 3에서 제조된 화학식 18로 표시되는 화합물과 화학식 19로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 20으로 표시되는 화합물을

제조하는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 제조된 화학식 20으로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 21로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5); 및

5 상기 단계 5에서 제조된 화학식 21로 표시되는 화합물의 아민 보호기를 산 조건 하에 제거하여 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 6);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[반응식 2]



상기 반응식 2에서,

PG는 아민 보호기(Protecting group)이고;

화학식 1b로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1에서, --- 가 단일결합이고, A가 질소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

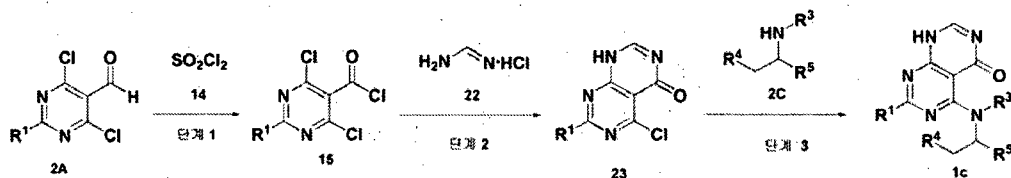
또한, 본 발명은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이,

화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 14로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 15로 표시되는 화합물과 화학식 22로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 23으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 2에서 제조된 화학식 23으로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[반응식 3]



상기 반응식 3에서,

화학식 1c로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1에서, --- 가 이중결합이고, A가 질소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

5 나아가, 본 발명은 상기 헤테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

10 또한, 본 발명은 상기 헤테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

15 【유리한 효과】

본 발명에 따른 헤테로아릴 유도체는 PI3 키나아제에 대하여 선택적으로 억제하는 효과가 우수하므로 혈액암, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 대장암, 간암, 위암, 췌장암, 결장암, 복막 전이암, 피부암, 방광암, 전립선암, 폐암, 골육종, 섬유성 종양, 뇌종양 등과 같은 암, 류머티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 갑상선 기능 항진증, 근무력증, 크론병, 강직성 척추염, 건선, 자가면역성 악성빈혈, 쇼그렌 증후군 등과 같은 자가면역 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 비염, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐형 사르코이드증, 흉막염, 폐포염, 혈관염, 기종, 폐렴, 기관지 확장증 등과 같은 호흡기 질환 등의 PI3 키나아제 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

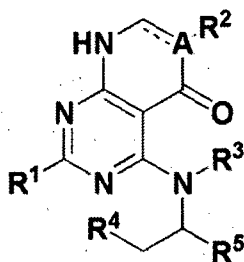
25 【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

30 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[화학식 1]



35 상기 화학식 1에서,

----는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고;

A는 탄소(C) 또는 질소(N)이고;

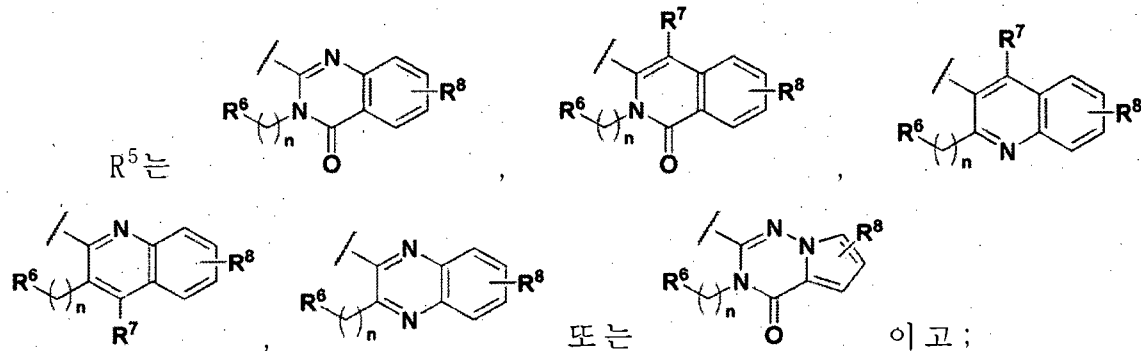
R¹는 수소, -NH₂ 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬티오이고;

5 R²는 수소, -CN, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C₃₋₇의 사이클로알킬 또는 할로젠이고;

단, ----가 이중결합이고 A가 N일 경우, R²는 존재하지 않고,

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 또는

10 R³ 및 R⁴는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 N의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및



여기서, n은 0 내지 3의 정수이고,

상기 R⁶은 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기

20 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬설폰일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -OH, 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터

25 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬설폰일, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬티오 또는 -

NR⁹R¹⁰이고, 여기서, 상기 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 디C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬아미노 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로

30 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는

35 비치환 또는 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서

상기 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴 및 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 할로겐 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있다.

바람직하게는,

상기 화학식 1에서,

----는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고;

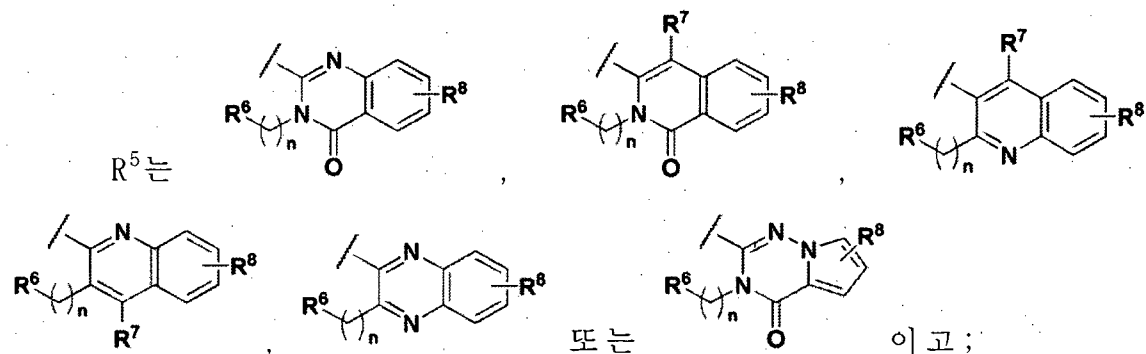
A는 탄소(C) 또는 질소(N)이고;

R¹는 수소, -NH₂ 또는 메틸티오이고;

R²는 수소, -CN, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C₃₋₅의 사이클로알킬 또는 할로겐이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 또는

R³ 및 R⁴는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 N의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및



여기서, n은 0 또는 1이고,

상기 R⁶은 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로겐 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

R⁷은 수소, 할로겐, 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 7 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로겐 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

R⁸은 수소, 할로겐, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C₁₋₃의

직쇄 또는 측쇄 알콕시이다.

보다 바람직하게는,

상기 화학식 1에서,

----는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고;

5 A는 탄소(C) 또는 질소(N)이고;

R¹는 수소, -NH₂ 또는 메틸티오이고;

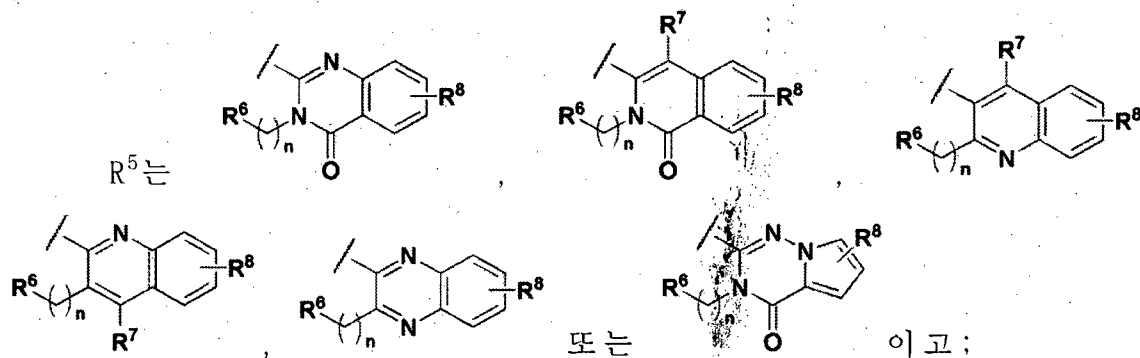
R²는 수소, -CN, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₃₋₅의 사이클로알킬 또는 할로겐이고;

10 R³은 수소이고;

R⁴는 수소 또는 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 또는

R³ 및 R⁴는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 N의 헤테로원자를 하나 포함하는 5 내지 7 원자의 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및

15



여기서, n은 0 또는 1이고,

상기 R⁶은 비치환 또는 치환된 페닐 또는 피리디닐이고,

20 상기 치환된 페닐 및 피리디닐은 독립적으로 할로겐 및 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고; 및

R⁷은 수소, 할로겐, 페닐, N의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 7 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로겐 및 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

25

R⁸은 수소, 할로겐 또는 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

30

보다 더 바람직하게는,

상기 화학식 1에서,

----는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고;

A는 탄소(C) 또는 질소(N)이고;

R¹는 수소 또는 -NH₂이고;

35

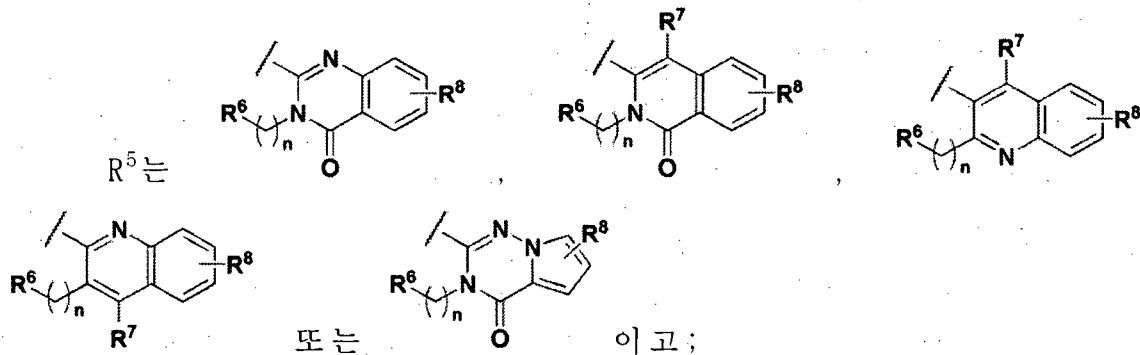
R²는 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필,

사이클로프로필 또는 사이클로펜틸이고;

R^3 은 수소이고;

R^4 는 수소 또는 메틸이고; 또는

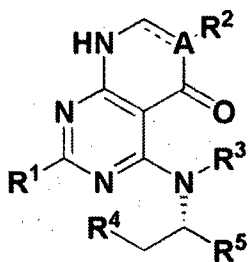
- 5 R^3 및 R^4 는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 피롤리딘을 형성할 수 있고; 및



- 10 여기서, n 은 0 또는 1이고,
 상기 R^6 은 비치환 또는 치환된 페닐 또는 피리디닐이고,
 상기 치환된 페닐 및 피리디닐은 독립적으로 -F, -Cl 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상
 15 치환될 수 있고;
 R^7 은 수소, -F, -Cl 또는 피리디닐이고; 및
 R^8 은 수소, -F 또는 -Cl이다.

- 이때, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1A로
 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체
 20 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

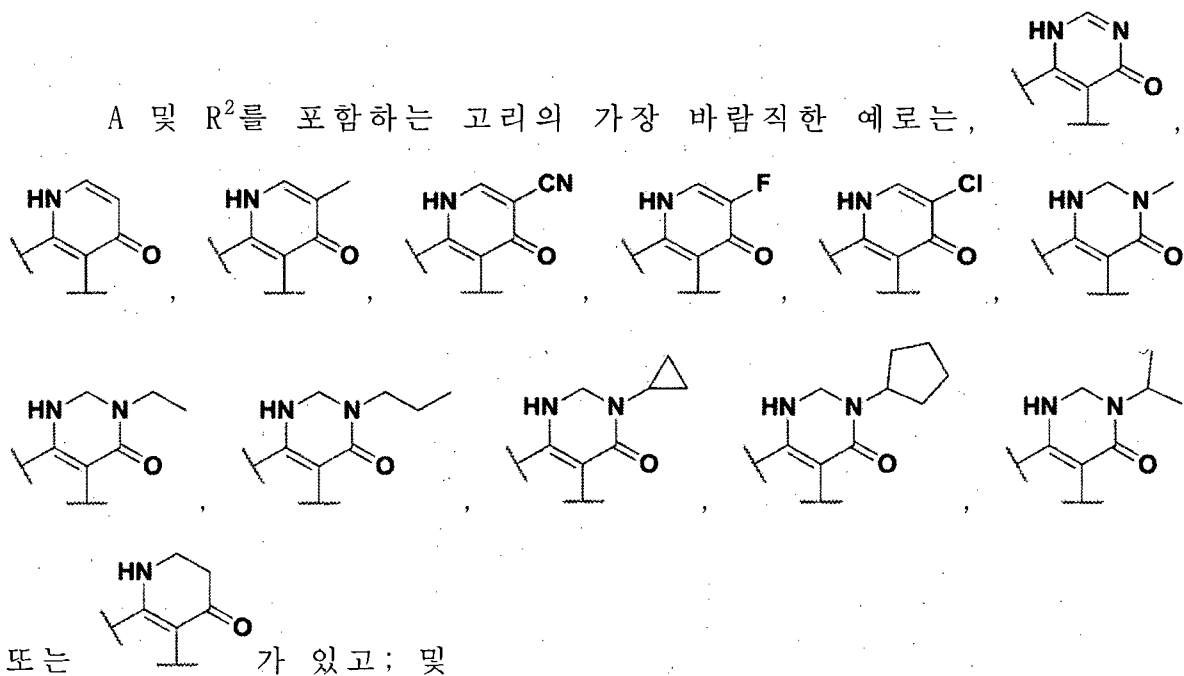
[화학식 1A]



- 상기 화학식 1A에서,
 ----, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와
 25 같다).

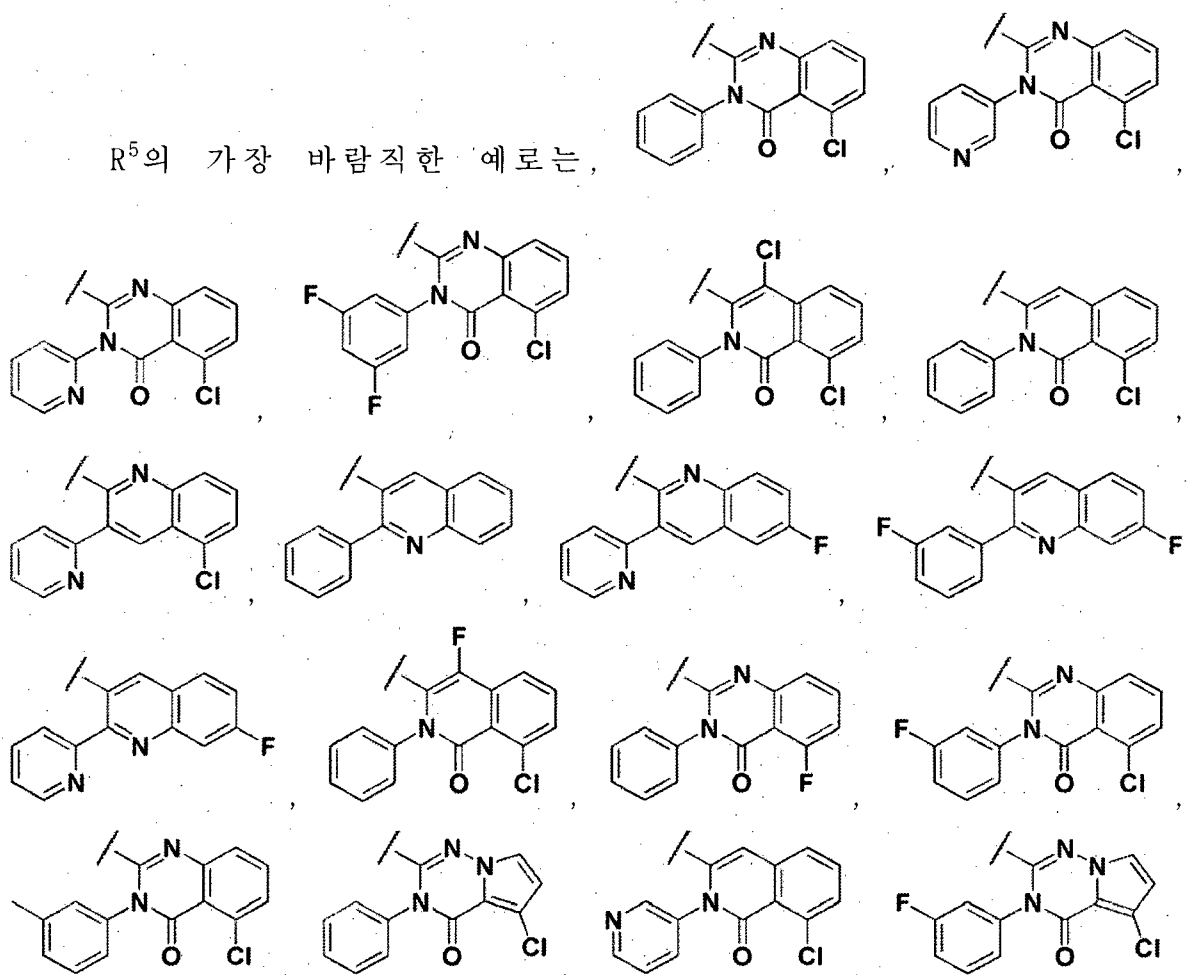
본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에서,

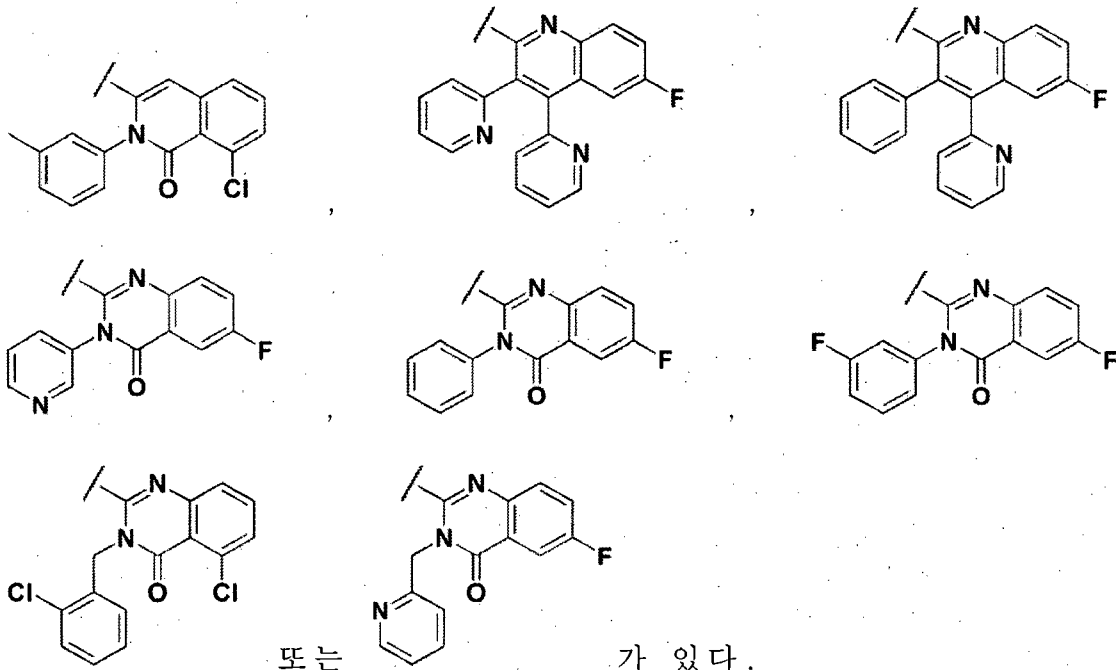
A 및 R²를 포함하는 고리의 가장 바람직한 예로는,



5

R⁵의 가장 바람직한 예로는,





5 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

<1> 4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

10 <2> 4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<3> 4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

15 <4> 4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<5> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<6> 4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<7> 4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

25 <8> 4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<9> 4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-

일)에틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<10> 4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

5 <11> 4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<12> 4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

10 <13> 4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<14> 4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

15 <15> 2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<16> 2-아미노-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<17> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

25 <18> 2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<19> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴;

30 <20> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<21> 4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

35 <22> 6-클로로-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

40 <23> 6-클로로-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<24> 6-클로로-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<25> 2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<26> 4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<27> 4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<28> 4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<29> 4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<30> 4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<31> 4-((1-(6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<32> 4-((1-(5-클로로-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<33> 4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<34> 4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<35> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<36> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<37> 5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<38> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<39> 5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<40> 3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<41> 3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<42> 5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<43> 5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<44> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<45> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<46> 5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<47> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<48> 5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<49> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<50> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<51> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<52> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<53> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<54> 7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<55> 7-아미노-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<56> 7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<57> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

5 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<58> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<59> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

10 다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<60> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

15 <61> 7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<62> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-에틸-2,3-

20 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<63> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<64> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

25 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<65> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

30 <66> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<67> 5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-2,3-

35 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<68> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<69> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

40 다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<70> 5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<71> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<72> 5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<73> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

10 다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<74> 5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<75> 5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

15 다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<76> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<77> 5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-(피리딘-3-일)-1,2-

20 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<78> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<79> 5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

25 다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<80> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

30 다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<81> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<82> 5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

35 다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<83> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

40 <84> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<85> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

5 <86> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<87> 7-아미노-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

10 <88> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

15 <89> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<90> 7-아미노-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

20 <91> 7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<92> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

25 <93> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<94> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

30 <95> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

35 <96> 7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<97> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

40 <98> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<99> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-

다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

<100>

4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-

5 다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예로는 하기와 같은 광학이성질체 화합물들을 들 수 있다:

<1>

(S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

10 다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<2>

(S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<3>

(S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-

15 다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<4>

(S)-4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-

3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-

20 5(8H)-온;

<5>

(S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<6>

(S)-4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-

25 d]피리미딘-5(8H)-온;

<7>

(S)-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-

일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<8>

(S)-4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-

일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

30 <9>

(S)-4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-

일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<10>

(S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

35 <11>

(S)-4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<12>

(S)-4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-

40 5(8H)-온;

<13>

(S)-4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-

5(8H)-온;

<14> (S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

5 <15> (S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

10 <16> (S)-2-아미노-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<17> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

15 <18> (S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<19> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴;

20 <20> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

25 <21> (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<22> (S)-6-클로로-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

30 <23> (S)-6-클로로-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<24> (S)-6-클로로-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

35 <25> (S)-2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<26> (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

40 <27> (S)-4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<28> (S)-4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-

일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<29> (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일))-3,4-
다히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<30> (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-
5 다히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<31> (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-
다히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<32> (S)-4-((1-(5-클로로-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-
다히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

10 <33> (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일메틸))-3,4-
다히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<34> (S)-4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-
일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<35> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-
15 다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<36> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일))-3,4-
다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

20 <37> (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-
다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<38> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-
다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

25 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<39> (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

30 <40> (S)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<41> (S)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<42> (S)-5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

35 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<43> (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-
다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<44> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-
40 다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<45> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일))-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<46> (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

5 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<47> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<48> (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

10 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<49> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-3-

메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

15 <50> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<51> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-

3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

20 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<52> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-

옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<53> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

25 다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<54> (S)-7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

30 <55> (S)-7-아미노-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-

일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<56> (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

35 <57> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<58> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-

3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

40 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<59> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-

3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<60> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

5 <61> (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<62> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-에틸-2,3-

10 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<63> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<64> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-2,3-

15 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<65> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

20 <66> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<67> (S)-5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-2,3-

25 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<68> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

30 <69> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<70> (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

35 <71> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<72> (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-

40 d]피리미딘-4(1H)-온;

<73> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-

일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<74> (S)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<75> (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

5 다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<76> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

10 <77> (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-(피리딘-3-일)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<78> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

15 다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<79> (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<80> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

20 다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<81> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

25 <82> (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<83> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

30 다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<84> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-

3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<85> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-

35 옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<86> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

40 <87> (S)-7-아미노-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<88> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<89> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<90> (S)-7-아미노-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<91> (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<92> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<93> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<94> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<95> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<96> (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<97> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<98> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

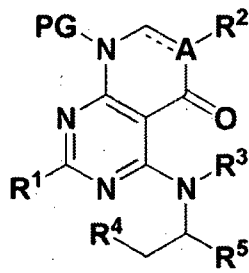
<99> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-

다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

<100> (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온.

또한, 본 발명은 하기 화학식 1B로 표시되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 중간체 화합물 또는 이의 광학 이성질체를 제공한다.

[화학식 1B]



상기 화학식 1B에서,

----, A, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 화학식 1에서 정의한 바와

5 같고; 및

PG는 t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐(Troc),

10 트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종의 아민 보호기이다.

상기 화학식 1B로 표시되는 화합물은 PG의 아민 보호기를 제거하여 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있는 중간체이다.

15

본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및

20

디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산,

25

푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드,

30

아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트,

35

디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트,

클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 2A로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 4로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조된 화학식 5로 표시되는 화합물과 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 제조된 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 2B로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 제조된 화학식 8로 표시되는 화합물과 화학식 9로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5); 및

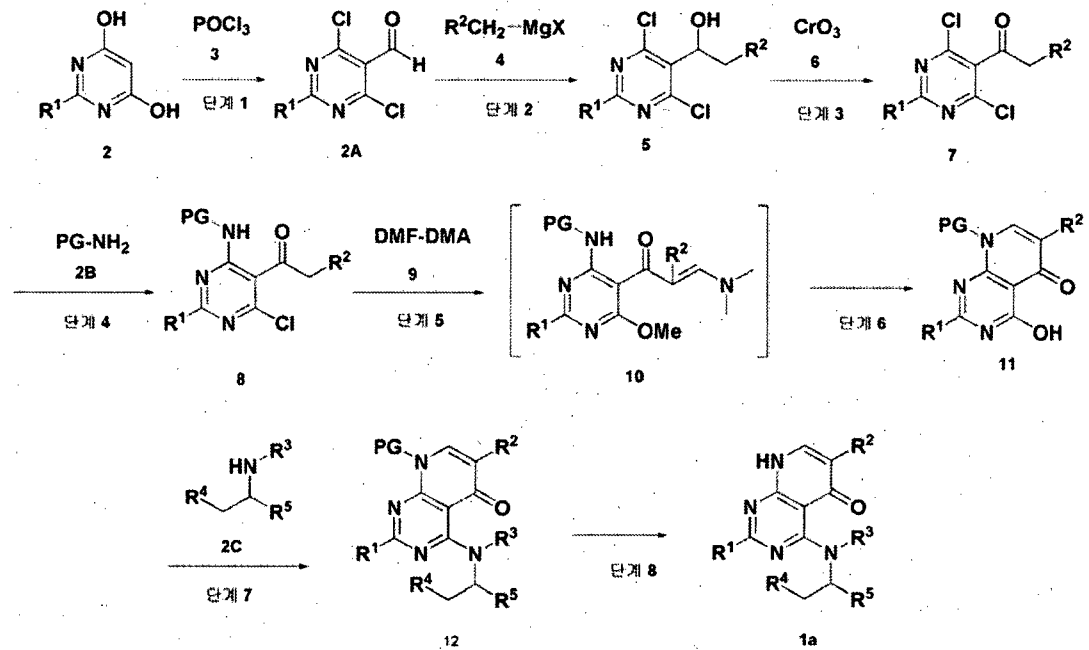
상기 단계 5에서 제조된 화학식 10으로 표시되는 화합물을 산 조건 하에 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 6);

상기 단계 6에서 제조된 화학식 11로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을

제조하는 단계(단계 7);

상기 단계 7에서 제조된 화학식 12로 표시되는 화합물을 아민 보호기를 산 조건 하에 제거하여 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 8);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[반응식 1]



상기 반응식 1에서,

PG는 아민 보호기(Protecting group)이고;

화학식 1a로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1에서, ---A--- 가 이중결합이고, A가 탄소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

이하, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 상세히 설명한다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 2A로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물에는 ZnCl_2 , SnCl_2 , SnCl_4 , FeCl_2 , FeCl_3 , POCl_3 등이 있고, 이를 당량 또는 과량으로 사용할 수 있으며, POCl_3 를 사용하는 것이 바람직하다.

또한, 상기 단계 1은 화학식 2A로 표시되는 화합물의 알데하이드를 형성하기 위한 탄소를 제공할 수 있는 화합물을 사용한다. 상기 탄소를 제공할 수 있는 화합물로는 특히 한정되는 것은 아니나, 디메틸포름아마이드 등을 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 4로 표시되는 화합물인 그리나드(Grignard) 시약을 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 제조된 화학식 5로 표시되는 화합물과 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

구체적으로는, 화학식 5로 표시되는 알콜 화합물과 화학식 6으로 표시되는 산화제를 반응시켜 화학식 7로 표시되는 알데하이드 화합물을 제조하는 단계로, 이때, 상기 화학식 6으로 표시되는 산화제에는 PCC (피리디늄 클로로크로메이트), PDC (피리디늄 디크로메이트), CrO_3 등이 있고, 이를 당량 또는 과량으로 사용할 수 있으며, CrO_3 를 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 4는 상기 단계 3에서 제조된 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 2B로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 화학식 2B로 표시되는 화합물에서 PG는 아민 보호기이고, 상기 아민 보호기는 t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐(Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 또는 아릴옥시카보닐(Alloc) 등이 있으며, p-메톡시벤질(PMB)이 바람직하다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 5는 상기 단계 4에서 제조된 화학식 8로 표시되는 화합물과 화학식 9로 표시되는 화합물인 DMF-DMA(디메틸포름아마이드-디메틸아세탈)를 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 6은 상기 단계 5에서 제조된 화학식 10으로 표시되는 화합물을 산 조건 하에 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 산은 염산, 황산, 브롬산, 아세트산 등이 있고, 이를 당량 또는 과량 사용할 수 있으며, 아세트산을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에

있어서, 상기 단계 7은 상기 단계 6에서 제조된 화학식 11로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

구체적으로는, 화학식 11로 표시되는 화합물, 화학식 2C으로
5 표시되는 화합물 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP) 및 염기 존재 하에 탈수축합반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 염기로는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-
10 다이이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운테센(DBU) 등의 유기염기 또는 소듐하이드록사이드, 소듐카보네이트, 포타슘카보네이트, 세슘카보네이트, 소듐하이드라이드 등의 무기염기를 당량 또는 과량으로 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있으며,
15 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운테센(DBU)을 사용하는 것이 바람직하다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 입체 선택성은 본 단계 7에 사용되는 화학식 2C로 표시되는 화합물의 입체 선택성에 의하여 결정된다. 따라서, 화학식 2C로 표시되는 화합물의 광학이성질체를 사용함으로써 화학식 1로 표시되는 화합물의 광학 이성질체를 제조할
20 수 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 8은 상기 단계 7에서 제조된 화학식 12로 표시되는 화합물을 아민 보호기를 산 조건 하에 제거하여 화학식 1a로 표시되는
25 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 산은 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오르아세트산 등이 있고, 이를 당량 또는 과량 사용할 수 있으며, 트리플루오르아세트산을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 반응식 1의 각 단계는 당 분야에서 잘 알려진 통상적인 제조방법을 수행할 수 있으며, 이때, 사용 가능한 염기로는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-다이이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-
35 디아자비사이클로[5.4.0]-7-운테센(DBU) 등의 유기염기; 또는 소듐하이드록사이드, 소듐카보네이트, 포타슘카보네이트, 세슘카보네이트, 소듐하이드라이드 등의 무기염기가 있으며, 이를 당량 또는 과량, 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고, 사용 가능한 반응 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF); 디옥산; 에틸에테르, 1,2-다이메톡시에탄 등을 포함하는 에테르용매; 메탄올, 에탄올, 프로판올
40 및 부탄올을 포함하는 저급 알코올; 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 디클로로메탄(DCM), 디클로로에탄, 물, 아세토나젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트,

크실렌설포네이트, 에틸아세테이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시크레이트, 락테이트, 하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등이 있으며, 이들 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 반응식 1로 나타내는 제조방법은 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 중간체 중 하나인 화학식 11로 표시되는 화합물을 용이하게 제조할 수 있는 신규한 제조방법일 뿐만 아니라, 중간체인 화학식 11로 표시되는 화합물로부터 이의 치환기인 하이드록실기(-OH)와 반응할 수 있는 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물 중 피리도-피리미딘 유도체를 다양하게 제조할 수 있는 제조방법으로서 유용하게 사용할 수 있다.

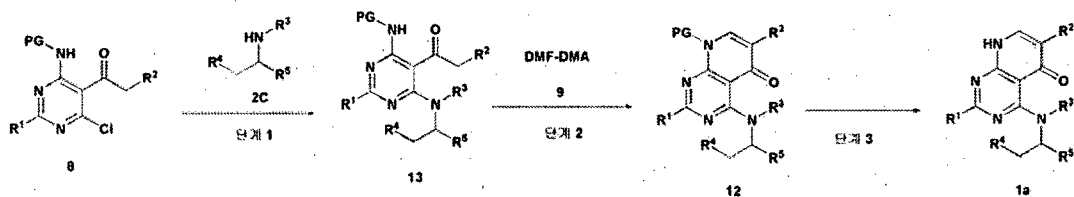
또한, 본 발명에 따른 상기 반응식 1로 나타내는 제조방법에 있어서, 화학식 1a로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1-a에 나타난 바와 같이,

상기 반응식 1의 단계 4에서 제조된 화학식 8로 표시되는 화합물을 화학식 2C로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 13으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조한 화학식 13으로 표시되는 화합물을 화학식 9로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 2에서 제조한 화학식 12로 표시되는 화합물을 아민 보호기를 산 조건 하에 제거하여 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 화학식 1a로 표시되는 화합물의 제조방법을 통해 제조할 수 있다:

[반응식 1-a]



상기 반응식 1-a에서,

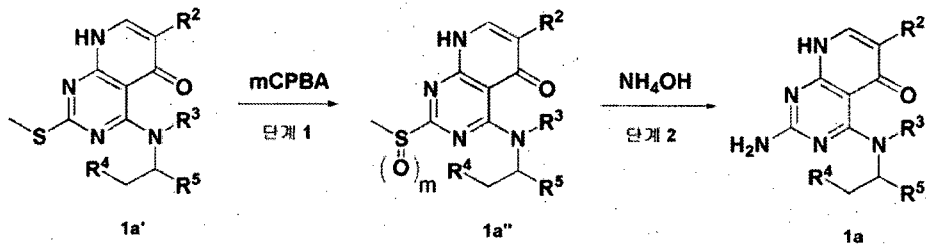
화학식 1a로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1에서, --- 가 이중결합이고, A가 탄소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

나아가, 본 발명에 따른 상기 반응식 1로 나타내는 제조방법에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물 중, R^1 이 $-\text{SCH}_3$ 인 화합물로부터 $-\text{NH}_2$ 인 화합물로 제조할 경우, 하기 반응식 1-b에 나타난 바와 같이,

화학식 1a'로 표시되는 화합물과 mCPBA(3-클로로벤조익 에이드)를 반응시켜 화학식 1a''로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

- 5 상기 단계 1에서 제조된 화학식 1a''로 표시되는 화합물을 NH₄OH 존재 하에 반응시켜 R¹이 -NH₂인 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);를 포함하는 제조방법을 더 수행할 수 있다:

[반응식 1-b]



- 10 상기 반응식 1-b에서,
화학식 1a로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1에서, 가 이중결합이고, A가 탄소인 화학식 1의 유도체이며, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, m은 1 또는 2이다.

- 15 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,
화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 14로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

- 20 상기 단계 1에서 제조된 화학식 15로 표시되는 화합물과 화학식 16으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 17로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

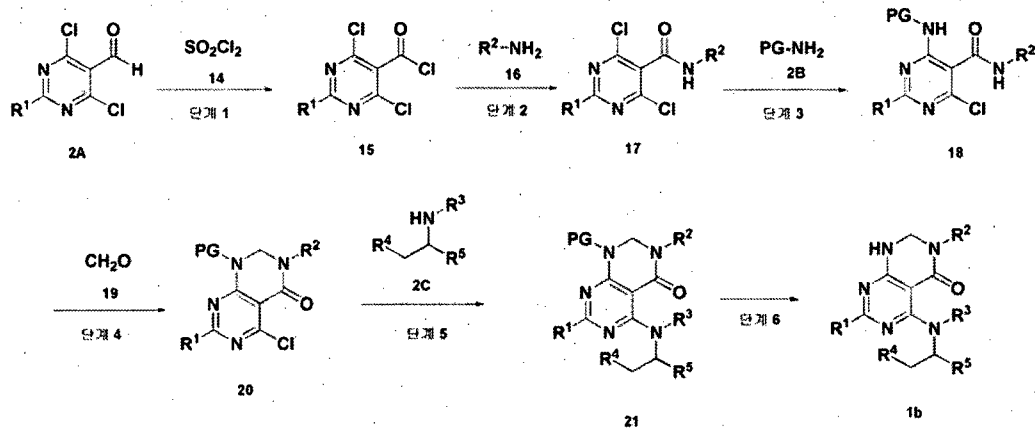
상기 단계 2에서 제조된 화학식 17로 표시되는 화합물과 화학식 2B로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 18로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

- 25 상기 단계 3에서 제조된 화학식 18로 표시되는 화합물과 화학식 19로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 20으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 제조된 화학식 20으로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 21로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5); 및

- 30 상기 단계 5에서 제조된 화학식 21로 표시되는 화합물의 아민 보호기를 산 조건 하에 제거하여 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 6);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[반응식 2]



상기 반응식 2에서,

PG는 아민 보호기(Protecting group)이고;

- 5 화학식 1b로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1에서, --- 가 단일결합이고, A가 질소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

- 10 본 발명에 따른 상기 반응식 2로 나타내는 제조방법의 각 단계별로는 상술한 반응식 1의 제조방법과 동일 또는 유사한 방법 또는 당 분야에서 잘 알려진 통상적인 제조방법을 수행할 수 있다.

- 따라서, 본 발명에 따른 상기 반응식 2로 나타내는 제조방법은, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 중간체 중 하나인 화학식 20으로 표시되는 화합물을 용이하게 제조할 수 있는 신규한 제조방법일 뿐만 아니라, 중간체인 화학식 20으로 표시되는 화합물로부터 이의 치환기인 클로라이드($-\text{Cl}$)와 반응할 수 있는 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물 중 다이하이드로 피리미도-피리미딘 유도체를 다양하게 제조할 수 있는 제조방법으로서 유용하게 사용할 수 있다.

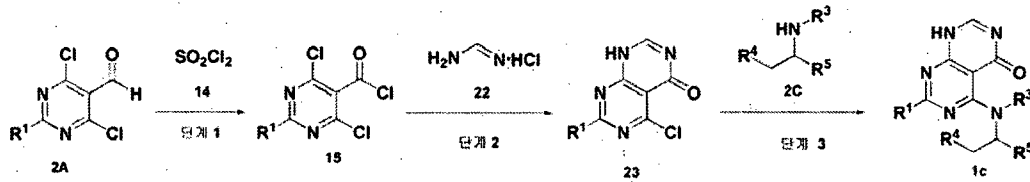
- 20 또한, 본 발명은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이,

화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 14로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

- 25 상기 단계 1에서 제조된 화학식 15로 표시되는 화합물과 화학식 22로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 23으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 2에서 제조된 화학식 23으로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

- 30 [반응식 3]



상기 반응식 3에서,

화학식 1c로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1에서, --- 가 이중결합이고, A가 질소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는
5 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

본 발명에 따른 상기 반응식 3으로 나타내는 제조방법의 각 단계별로는 상술한 반응식 1의 제조방법과 동일 또는 유사한 방법 또는 당 분야에서 잘 알려진 통상적인 제조방법을 수행할 수 있다.

따라서, 본 발명에 따른 상기 반응식 3으로 나타내는
10 제조방법은, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 중간체 중 하나인 화학식 23으로 표시되는 화합물을 용이하게 제조할 수 있는 신규한 제조방법일 뿐만 아니라, 중간체인 화학식 23으로 표시되는 화합물로부터 이의 치환기인 클로라이드($-\text{Cl}$)와 반응할 수 있는
15 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물 중 피리미도-피리미딘 유도체를 다양하게 제조할 수 있는 제조방법으로서 유용하게 사용할 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 상기 반응식 3으로 나타내는 제조방법에
20 있어서, 화학식 1c로 표시되는 화합물은 하기 반응식 3-a에 나타난 바와 같이,

상기 반응식 3의 단계 1에서 제조된 화학식 15로 표시되는 화합물과 화학식 24로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 25로
25 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 25로 표시되는 화합물과 화학식 2B로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 26으로 표시되는 화합물을
제조하는 단계(단계 2);

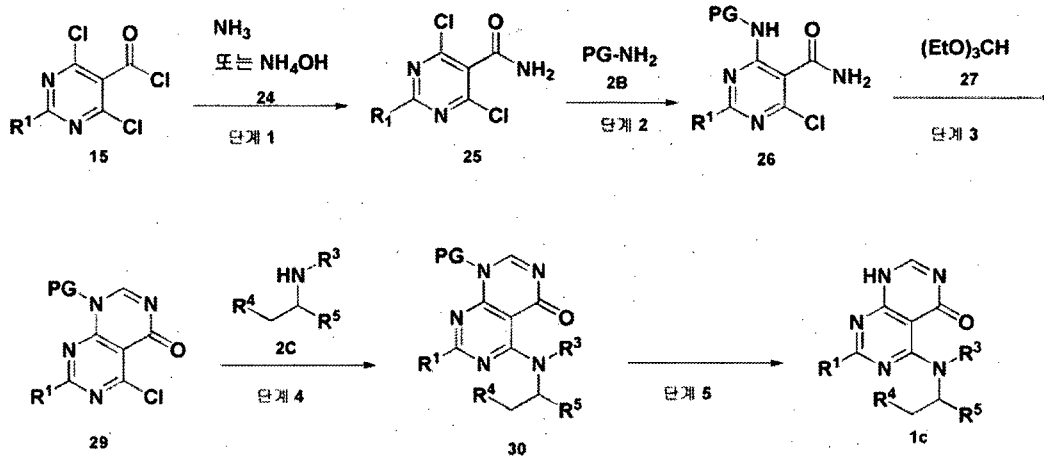
상기 단계 2에서 제조된 화학식 26으로 표시되는 화합물과 화학식 27로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 29로 표시되는
30 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 제조된 화학식 29로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 30으로 표시되는 화합물을
제조하는 단계(단계 4); 및

상기 단계 4에서 제조된 화학식 30로 표시되는 화합물의 아민
35 보호기를 산 조건 하에 제거하여 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5);를 포함하는 화학식 1c로 표시되는 화합물의 제조방법을 통해 제조할 수 있다.

[반응식 3-a]

38



상기 반응식 3-a에서,

PG는 아민 보호기(Protecting group)이고;

화학식 1c로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1에서, --- 가 이중결합이고, A가 질소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

나아가, 본 발명은 상기 헤테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 헤테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 PI3K α , PI3K β , PI3K δ 및 PI3K γ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 PI3 키나아제에 대하여 선택적으로 억제하는 것을 특징으로 한다.

구체적으로, 상기 PI3 키나아제 관련 질환은 암, 자가면역 질환, 호흡기 질환 등을 포함할 수 있다.

여기서, 상기 암은 골수화생, 만성 골수성 단구 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 적백혈병, 호지킨 및 비 호지킨 질환, B-세포 림프종, 급성 T-세포 백혈병, 골수이형성 증후군, 형질 세포 장애, 모발상 세포 백혈병, 카복시 육종, 림프종 등과 같은 혈액암, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 대장암, 간암, 위암, 췌장암, 결장암, 복막 전이암, 피부암, 방광암, 전립선암, 폐암, 골육종, 섬유성 종양, 뇌종양 등을 포함할 수 있다.

또한, 상기 자가면역 질환은 류머티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 갑상선 기능 항진증, 근무력증, 크론병, 강직성 척추염, 건선, 자가면역성 악성빈혈, 쇼그렌 증후군 등을 포함할 수 있다.

나아가, 상기 호흡기 질환은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 비염, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐염증성 질환, 규폐증, 폐형 사르코이드증, 흉막염, 폐포염, 혈관염, 기종, 폐렴, 기관지 확장증

등을 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 PI3K α , β , γ 및 δ 에 대한 억제 활성을 검증한 결과, 본 발명의 실시예
5 화합물이 PI3 키나아제 α , β , γ 및 δ 에 대해 억제 활성을 우수하게 나타내며, 특히, PI3 키나아제 γ 또는 δ 에 대해 매우 낮은 값에서 억제 활성을 나타내는 것을 확인하였다. (실험예 1 내지 4 참조).

따라서, 본 발명에 따른 화합물은 PI3 키나아제 억제제로
10 작용함으로써 혈액암, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 대장암, 간암, 위암, 췌장암, 결장암, 복막 전이암, 피부암, 방광암, 전립선암, 폐암, 골육종, 섬유성 종양, 뇌종양 등과 같은 암, 류머티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 갑상선 기능 항진증, 근無力증, 크론병, 강직성 척추염, 건선, 자가면역성 악성빈혈, 쇼그렌 증후군 등과 같은 자가면역 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD),
15 비염, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐형 사르코이드증, 흉막염, 폐포염, 혈관염, 기종, 폐렴, 기관지 확장증 등과 같은 호흡기 질환 등의 PI3 키나아제 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서, 상기 화학식 1로
20 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를
25 사용하여 제조될 수 있다.

경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이
30 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분, 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를
35 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는
40 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제

또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 Kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.1-1000 mg/일이며, 바람직하게는 1-500 mg/일이며, 또한 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

나아가, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

또한, 본 발명은 상기 헥테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

여기서, 상기 PI3 키나아제 관련 질환은 혈액암, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 대장암, 간암, 위암, 췌장암, 결장암, 복막 전이암, 피부암, 방광암, 전립선암, 폐암, 골육종, 섬유성 종양, 뇌종양 등과 같은 암, 류머티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 갑상선 기능 항진증, 근無力증, 크론병, 강직성 척추염, 건선, 자가면역성 악성빈혈, 쇼그렌 증후군 등과 같은 자가면역 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 비염, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐염증성 질환, 규폐증, 폐형 사르코이드증, 흉막염, 폐포염, 혈관염, 기종, 폐렴, 기관지 확장증 등과 같은 호흡기 질환 등을 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 PI3 키나아제 대한 억제제로 작용함으로써 상기 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물로 식품, 음료 등의 건강기능보조 식품에 첨가할 수 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1

내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

또한, 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 g당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

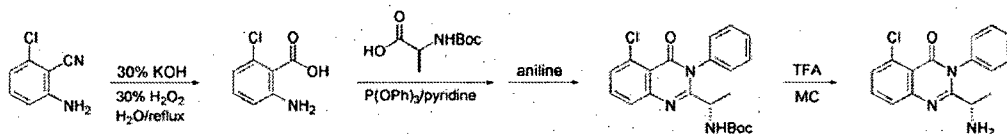
나아가, 상기 외에 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

【발명의 실시를 위한 형태】

이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 대하여 상세히 설명한다.

단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

<제조예 1> (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: 2-아미노-6-클로로벤조익 에시드의 제조

2-아미노-6-클로로벤조니트릴 5 g(32.77 mmol), 30% 포타슘 하이드록사이드(50mL), 30% 하이드로젠 퍼옥사이드 수용액(3 mL) 반응혼합물을 12 시간 동안 가열 환류한 후 상온으로 냉각하고 디에틸 에테르를 가해 추출한 수용액층을 분리한 후 12N HCl로 산성화(pH =

3-4) 시켜 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화
소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압
농축하여 목적 화합물 2-아미노-6-클로로벤조익 애시드 5.31 g(30.95
mmol, 94% 수율)을 주황색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24(s, 2H), 7.00-7.06(t, J =
7.5 Hz, 1H), 6.64(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.56(d, J = 7.8Hz, 1H).

단계 2: tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-
다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

상기 단계 1에서 얻은 2-아미노-6-클로로벤조익 애시드 1.00
g(5.89 mmol), N-Boc-L-알라닌(1 당량), 트리페닐 포스파이트(1.2
당량), 무수 피리딘(5 mL) 반응혼합물을 55 °C에서 12 시간 동안
교반하고 아닐린(1 당량)을 넣고 6 시간 동안 더 가열한 후에
상온으로 냉각하여 감압농축 하고 1N HCl을 가하여 산성화(pH: 5-6)
시켜 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로
세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼
크로파토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 ->
헥산/에틸 아세테이트, 1/1)로 분리하여 목적 화합물 tert-부틸 (S)-
(1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-
일)에틸)카바메이트 1.63 g(4.09 mmol, 69% 수율)을 노란색 고체로
얻었다.

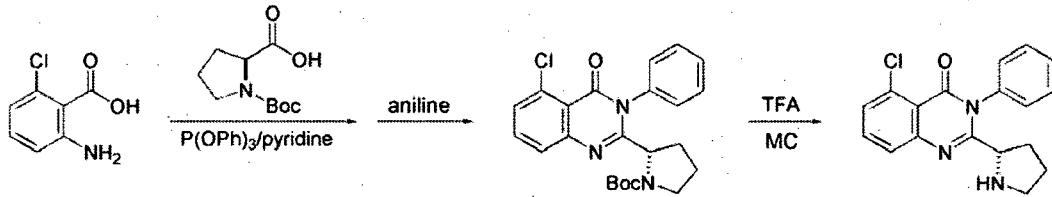
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.63(m, 2H), 7.46-7.57(m, 4H),
7.36-7.39(m, 1H), 7.29(s, 1H), 5.59(s, 1H), 4.50(s, 1H), 1.37-
1.46(m, 9H), 1.25(d, J = 6.5Hz, 3H).

단계 3: (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-
온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-4-옥소-3-
페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트 1.634 g(4.09
mmol)을 디클로로메탄(15 mL)에 녹여 트리플루오로아세트릭 애시드(TFA,
5 mL)를 넣고 40°C에서 3 시간 동안 환류한 후에 상온으로 냉각하여
포화 NaHCO_3 수용액을 천천히 가해 중화시켜 에틸 아세테이트로
추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을
분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로파토그래피(SiO_2 ,
용리액: 디클로로메탄/메탄올, 20/1 -> 디클로로메탄/메탄올, 5/1)로
분리하여 목적 화합물 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-
페닐퀴나졸린-4(3H)-온 1.046 g(3.49 mmol, 85% 수율)을 흰색 고체로
얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.64(m, 2H), 7.51-7.59(m, 3H),
7.44-7.48(m, 1H), 7.27-7.29(m, 2H), 3.63-3.70(m, 1H), 1.83(s, 2H),
1.27(d, J = 6.5Hz, 3H).

<제조예 2> (S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

(tert-부톡시카보닐)-L-프롤린 3.76 g(17.47 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 2와 동일한 제조방법으로 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트를 5.51 g(12.94 mmol, 74% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

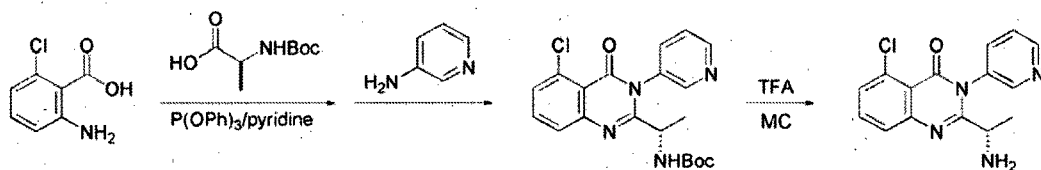
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.61(m, 6H), 7.32-7.34(m, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 4.40-4.43(m, 1H), 3.41-3.52(m, 2H), 1.86-2.06(m, 3H), 1.70-1.76(m, 1H), 1.30(s, 9H).

단계 2: (S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 5.53 g(12.99 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 3과 동일한 제조방법으로 (S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 3.3 g(10.13 mmol, 78% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.62(m, 2H), 7.47-7.54(m, 4H), 7.27-7.29(m, 2H), 3.75-3.79(m, 1H), 3.22-3.26(m, 1H), 3.73-3.76(m, 1H), 1.69-1.77(m, 4H).

<제조예 3> (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-2-(1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

3-아미노피리딘 1.59 g(16.90 mmol)을 사용하여 상기 제조예 1의 단계 2와 동일한 제조방법으로 tert-부틸 (S)-2-(1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트를 4.06 g(10.14 mmol, 60% 수율)을 아이보리색

고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.77(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.45-7.82(m, 5H), 5.47(s, 1H), 4.35-4.38(m, 1H), 1.41(s, 9H), 1.26-1.31(m, 3H).

5

단계 2: (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

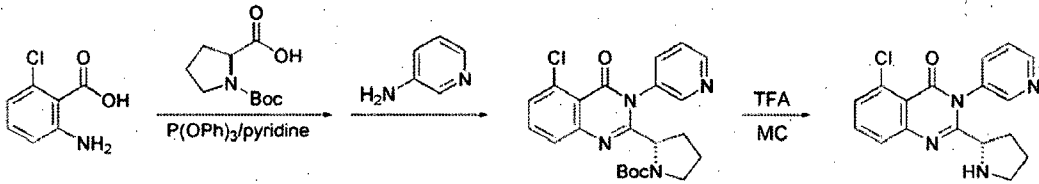
상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-2-(1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트 4.08 g(10.18 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 3과 동일한 제조방법으로 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 2.6 g(8.65 mmol, 85% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

10

15

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.78(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.65-7.71(m, 3H), 7.52-7.56(m, 2H), 3.57-3.64(m, 1H), 1.29(dd, J = 22.7, 5.9 Hz, 3H).

<제조예 4> (S)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



20

단계 1: tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

25

3-아미노피리딘 1.65 g(17.55 mmol)을 사용하여 상기 제조예 1의 단계 2와 동일한 제조방법으로 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트를 3.82 g(8.95 mmol, 51% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.74-8.77(m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.45-7.70(m, 5H), 4.27-4.41(m, 1H), 3.70-3.83(m, 1H), 3.45-3.60(m, 1H), 1.92-1.99(m, 2H), 1.77-1.87(m, 2H), 1.31(d, J = 11.3 Hz, 9H).

30

단계 2: (S)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

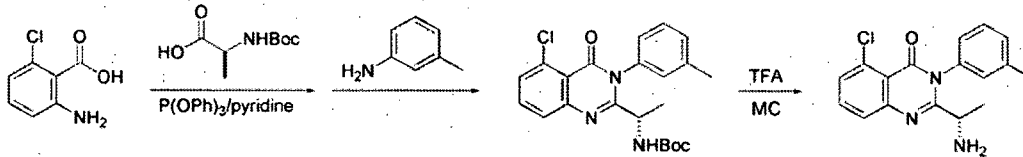
35

상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 3.83 g(8.97 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 3과 동일한 제조방법으로 (S)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 2.6 g(7.80 mmol, 87% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.75(s, 1H), 8.55-8.59(d, J = 12.2

Hz, 1H), 7.63-7.70(m, 3H), 7.50-7.52(m, 2H), 3.63-3.81(m, 1H), 3.20-3.27(m, 1H), 2.74-2.79(m, 1H), 1.65-1.78(m, 4H).

<제조예 5> (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(m-톨릴)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

m-톨루이딘 1.88 g(17.56 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 2와 동일한 제조방법으로 tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트를 5.1 g(12.29 mmol, 70% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

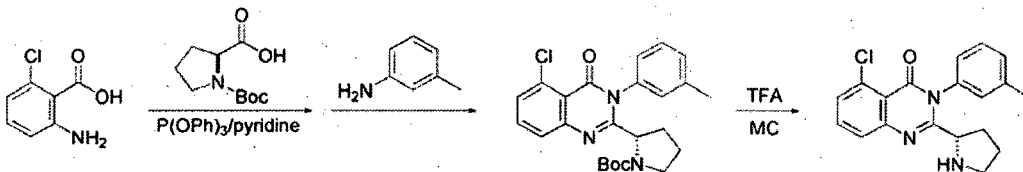
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.62(s, 2H), 7.39-7.47(m, 2H), 7.31-7.33(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.08(s, 1H), 5.61(s, 1H), 4.50-4.53(m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.42(s, 9H), 1.27(s, 3H).

단계 2: (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(m-톨릴)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트 5.0 g(12.10 mmol) 제조예 1의 단계 3과 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(m-톨릴)퀴나졸린-4(3H)-온을 3.0 g(9.56 mmol, 79 %수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.63(m, 2H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.30-7.33(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05-7.08(m, 2H), 3.66-3.73(q, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 1.27-1.29(d, J = 6.5 Hz, 3H).

<제조예 6> (S)-5-클로로-2-(피롤리딘-2-일)-3-(m-톨릴)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: (S)-tert-부틸 2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

m-톨루이딘 1.87 g(17.41 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 2와 동일한 제조방법으로 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트를

5.67 g(12.88 mmol, 74% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

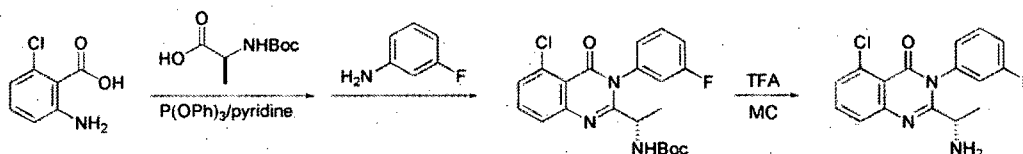
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.58(m, 2H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.30-7.33(m, 1H), 7.14(s, 1H), 7.02(s, 1H), 4.43-4.51(m, 1H), 3.63-3.74(m, 1H), 3.42-3.50(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.93-2.04(m, 3H), 1.73-1.79(m, 1H), 1.23-1.37(m, 9H).

단계 2: (S)-5-클로로-2-(피롤리딘-2-일)-3-(m-톨릴)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 5.69 g(12.93 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 3과 동일한 제조방법으로 (S)-5-클로로-2-(피롤리딘-2-일)-3-(m-톨릴)퀴나졸린-4(3H)-온을 4 g(11.77 mmol, 91% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.58(m, 4H), 7.35(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.05(s, 1H), 4.44-4.51(m, 1H), 3.42-3.50(m, 1H), 3.18-3.24(m, 1H), 2.44(d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.76-1.93(m, 4H).

<제조예 7> (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-2-(1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

3-플루오로아닐린 1.94 g(17.43 mmol)을 사용하여 상기 제조예 1의 단계 2와 동일한 제조방법으로 tert-부틸 (S)-2-(1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트를 4.88 g(11.68 mmol, 67% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.63(m, 4H), 7.14-7.23(m, 1H), 7.03-7.17(m, 2H), 5.44-5.55(m, 1H), 4.48-4.52(m, 1H), 1.42(s, 9H), 1.18-1.31(m, 3H).

단계 2: (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

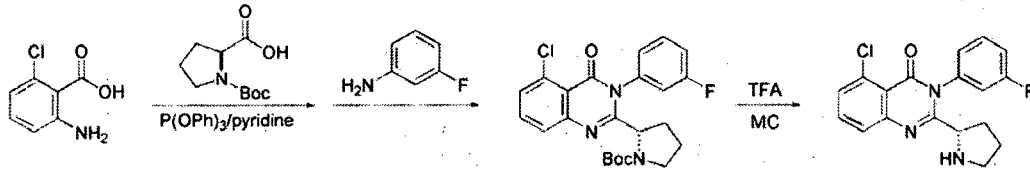
상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-2-(1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트 4.88 g(11.80 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 3과 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온을 2.4 g(7.55 mmol, 64% 수율)을

흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 1.64(s, 1H), 7.63(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.60(m, 2H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.04-7.10(m, 2H), 3.65-3.71(m, 1H), 1.31(dd, J = 6.5, 1.3 Hz, 3H).

5

<제조예 8> (S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

3-플루오로아닐린 1.93 g(17.39 mmol)을 사용하여 상기 제조예 1의 단계 2와 동일한 제조방법으로 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트를 6.33 g(14.26 mmol, 82% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

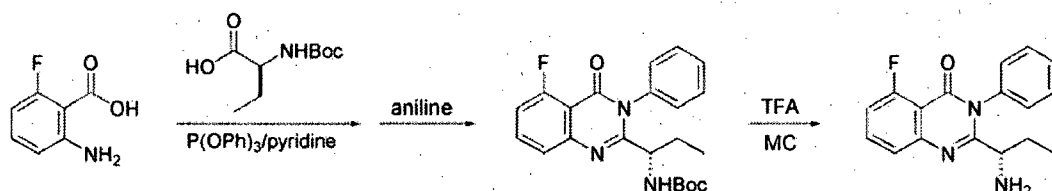
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.65(m, 3H), 7.34-7.49(m, 2H), 6.97-7.23(m, 2H), 4.42-4.51(m, 1H), 3.65-3.77(m, 1H), 3.42-3.54(m, 1H), 1.91-2.11(m, 3H), 1.79-1.88(m, 1H), 1.26-1.37(m, 9H).

단계 2: (S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 6.49 g(14.62 mmol)를 사용하여 제조예 1의 단계 3과 동일한 제조방법으로 (S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 3.82 g(11.11 mmol, 76% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.62(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.44-7.58(m, 2H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.02-7.12(m, 2H), 3.78-3.81(m, 1H), 3.24-3.28(m, 1H), 3.00(s, 1H), 2.77-2.80(m, 1H), 1.72-1.82(m, 4H).

<제조예 9> (S)-2-(1-아미노프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)카바메이트의 제조

(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)부타노익 애시드 2.97g(14.61 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 2와 동일한 제조방법으로 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 4.42 g(11.11 mmol, 76% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

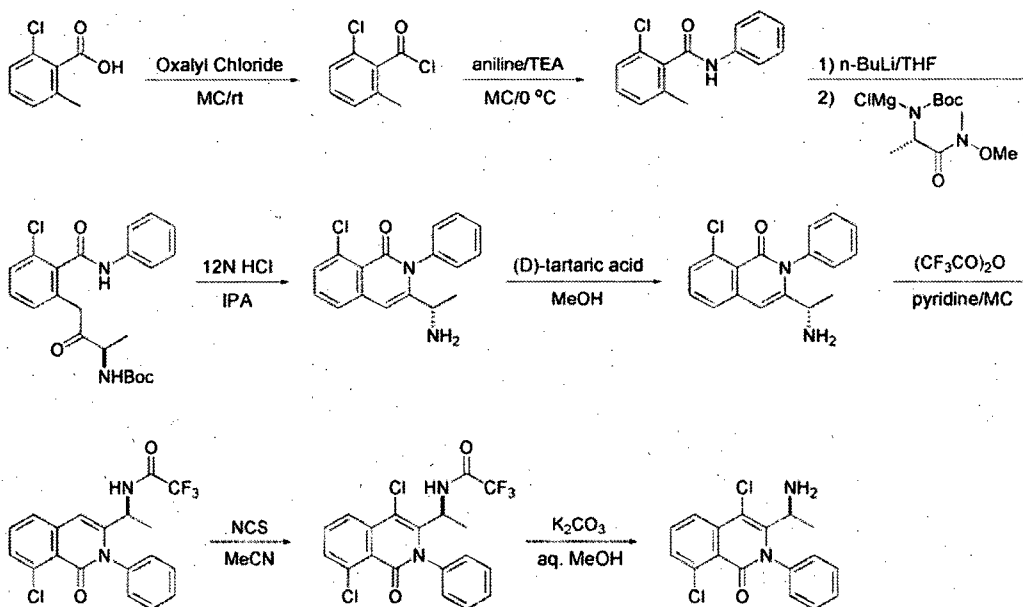
^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39-7.43(m, 1H), 7.07-7.19(m, 3H), 6.99-7.02(m, 2H), 6.72-6.88(m, 2H), 3.51-3.56(m, 1H), 2.92(s, 1H), 1.26-1.31(m, 1H), 1.10-1.17(m, 1H), 0.92(s, 9H), 0.21(t, J = 6.7 Hz, 3H).

단계 2: (S)-2-(1-아미노프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 4.16 g(10.47 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 3과 동일한 제조방법으로 (S)-2-(1-아미노프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온 32.43 g(8.17 mmol, 78% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.73(m, 1H), 7.50-7.56(m, 4H), 7.27-7.28(m, 3H), 7.11(t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.40-3.44(m, 1H), 1.75-1.84(m, 1H), 1.46-1.55(m, 1H), 0.79(t, J = 7.4 Hz, 3H).

<제조예 10> (S)-3-(1-아미노에틸)-4,8-디클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



단계 1: 2-클로로-6-메틸벤조일 클로라이드의 제조

2-클로로-6-메틸벤조익 애시드 10.073 g(59.04 mmol), 무수 디클로로메탄(150 mL) 용액에 옥살릴클로라이드 10.3 ml(118.09 mmol, 2 당량)을 넣고 디메틸포름아마이드를 1-2 방울 적하시킨 후 상온에서 4 시간 교반하고 감압 농축하여 화합물 2-클로로-6-메틸벤조일 클로라이드 11.479 g(59.04 mmol, 100% 수율)을 갈색 액체로 얻었다.

단계 2: 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아마이드의 제조

아닐린 5.8 mL(63.76 mmol, 1.05 당량), 트리에틸아민 14.8 mL(106.26 mmol, 1.75 당량)를 무수 디클로로메탄(150 mL)에 녹이고 0°C에서 상기 단계 1에서 제조한 2-클로로-6-메틸벤조일 클로라이드 11.48 g(60.7 mmol, 1.0 당량)을 무수 디클로로메탄(20 mL)에 녹인 용액을 천천히 10분 동안 적하시키고 5 시간 동안 교반한 후에 1N HCl, 물, 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 순차적으로 세척하여 유기층을 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 증류하여 얻은 고체를 헥산/에틸 아세테이트로 재결정하여 화합물 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아마이드 13.0g(52.9 mmol, 87%)을 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56(s, 1H), 7.69-7.72(d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27-7.37(m, 5H), 7.10(t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.31(s, 3H).

단계 3: tert-부틸 (S)-(4-(3-클로로-2-(페닐카바모일)페닐)-3-옥소부탄-2-일)카바메이트의 제조

상기 단계 2에서 제조한 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아마이드 6 g(24.42 mmol)를 무수 THF(50 mL)에 녹여 -30 °C에서 n-BuLi 24.42 ml(61.05 mmol, 2.5 당량)을 천천히 넣고 1 시간 교반한 반응혼합물에 tert-부틸 (S)-(1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트 8.5 g(36.63 mmol, 1.5 당량)를 무수 THF(50 mL)에 녹여 -30 °C에서 이소프로필 마그네슘 클로라이드 56.35 ml(73.26 mmol, 3.0 당량)를 천천히 넣은 뒤 1 시간 교반한 반응혼합물을 케놀라를 사용하여 천천히 적하한 후에 -15 °C에서 2시간 동안 교반하였다. -15 °C ~ -10 °C를 유지하면서 상기 반응혼합물에 물, 1 N HCl을 순차적으로 가하여 pH 5로 맞추는 뒤 상온으로 가열하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: CH₂Cl₂/MeOH, 30/1 → CH₂Cl₂/MeOH, 10/1)로 분리하여 화합물 tert-부틸 (S)-(4-(3-클로로-2-(페닐카바모일)페닐)-3-옥소부탄-2-일)카바메이트 8.8 g(21.11 mmol, 86% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.90(s, 1H), 7.59(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29-7.35(m, 4H), 7.13-7.18(m, 2H), 5.01(s, 1H), 4.33-4.37(m, 1H), 3.91-4.06(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.24(d, J = 7.3 Hz, 3H).

단계 4: (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

상기 단계 3에서 제조한 tert-부틸 (S)-(4-(3-클로로-2-(페닐카바모일)페닐)-3-옥소부탄-2-일)카바메이트 8.8 g(21.11 mmol)을 IPA/12 N HCl(5/3, 160 mL)에 녹여 65 °C에서 2 시간 동안 교반한 후에 감압 농축하고 포화 소듐바이카보네이트 수용액을 가해 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 분리, 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: CH₂Cl₂/MeOH, 10/1 → CH₂Cl₂/MeOH, 5/1)로 분리하여 화합물 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 4.871 g(16.30 mmol, 77% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

단계 5: (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

상기 단계 4에서 제조한 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 4.871 g(16.30 mmol)을 메탄올(100 mL)에 녹여 (D)-타타릭(tartaric) 애시드 2.45 g(16.30 mmol, 1.0 당량)을 넣고 상온에서 30분 교반하고 90분 환류 하여 반응혼합물을 상온에서 12 시간 동안 교반한 후에 생긴 흰색 고체를 여과하여 물을 가하고 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 pH 8로 적정하여 상온에서 30분 교반한 후에 생긴 흰색 고체를 여과, 건조시켜 화합물 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 3.74 g(12.50 mmol, 77% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.56(m, 7H), 7.28(s, 1H), 6.71(s, 1H), 3.68-3.74(q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.31(s, 2H), 1.25(d, J = 6.5 Hz, 3H).

단계 6: (S)-N-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아마이드의 제조

상기 단계 5에서 제조한 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 2.99 g(10.00 mmol), 무수 피리딘(3 당량)을 무수 CH₂Cl₂(15 mL)에 넣고 0 °C에서 트리플루오로아세트엔하이드라이드[(CF₃CO)₂O, 1.2 당량]을 가해 30분 후 반응혼합물을 상온으로 가열하여 2 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물과 에틸 아세테이트를 가하여 추출하고 유기층을 분리하여 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 → 헥산/에틸 아세테이트, 2/1)로 분리하여 화합물 (S)-N-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아마이드 3.83 g(9.70 mmol, 97% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.60 (m, 8H), 6.52 (s, 1H), 6.38 (br d, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H).

단계 7: (S)-N-(1-(4,8-디클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
5 디하이드로이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-
트리플루오로아세트아마이드의 제조

상기 단계 6에서 제조한 (S)-N-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-
1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-

10 트리플루오로아세트아마이드 3.55 g(9.00 mmol), N-
클로로석신이미드(NCS, 1.2 당량), 무수 아세트니트릴(25 mL)
반응혼합물을 4 시간 동안 환류한 후 상온으로 냉각하여 포화
소듐티오셀페이트($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 용액(2 mL)과 물을 가하여 에틸
아세테이트로 추출하고 유기층을 분리하여 포화 소금물로 세척한 후에
15 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼
크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 $\rightarrow$
헥산/에틸 아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 (S)-N-(1-(4,8-
디클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-
트리플루오로아세트아마이드 3.79 g(8.82 mmol, 98% 수율)을 흰색
고체로 얻었다.

20 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (m, 1H), 7.51-7.69 (m, 6H),
7.15-7.20 (m, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.85-5.00 (m, 1H), 1.58 (d, J
= 7.2Hz, 3H).

단계 8: (S)-3-(1-아미노에틸)-4,8-디클로로-2-
25 페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

상기 단계 7에서 제조한 (S)-N-(1-(4,8-디클로로-1-옥소-2-
페닐-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-

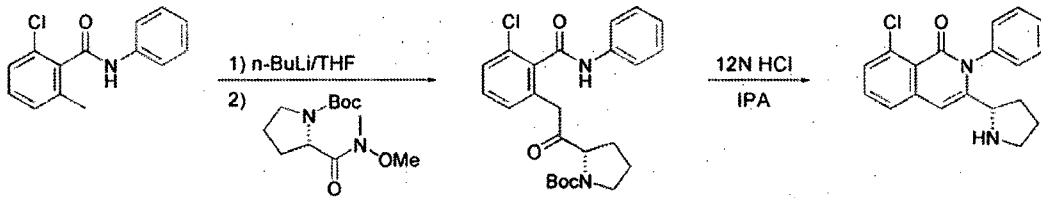
30 트리플루오로아세트아마이드 3.78 g(8.8 mmol), K_2CO_3 (5 당량),
 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10/1, 20 mL) 반응혼합물을 12 시간 동안 환류시킨 후에

상온으로 냉각하여 감압 하에서 용매를 제거하고 물과 에틸
아세테이트를 가해 추출하고 유기층을 분리하여 포화 소금물로 세척한
후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼
크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20/1 $\rightarrow$ 헥산 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$,
10/1)로 분리하여 화합물 (S)-3-(1-아미노에틸)-4,8-디클로로-2-

35 페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 2.90 g(8.7 mmol, 99% 수율)을 흰색
고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.98-8.03 (m, 1H), 7.45-7.65 (m,
40 5H), 7.17-7.30 (m, 2H), 3.87-4.00 (m, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.46
(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

<제조예 11> (S)-8-클로로-2-페닐-3-(피롤리딘-2-
일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-2-(2-(3-클로로-2-(페닐카바모일)페닐)아세틸)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

5 제조예 13의 단계 2에서 얻은 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아마이드 6 g(24.42 mmol)를 무수 THF(50 mL)에 녹여 -30 °C에서 n-BuLi 24.42 mL(61.05 mmol, 2.5 당량)을 천천히 넣고 1 시간 교반한 반응혼합물에 tert-부틸 (S)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 9.46 g(36.63 mmol, 1.5 당량)를 무수 THF(50 mL)에 녹여 적하한 후에 제조예 10의 단계 3과 동일한 제조방법으로 tert-부틸 (S)-2-(2-(3-클로로-2-(페닐카바모일)페닐)아세틸)피롤리딘-1-카복실레이트를 5.05 g(11.41 mmol, 88% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

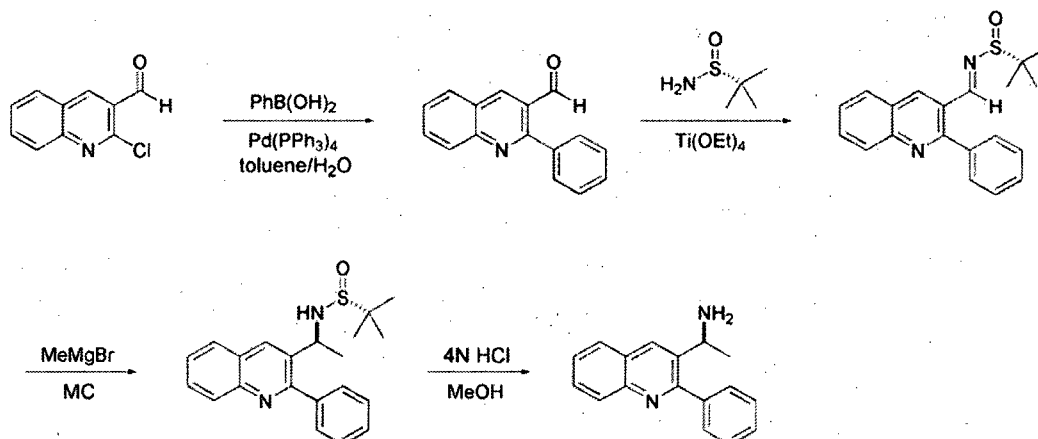
15 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.03(s, 1H), 7.60(d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.32-7.38(m, 3H), 7.16(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05(d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.28-4.39(m, 1H), 3.98(s, 1H), 3.41-3.52(m, 2H), 1.69-1.78(m, 4H), 1.38(d, J = 12.1 Hz, 9H).

단계 2: (S)-8-클로로-2-페닐-3-(피롤리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

20 상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-2-(2-(3-클로로-2-(페닐카바모일)페닐)아세틸)피롤리딘-1-카복실레이트 3.34g(7.53 mmol)을 사용하여 제조예 10의 단계 4와 동일한 제조방법으로 (S)-8-클로로-2-페닐-3-(피롤리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 2.3 g(7.08 mmol, 94% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

25 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.54(m, 6H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 6.87(s, 1H), 3.78(t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.05-3.12(m, 1H), 2.82-2.90(m, 1H), 1.75-1.84(m, 1H), 1.75(s, 1H), 1.54-1.66(m, 3H).

30 <제조예 12> (S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에탄아민의 제조



단계 1: 2-페닐퀴놀린-3-카르보알데하이드의 제조

2-클로로-3-퀴놀린카르보알데하이드 10 g (52.19 mmol, 1.0 당량)를 톨루엔/물 (4/1, 150 mL)에 녹이고 페닐보로닉 애시드 7 g (57.41 mmol, 1.1 당량), Na₂CO₃ 12.17 g (114.82 mmol, 2.2 당량), Pd(PPh₃)₄ 1.5 g (1.30 mmol, 2.5 mol%), Aliquat 336 7-8 방울(drops)를 순서대로 넣은 뒤 아르곤 가스 하에서 12 시간 동안 환류한 후에 상온으로 냉각하여 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액: 헥산/디클로로메탄, 10/1 → 헥산/디클로로메탄, 3/1)로 분리하여 화합물 2-페닐퀴놀린-3-카르보알데하이드 12.156 g (52.11 mmol, 94% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.19(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.22(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64-7.71(m, 3H), 7.55-7.61(m, 3H).

단계 2: (S,E)-2-메틸-N-((2-페닐퀴놀린-3-일)메틸렌)프로판-2-설펜아마이드의 제조

상기 단계 1에서 제조한 2-페닐퀴놀린-3-카르보알데하이드 3 g (12.89 mmol, 1.1 당량)를 THF(100 mL)에 녹이고 Ti(OEt)₄ 5 mL (23.43 mmol, 2 당량)와 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설펜아마이드 1.42 g (11.72 mmol, 1.0 당량)을 넣고 12 시간 동안 환류한 후에 상온으로 냉각하여 포화 소듐바이카보네이트 수용액을 가하여 1 시간 동안 교반하고 셀라이트 페드로 여과하여 에틸 아세테이트로 추출한 후 유기층을 포화 소금물로 세척, 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 5/1 → 헥산/에틸 아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 (S,E)-2-메틸-N-((2-페닐퀴놀린-3-일)메틸렌)프로판-2-설펜아마이드 3.96 g (11.77 mmol, 91% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.90(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.19(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.50-

7.61(m, 6H), 1.31(s, 9H).

단계 3: (R)-2-메틸-N-((S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)프로판-2-설펜아마이드의 제조

5 상기 단계 2에서 제조한 (S,E)-2-메틸-N-((2-페닐퀴놀린-3-일)메틸렌)프로판-2-설펜아마이드 3.96 g(11.76mmol, 1.0 당량)를 무수 디클로로메탄(70 mL)에 녹이고 -78 °C에서 2M MeMgBr 11.76 ml (23.53 mmol, 3 당량)를 천천히 적하하고 3 시간 교반 후 상온에서 12 시간 동안 교반하고 포화 NH₄Cl 수용액을 가하여 유기층을 분리, 건조 (황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 3/1 → 헥산/에틸 아세테이트, 1/2)로 분리하여 화합물 (R)-2-메틸-N-((S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)프로판-2-설펜아마이드 2.52 g(7.15 mmol, 61% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

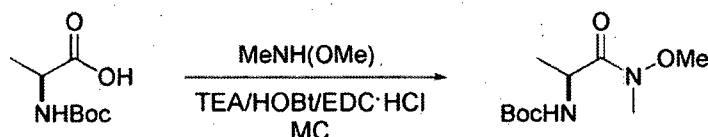
15 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.32(s, 1H), 8.16(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.58(m, 6H), 4.90-4.98(m, 1H), 3.42(d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20(s, 9H).

20 단계 4: (S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에탄-1-아민의 제조

상기 단계 3에서 제조한 (R)-2-메틸-N-((S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)프로판-2-설펜아마이드 2.42 g(7.15mmol, 1.0 당량)를 메탄올(50 mL)에 녹인 뒤 상온에서 4M HCl 다이옥산 용액 (15 mL)를 가하여 상온에서 2 시간 동안 교반하고 포화 소듐바이카보네이트 수용액을 가하여 에틸 아세테이트로 추출한 후에 유기층을 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 디클로로메탄/메탄올, 20/1 → 디클로로메탄/메탄올, 5/1)로 분리하여 화합물 (S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에탄-1-아민 1.65 g(6.64 mmol, 93 % 수율)을 연한 노란색 고체로 얻었다.

30 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.43(s, 1H), 8.13(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.55(m, 6H), 4.42-4.48(q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.58(s, 2H), 1.34(d, J = 6.5 Hz, 3H).

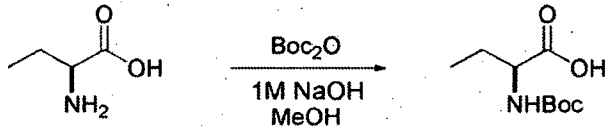
35 <제조예 13> tert-부틸 (S)-(1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트의 제조



(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판노익 애시드 10 g (52.85 mmol, 1.0 을)을 무수 디클로로메탄(250 ml)에 녹이고 0°C에서

트리에틸아민 29.5 ml (211.40 mmol, 4.0 당량)와 하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 7.14 g (52.85 mmol, 1.0 당량)을 넣고, EDCI·HCl 20.3 g (105.70 mmol, 2.0 당량)을 가하여 상온에서 30분 교반하고 N,O-디메틸하이드록시아민 5.7 g (58.14 mmol, 1.1 당량)을
 5 넣고 상온에서 12 시간 동안 교반한 후에 반응혼합물에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 얻은 고체를 헥산/에틸 아세테이트로 재결정하여 화합물 tert-부틸 (S)-(1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트 11.7 g (50.37mmol, 95 % 수율)을 흰색 고체로 얻었다.
 10 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 5.23(s, 1H), 4.68-4.70(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.12(s, 3H), 1.44(s, 9H), 1.31(d, J = 3.5 Hz, 3H).

<제조예 14> 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)부타노익 에시드의 제조

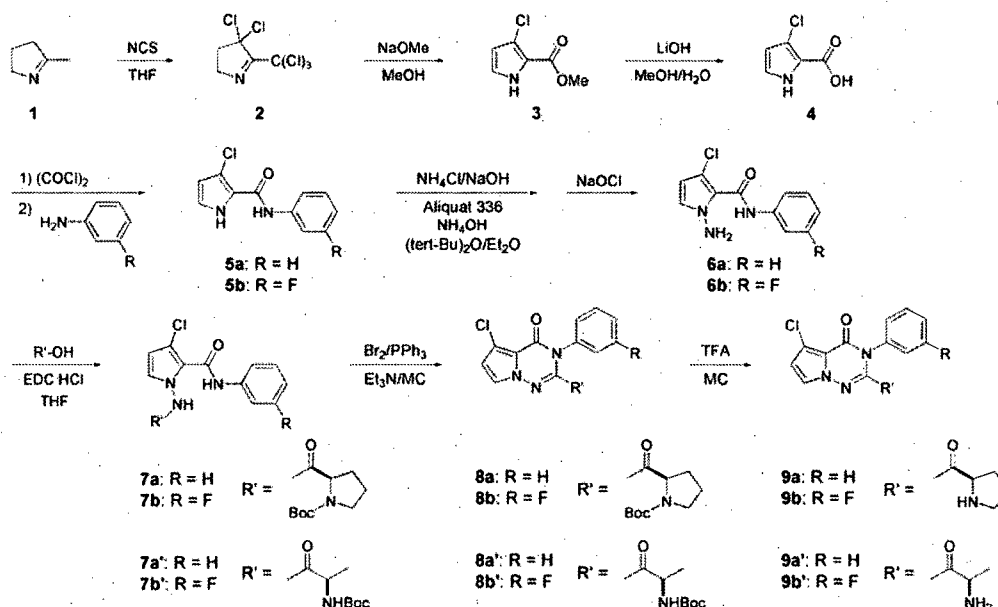


2-아미노부타노익 에시드 10 g (96.97 mmol, 1.0 eq)을 메탄올 65 ml에 녹인 뒤 0 °C에서 1M 소듐하이드록사이드(NaOH) 97 ml와 di-tert-부틸 디카보네이트(Boc₂O) 25.4 g (116.37 mmol, 1.2 당량)을 넣은 뒤 상온에서 48 시간 동안 교반한 후 메탄올을 감압농축 한 뒤
 20 1N HCl로 산성화시켜(pH 2-3) 에틸 아세테이트로 추출한 뒤 유기층을 분리, 건조 (황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로파토그래피 (SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 -> 헥산/에틸 아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)부타노익 에시드 18.5 g (91.02 mmol, 94 % 수율)을 무색 오일로 얻었다.

25 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 6.24(s, 1H), 5.00-5.03(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27-4.29(m, 1H), 1.87-1.94(m, 1H), 1.66-1.78(m, 1H), 1.45(s, 9H), 0.96-1.01(t, J = 7.3 Hz, 3H).

<제조예 15> 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온 유도체의 제조

30



단계 1 및 2: 메틸 3-클로로-1H-피롤-2-카복실레이트(3)의 제조

5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피롤(1) (4 g, 0.05 mol)을 THF (120 ml)에 녹이고 N-클로로석시니미드 (51.4 g, 0.39 mol)을 0 °C에서 천천히 가하고 15분 동안 교반한 후에 반응혼합물을 2.5 시간 동안 환류하고 THF를 감압에서 제거 하여 디클로로메탄로 추출하였다. 유기층을 포화 소금물로 세척, 분리, 건조 (무수 황산마그네슘), 여과, 감압 농축하여 화합물 4,4-다이클로로-5-(트리클로로메틸)-3,4-다이하이드로-2H-피롤(2)을 얻은 후에 정제과정 없이 바로 다음 반응에 사용하였다. 4,4-다이클로로-5-(트리클로로메틸)-3,4-다이하이드로-2H-피롤(2) (12 g, 0.05 mol)을 메탄올 (100 ml)에 녹이고 소듐 메톡사이드(NaOMe) (28 wt% 의 메탄올 용액) (16 g, 0.29 mol)을 0 °C에서 천천히 적가하고 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 반응 시키고 에틸 아세테이트로 추출한 후 유기층을 포화 소금물로 세척, 분리, 건조(황산마그네슘), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 5/1)로 분리하여 갈색 고체 화합물 메틸 3-클로로-1H-피롤-2-카복실레이트(3)를 6.5 g (0.04 mol, 77% 수율) 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (br s, 1H, NH), 6.87 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

단계 3: 3-클로로-1H-피롤-2-카복실릭 애시드(4)의 제조

메틸 3-클로로-1H-피롤-2-카복실레이트(3) (5 g, 0.03 mol)를 메탄올/물 (2/1) (30 ml)에 녹이고 LiOH·H₂O (5.3 g, 0.13 mol)를 상온에서 1.5 시간 환류하고, 12N HCl (13 ml)를 0 °C에서 천천히 적가한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하여 포화 소금물로 세척, 분리, 건조(무수 황산나트륨), 여과, 감압 농축한 후에 얻은 고체 화합물을 헥산으로 세척하여 짙은 갈색의 고체 화합물 3-클로로-

1H-피롤-2-카복실릭 애시드(4)을 정량적으로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (br s, 1H), 11.92 (br s, 1H), 6.94 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 2.7 Hz, 1H).

5

단계 4-1: 3-클로로-N-페닐-1H-피롤-2-카복스아마이드(5a)의 제조

3-클로로-1H-피롤-2-카복실릭 애시드(4) (1 g, 6.87 mmol)를 무수 디클로로메탄 (25 ml)에 녹이고 옥살릴 클로라이드 (1.3 g, 10.31 mmol)와 디메틸포름아마이드 (2 drops)을 상온에서 천천히 적하하여 반응 혼합물을 1 시간 동안 환류한 후, 감압 농축하여 생성된 고체 화합물을 무수 1,4-다이옥산 (8 ml)에 녹이고 아닐린 (0.8 g, 8.25 mmol)과 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.7 g, 20.61 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한다. 반응 혼합물을 60 °C에서 1 시간 반응 한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 포화 소금물로 세척, 분리, 건조(무수 황산나트륨), 여과, 감압 농축한 후에 얻은 고체 화합물을 헥산으로 세척하여 짙은 갈색의 고체 화합물 3-클로로-N-페닐-1H-피롤-2-카복스아마이드(5a)를 정량적으로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.27 (s, 1H).

단계 4-2: 3-클로로-N-(3-플루오로페닐)-1H-피롤-2-카복스아마이드(5b)의 제조

3-클로로-1H-피롤-2-카복실릭 애시드(4) (2 g, 13.75 mmol)와 3-플루오로아닐린 (1.9 g, 17.19 mmol)을 사용하여 상기 5a의 제조와 동일한 방법으로 얻은 갈색의 고체 화합물 3-클로로-N-(3-플루오로페닐)-1H-피롤-2-카복스아마이드(5b)를 2.6 g (10.85 mmol, 67% 수율)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.93 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.29 (t, J = 3.0 Hz, 1H).

단계 5-1: 1-아미노-3-클로로-N-페닐-1H-피롤-2-카복스아마이드(6a)의 제조

NH₄Cl (2.1 g, 39 mmol)과 NaOH (28 wt%) 수용액 (5.2 g, 130 mmol), NH₄OH(암모늄하이드록사이드) (28 wt%) (2.3 g, 65 mmol), aliquat 336 (0.3 g, 0.65 mmol)의 혼합 용액에 t-부틸메틸 에테르/디에틸 에테르 (1:1) (80 ml)에 녹인 3-클로로-N-페닐-1H-피롤-2-카복스아마이드(5a) (1.4 g, 6.50 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 같은 온도에서 NaOCl(소듐하이포클로라이트) 수용액(10 wt%)을 천천히 적하하여 상온에서 4시간 반응 한 후, 에틸

아세테이트로 추출한 후 유기층을 포화 소금물로 세척, 분리, 건조(황산마그네슘), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 5/1)로 분리하여 하얀색 고체 화합물 1-아미노-3-클로로-N-페닐-1H-피롤-2-카복스아마이드(6a)를 1.1 g (4.56 mmol, 70% 수율) 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H).

단계 5-2: 1-아미노-3-클로로-N-(3-플루오로페닐)-1H-피롤-2-카복스아마이드 (6b)의 제조

3-클로로-N-(3-플루오로페닐)-1H-피롤-2-카복스아마이드(5b) (3.9 g, 0.02 mol)를 사용하여 6a의 제조와 동일한 방법으로 흰색 고체 화합물 1-아미노-3-클로로-N-(3-플루오로페닐)-1H-피롤-2-카복스아마이드(6b)를 1.7 g (6.78 mmol, 63% 수율) 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (br s, 1H), 7.68 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

단계 6-1-1: tert-부틸 (S)-2-((3-클로로-2-(페닐카바모일)-1H-피롤-1-일)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(7a)의 제조

1-아미노-3-클로로-N-페닐-1H-피롤-2-카복스아마이드(6a) (150 mg, 0.64 mmol)와 N-(tert-부톡시카보닐)-L-프롤린 (192 mg, 0.89 mmol), EDC·HCl (171 mg, 0.89 mmol)을 무수 THF (1 ml)에 녹이고 상온에서 20 시간 반응 한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한 후 유기층을 포화 소금물로 세척, 분리, 건조(황산마그네슘), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 5/1)로 분리하여 하얀색 고체 화합물 tert-부틸 (S)-2-((3-클로로-2-(페닐카바모일)-1H-피롤-1-일)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(7a)를 193 mg (0.45 mmol, 70% 수율) 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.61 (br s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01-7.15 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.30-4.56 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 2H), 2.14-2.44 (m, 2H), 1.82-2.08 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

단계 6-1-2: tert-부틸 (S)-2-((3-클로로-2-((3-플루오로페닐)카바모일)-1H-피롤-1-일)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(7b)의 제조

1-아미노-3-클로로-N-(3-플루오로페닐)-1H-피롤-2-카복스아마이드(6b) (0.7 g, 2.76 mmol)를 사용하여 7a의 제조와 동일한 방법으로 tert-부틸 (S)-2-((3-클로로-2-((3-플루오로페닐)카바모일)-1H-피롤-1-일)카바모일)피롤리딘-1-

카복실레이트(7b)을 정량적으로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.61 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.42 (br s, 1H), 1.84-2.39 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

단계 6-2-1: tert-부틸 (S)-(1-((3-클로로-2-(페닐카바모일)-1H-피롤-1-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(7a')의 제조

1-아미노-3-클로로-N-페닐-1H-피롤-2-카복스아마이드(6a) (2.3 g, 9.76 mmol)와 N-(tert-부톡시카보닐)-L-아날린 (2.6 g, 13.66 mmol)을 사용하여 7a의 제조와 동일한 방법으로 하얀색 고체 화합물 tert-부틸 (S)-(1-((3-클로로-2-(페닐카바모일)-1H-피롤-1-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(7a')를 3.5 g (8.56 mmol, 88% 수율) 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.44 (d, J = 7.5 Hz, 3H).

단계 6-2-2: tert-부틸 (S)-(1-((3-클로로-2-((3-플루오로페닐)카바모일)-1H-피롤-1-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(7b')의 제조

1-아미노-3-클로로-N-(3-플루오로페닐)-1H-피롤-2-카복스아마이드(6b) (3.1 g, 12.26 mmol), N-(tert-부톡시카보닐)-L-알라닌 (3.3 g, 17.16 mmol)을 사용하여 7a의 제조와 동일한 방법으로 흰색 고체 화합물 tert-부틸 (S)-(1-((3-클로로-2-((3-플루오로페닐)카바모일)-1H-피롤-1-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트 (7b')를 정량적으로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.61 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.02 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.22 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

단계 7-1-1: tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(8a)의 제조

트리페닐포스핀 (303 mg, 1.16 mmol)을 디클로로메탄 (1 ml)에 녹이고 Br₂ (184 mg, 1.16 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가 한 후, 상온에서 10분간 교반한다. tert-부틸 (S)-2-((3-클로로-2-(페닐카바모일)-1H-피롤-1-일)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(7a)

(250 mg, 0.58 mmol)을 디클로로메탄(1 ml)에 녹여 0 °C에서 천천히 적가 한 후, 트리에틸아민 (146 mg, 1.44 mmol)을 같은 온도에서 적가 한다. 반응 혼합물을 0 °C에서 10분간 교반하고, 디클로로메탄으로 추출한 후 유기층을 포화 소금물로 세척, 분리, 건조(황산마그네슘), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 5/1)로 분리하여 하얀색 고체 화합물 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(8a) 82 mg (0.20 mmol, 34% 수율)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.36 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.36-6.40 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 0.5H), 4.36-4.40 (m, 0.5H), 3.09-3.41 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.45 (s, 5H), 1.35 (s, 4H).

단계 7-1-2: tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(8b)의 제조

tert-부틸 (S)-2-((3-클로로-2-((3-플루오로페닐)카바모일)-1H-피롤-1-일)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(7b) (100 mg, 0.22 mmol)을 사용하여 상기 8a의 제조와 동일한 방법으로 하얀색 고체 화합물 tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(8b) 45 mg (0.10 mmol, 47% 수율)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.57 (m, 1H), 7.18-7.37 (m, 2H), 6.99-7.13 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H, J = 2.7 Hz, J = 12.9 Hz), 4.46-4.53 (m, 0.5H), 4.41 (br s, 0.5H), 3.32-3.70 (m, 2H), 1.80-2.11 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.38 (s, 5H).

단계 7-2-1: tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)카바메이트(8a')의 제조

tert-부틸 (S)-(1-((3-클로로-2-(페닐카바모일)-1H-피롤-1-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(7a') (500 mg, 1.23 mmol)을 사용하여 상기 8a의 제조와 동일한 방법으로 하얀색 고체 화합물 tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)카바메이트(8a') 105 mg (0.27 mmol, 22% 수율)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.60 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.28 (brs, 2H), 6.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.09 (brs, 1H), 4.48 (br s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

단계 7-2-2: tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-

4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)카바메이트(8b')의 제조

tert-부틸 (S)-(1-((3-클로로-2-((3-플루오로페닐)카바모일)-1H-피롤-1-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(7b') (500 mg, 1.18 mmol)을 사용하여 상기 8a의 제조와 동일한 방법으로 하얀색 고체 화합물 tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)카바메이트(8b') 140 mg (0.34 mmol, 29% 수율)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.58 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.02-7.09 (m, 1H), 6.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.99-5.10 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.24-1.31 (m, 3H).

단계 8-1-1: (S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온(9a)의 제조

tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(8a) (130mg, 0.31 mmol)을 트리플루오로아세트산 (50 wt% 의 디클로로메탄) (2 ml)에 0 °C에서 녹이고, 상온에서 30분간 교반한다. 반응 혼합물을 NaHCO₃로 0 °C에서 중화시키고, 디클로로메탄으로 추출한 후 유기층을 포화 소금물로 세척, 분리, 건조(황산마그네슘), 여과, 감압 농축하여 흰색 고체 화합물 (S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온(9a)를 96 mg (0.30 mmol, 97% 수율) 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.55 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 6.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H).

단계 8-1-2: (S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온 HCl salt(9b)의 제조

tert-부틸 (S)-2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(8b) (40 mg, 0.09 mmol)에 conc. HCl (15 wt% 의 메탄올) (10 ml)을 0 °C에서 가하고, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 용매를 제거 하여, 흰색 고체 화합물 (S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온 하이드로클로라이드 염(9b)을 정량적으로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.69-1.87 (m, 2H).

단계 8-2-1: (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온(9a')의 제조

tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)카바메이트(8a') (105 mg, 0.27 mmol)을 사용하여 9a의 제조와 동일한 방법으로 흰색 고체 화합물 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온(9a')을 69 mg (0.24 mmol, 88% 수율) 얻었다.

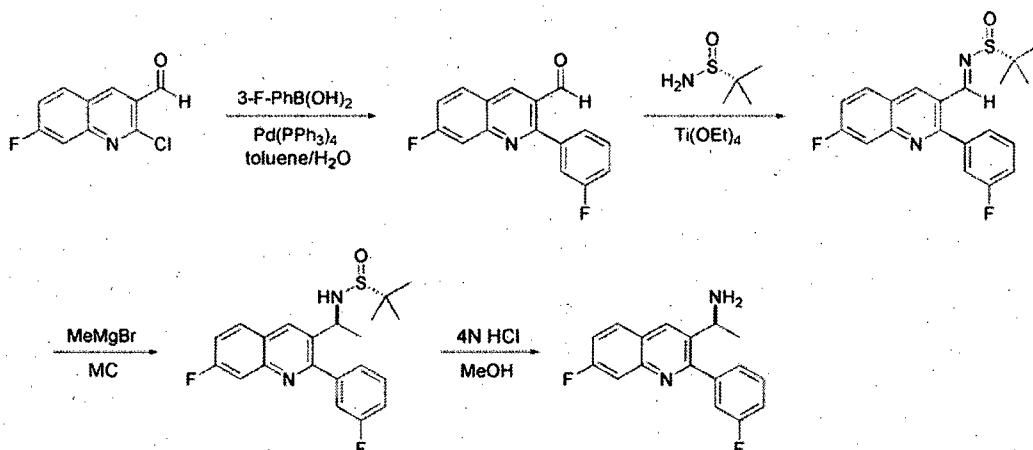
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.57 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (q, J = 6.6 Hz, J = 13.2 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

단계 8-2-2: (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온(9b')의 제조

9a와 같은 방법으로 tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)카바메이트(8b') (140 mg, 0.34 mmol)을 사용하여 9a의 제조와 동일한 방법으로 흰색 고체 화합물 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온(9b')을 103 mg (0.33 mmol, 97% 수율) 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.56 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.02-7.14 (m, 2H), 6.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.76 (q, J = 6.3 Hz, J = 12.8 Hz, 1H), 2.22 (br s, 2H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

<제조예 16> (S)-1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에탄-1-아민의 제조



단계 1: 7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-카르보알데하이드의 제조

2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-카브알데하이드 2.10g (10.0 mmol)을 사용하여 제조예 12 단계 1과 동일한 방법으로 화합물 7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-카브알데하이드 2.48g (9.2 mmol, 92% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

5 MS[m/z; (M + 1)⁺]: 270.

단계 2: (R,E)-N-((7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드의 제조

상기 단계 1에서 제조한 7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-카브알데하이드 1.0 g (3.71 mmol, 1.0 당량)을 사용하여 제조예 12 단계 2와 동일한 방법으로 화합물 (R,E)-N-((7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드 1.3 g (3.49 mmol, 94% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.31(s, 9H), 7.18-7.54(m, 5H), 7.79-7.83(m, 1H), 7.98-8.03(m, 1H), 8.76(s, 1H), 8.91(s, 1H).

단계 3: (R)-N-((S)-1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (R,E)-N-((7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드 1.3 g (3.49 mmol)을 사용하여 제조예 12 단계 3과 동일한 방법으로 (R)-N-((S)-1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드 1.30 g (3.35 mmol, 96% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.23(s, 9H), 1.51-1.53(d, J = 10.0, 3H), 3.38-3.39(d, J = 5.0, 1H), 4.92-4.94(m, 1H), 7.17-7.21(m, 1H), 7.29-7.32(m, 1H), 7.38-7.41(m, 2H), 7.49-7.53(m, 1H), 7.78-7.80(m, 1H), 7.85-7.88(m, 1H), 8.35(s, 1H).

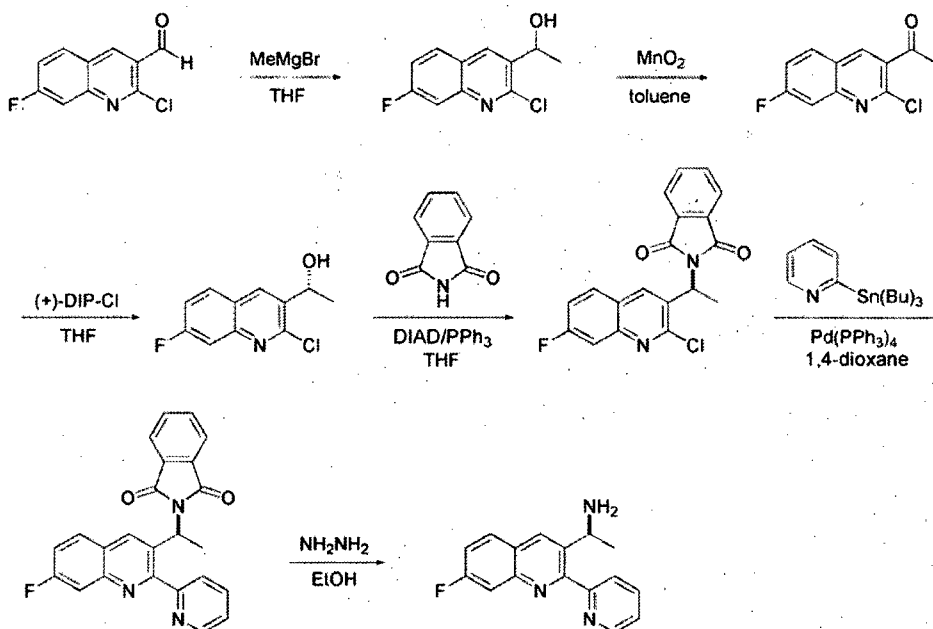
단계 4: (S)-1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에탄-1-아민의 제조

상기 단계 3에서 제조한 (R)-N-((S)-1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)메틸)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드 0.52 g (1.34 mmol)을 사용하여 제조예 12 단계 4와 동일한 방법으로 (S)-1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에탄-1-아민 0.37 g (1.30 mmol, 97% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.35(d, J = 9.0, 3H), 1.53(br s, 2H), 4.43(t, J = 6.0, 1H), 4.92-4.94(m, 1H), 7.16(t, J = 9.0, 1H), 7.30-7.36(m, 3H), 7.42-7.49(m, 1H), 7.73(d, J = 12.0, 1H), 7.82-7.87(m, 1H), 8.47(s, 1H).

<제조예 17> (S)-1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-

일)에탄-1-아민의 제조



단계 1: 1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에탄-1-올의 제조

2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-카르보알데하이드 2.5 g (11.927 mmol)을 무수 THF(30 mL)에 녹인 다음 -78°C 에서 3M MeMgBr (Et_2O) 용액 4.77 mL (14.312 mmol)을 넣고 $-78^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 교반하였다. 온도를 -20°C 로 낮춘 다음 포화 NH_4Cl 수용액을 가한 후에 상온으로 가열하여 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출한 후 유기층을 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에탄-1-올 2.4 g (10.636 mmol, 89 % 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.38(s, 1H), 7.79~7.87(m, 1H), 7.63(dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.35(td, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.32~5.41(m, 1H), 2.31(d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.61(d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

단계 2: 1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에탄-1-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에탄-1-올 2.4 g (10.636 mmol)을 무수 톨루엔 30 mL에 녹인 다음 망가니즈 다이옥사이드(MnO_2) 9.2 g (106.36 mmol)을 넣고 10시간 동안 환류한 후에 상온으로 냉각하여 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 다음 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에탄-1-온 1.8 g (8.049 mmol, 76 % 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.42(s, 1H), 7.88~7.95(m, 1H),

7.68(dd, $J = 9.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.41(td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.79(s, 3H).

단계 3: (R)-1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에탄-1-올의

5 제조

B-클로로다이소피노캠페일보란((+)-DIP-Cl) 5 g (15.588 mmol)을 무수 THF (10 mL)에 녹인 후 -47°C 로 냉각하여 상기 단계 2에서 제조한 1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에탄-1-올 1.8 g (8.049 mmol)을 무수 THF (20 mL)에 녹인 용액을 넣고 상온에서 12시간 교반하였다. 반응혼합물을 0°C 로 냉각하여 아세트 1 mL, 10 % Na_2CO_3 1 mL를 넣고 상온에서 1시간 교반 하였다. 반응혼합물에 에틸 아세테이트와 물을 가하여 분리한 유기층을 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 4/1)로 분리하여 화합물 (R)-1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에탄-1-올 1.4 g (6.204 mmol, 77 % 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.39(s, 1H), 7.81~7.88(m, 1H), 7.65(dd, $J = 9.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.36(td, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 5.31~5.41(m, 1H), 2.15(d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.61(d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

단계 4: (S)-2-(1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에틸)이소인돌린-1,3-다이온의 제조

상기 단계 3에서 제조한 (R)-1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에탄-1-올 1.4 g (6.204 mmol)을 무수 THF (30 mL)에 녹인 후 트리페닐포스핀(PPh_3) 1.95 g (7.445 mmol), 프탈이미드(Phthalimide) 1.1 g (7.445 mmol) 넣고 0°C 로 냉각하여 다이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD) 1.47 mL (7.445 mmol)를 넣고 상온에서 15시간 교반 하였다. 반응혼합물에 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출 한 유기층을 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 4/1)로 분리하여 화합물 (S)-2-(1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-일)에틸)이소인돌린-1,3-다이온 2 g (5.637 mmol, 91 % 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.56(s, 1H), 7.87~7.94(m, 1H), 7.77~7.83(m, 2H), 7.68~7.74(m, 2H), 7.61(dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.37(td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.95(q, $J = 7.1, 6.9$ Hz, 1H), 1.97(d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

단계 5: (S)-2-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸)이소인돌린-1,3-다이온의 제조

상기 단계 5에서 제조한 (S)-2-(1-(2-클로로-7-플루오로퀴놀린-

3-일)에틸)이소인돌린-1,3-다이온 1 g (2.819 mmol)을 1,4-다이옥산 (5 mL)에 녹인 후 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 163 mg (0.141 mmol), 2-(트리부틸스태닐)-피리딘 1.25 g (3.383 mmol) 넣고 아르곤 가스 하에서 100 °C로 3일 동안 환류하였다. 반응혼합물에 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출 한 유기층을 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 4/1)로 분리하여 화합물 (S)-2-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸)이소인돌린-1,3-다이온 500 mg (1.258 mmol, 91 % 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

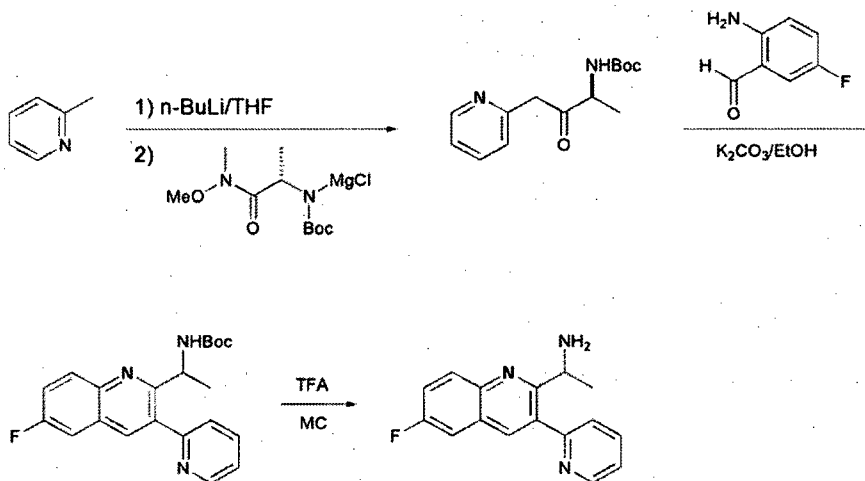
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.69(s, 1H), 8.65(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90~7.97(m, 1H), 7.60~7.76(m, 7H), 7.28~7.42(m, 2H), 6.31(q, J = 7.4, 7.1 Hz, 1H), 1.98(d, J = 7.5 Hz, 3H).

단계 6: (S)-1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에탄-1-아민의 제조

상기 단계 5에서 제조한 (S)-2-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸)이소인돌린-1,3-다이온 500 mg (1.258 mmol)을 에탄올 (20 mL)에 녹이고 하이드라진 하이드레이트 612 μL (12.58 mmol)를 넣고 2시간 환류하였다. 반응혼합물을 상온으로 냉각한 후 여과 하고 여과액에 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출 한 유기층을 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 디클로로메탄/메탄올, 20/1 -> 디클로로메탄/메탄올, 10/1)로 분리하여 화합물 (S)-1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에탄-1-아민 312 mg (1.167 mmol, 93 % 수율)을 노란색 액체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.70(d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 7.82~7.95(m, 3H), 7.75(dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.31~7.41(m, 2H), 4.63(q, J = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 2.01(br s, 2H), 1.43(d, J = 6.8 Hz, 3H).

<제조예 18> 1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-(3-옥소-4-(피리딘-2-일)부탄-2-일)카바메이트의 제조

tert-부틸 (S)-(1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트 5 g (21.526 mmol)을 무수 THF 40 mL에 녹여 -40 °C에서 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 용액 16.6 mL (21.526 mmol)을 넣고 -30 °C에서 30분간 교반 한 후 -40 °C로 냉각한 후에 2-피콜린 2.6 g (27.984 mmol)을 무수 (THF 20 mL)에 녹여 -40 °C에서 2.5 M n-BuLi 11 mL (27.984 mmol)를 적하한 다음 -20 °C에서 1시간 교반하여 만든 용액을 적하하고 -20 °C ~ -10 °C에서 3시간 교반한다. 반응혼합물을 -78 °C로 냉각하여 포화 암모늄클로라이드 수용액을 가하고 에틸아세테이트와 물을 가하여 추출 한 유기층을 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 4/1)로 분리하여 화합물 tert-부틸 (S)-(3-옥소-4-(피리딘-2-일)부탄-2-일)카바메이트 5 g (18.916 mmol, 99 % 수율)을 노란색의 액체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.55(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.66(td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.16~7.24(m, 2H), 5.37(br s, 1H), 4.39~4.49(m, 1H), 3.95~4.11(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.37(d, J = 7.2 Hz, 3H).

단계 2: tert-부틸(1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 (S)-(3-옥소-4-(피리딘-2-일)부탄-2-일)카바메이트 254 mg (0.916 mmol), 2-아미노-5-플루오로벤즈알데하이드 134 mg (0.961 mmol), 포타슘카보네이트(K₂CO₃) 398 mg (2.883 mmol), 에탄올 (3 mL)에 녹여 90 °C에서 2시간 교반한다. 반응혼합물에 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출 한 유기층을 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 5/1)로

분리하여 화합물 tert-부틸(1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)카바메이트 250 mg (0.680 mmol, 71 % 수율)을 노란색의 고체로 얻었다.

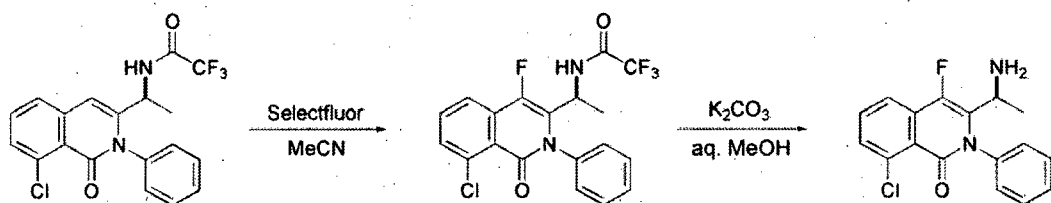
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.76(d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08~8.15(m, 2H), 7.84(td, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.41~7.60(m, 3H), 7.35(t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37~5.48(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.33(d, J = 6.3 Hz, 3H).

10 단계 3: 1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조

상기 단계 2에서 제조한 tert-부틸(1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)카바메이트 250 mg (0.680 mmol)을 디클로로메탄 (3 mL)에 녹이고 TFA 1 mL을 적하시키고 상온에서 3시간 교반한다. 반응 혼합물을 감압 여과 시킨 다음 NaHCO₃ 수용액을 이용하여 중화시킨다. 디클로로메탄과 물을 가하여 추출 한 유기층을 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 디클로로메탄/메탄올, 5/1)로 분리하여 화합물 1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민 120 mg (0.449 mmol, 66 % 수율)을 노란색 오일로 얻었다.

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 8.75(d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.01~8.15(m, 2H), 7.84(td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.40~7.50(m, 3H), 7.33~7.39(m, 1H), 4.49(br s, 1H), 2.11(br s, 2H), 1.39(d, J = 5.6 Hz, 3H).

25 <제조예 19> (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-4-플루오로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



30 단계 1: (S)-N-(1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-디하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아마이드의 제조

제조예 10의 단계 6에서 얻은 화합물 (S)-N-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-디하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아마이드 1.97g(5.0 mmol, 1 당량), Selectfluor(1.5 당량), 무수 CH₃CN(30 mL) 반응혼합물을 12 시간 동안 환류하고 상온으로 냉각한 후에 물과 에틸 아세테이트를 가하여 추출한 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하여 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 → 헥산/에틸 아세테이트,

3/1)로 분리하여 화합물 (S)-N-(1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-디하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 1.61 g (3.9 mmol, 78% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

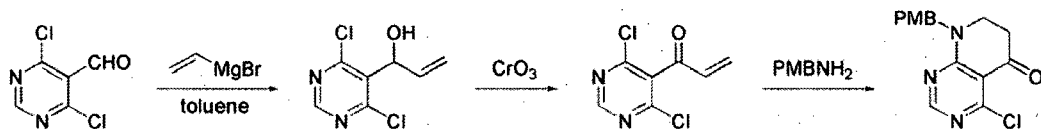
¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 10.99 (br d, J = 5.4Hz, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 2H), 4.17-4.24 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.1Hz, 3H).

단계 2: (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-4-플루오로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

상기 단계 1에서 얻은 화합물 (S)-N-(1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-디하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 1.65 g(4.0 mmol)을 사용하여 제조예 10의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-4-플루오로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 1.20 g(3.8 mmol, 95% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (o, J = 8.0hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 1.85 (br s, 2H), 1.46 (d, J = 6.9Hz, 3H).

<제조예 20> 4-클로로-8-(4-메톡시벤질)-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온의 제조



단계 1: 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)프로펜-2-엔-1-올의 제조

4,6-디클로로피리미딘-5-카르보알데하이드 200 mg (2.8 mmol), 무수 톨루엔 15 mL을 녹여 -20 °C에서 바이닐마그네슘 클로라이드(1.6 M in THF) 2.1 mL (1.2 당량)를 천천히 적하하여 1 시간 동안 교반한 후 포화 NH₄Cl 수용액(10 mL)를 가하였다. 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 포화 소금물로 세척하고 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1)로 분리하여 화합물 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)프로펜-2-엔-1-올 475 mg (2.3 mmol, 82% 수율)을 노란색의 오일로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 6.23-6.12 (m, 1H), 5.90 (s, -OH), 5.43-5.34 (m, 2H).

단 계 2: 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)프로펜-2-엔-1-온의
제 조

상기 단계 1에서 제조한 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)프로펜-2-엔-1-올 394 mg (1.9 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 제조 방법으로 화합물 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)프로펜-2-엔-1-올 323 mg (1.57 mmol, 83%)을 무색 오일로 얻었다.

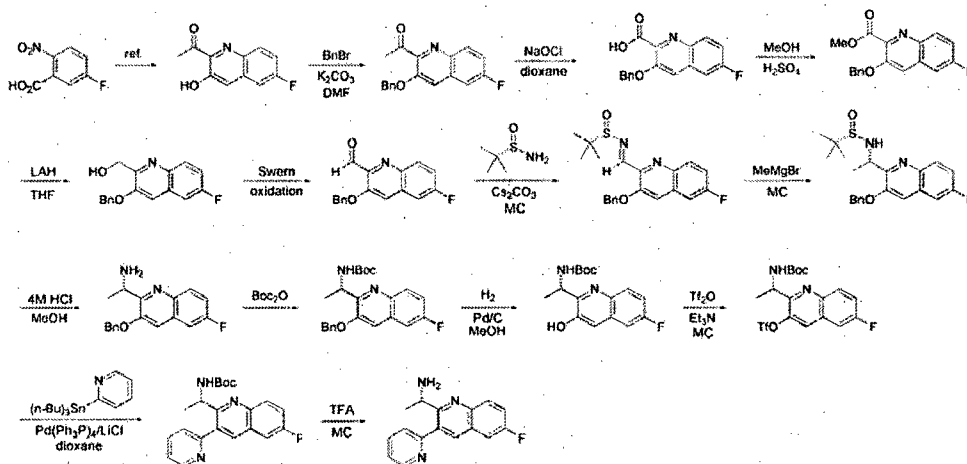
$$^1\text{H NMR}(300\text{ MHz, CDCl}_3) \delta \text{ 8.87 (s, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 6.31 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 17.9 Hz, 1H).}$$

단계 3: 4-클로로-8-(4-메톡시벤질)-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)프로펜-2-엔-1-온 300 mg(1.48 mmol), DIPEA(1.1 당량), 무수 CH_2Cl_2 (15 mL) 반응혼합물에 0 °C에서 4-메톡시벤질아민(1.1 당량)을 무수 CH_2Cl_2 (5 mL)에 녹인 용액을 천천히 가하고 상온으로 가열하여 1 시간 동안 교반한 후에 1N HCl(5 mL)를 가하여 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 포화 NaHCO_3 수용액으로 세척하고 분리, 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 2/1)로 분리하여 화합물 4-클로로-8-(4-메톡시벤질)-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온 413 mg (1.36 mmol, 92% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.40(s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.96 (m, 2H).

<제 조 예 21> (S)-1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조



단계 1: 1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에탄-1-온의

제 조

1-(6-플루오로-3-하이드록시퀴놀린-2-일)에탄-1-올 [참고문헌:

WO 2010-151740] 20.52 g(100.0 mmol), BnBr(1.1 당량), K₂CO₃(3 당량)을 무수 DMF(150 mL)에 넣고 상온에서 6 시간 교반한 후에 감압 하에서 반응 용매를 제거하고 물을 가하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하여 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을
 5 분리, 건조(Na₂SO₄), 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 → 헥산/에틸 아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에탄-1-온 29.53 g(100.0 mmol, 100% 수율)을 얻은 갈색의 오일로 얻었다.

10 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-8.10 (m, 1H), 7.28-7.57 (m, 8H), 5.26 (s, 2H), 2.76 (s, 3H).

단계 2: 3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-카복실릭 산의 제조

상기 단계 1에서 제조한 1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에탄-1-온 28.06 g(95.0 mmol)을 다이옥산(dioxane)/H₂O (4/1, 300 mL)에 녹인 후에 NaOCl 수용액(12%, 5 당량)을 상온에서 30분 동안 천천히 가하고 5 시간 더 교반한 후에 포화 2N HCl 용액으로 반응혼합물을 pH=4 정도로 적정하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하여 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리,
 20 건조(Na₂SO₄), 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 1/1 → 에틸아세테이트)로 분리하여 화합물 3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-카복실릭 산 27.96 g(94.1 mmol, 99% 수율)을 얻은 노란색의 오일로 얻었다.

25 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.12 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28-7.60 (m, 7H), 5.37 (s, 2H).

단계 3: 메틸 3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-카복실레이트의 제조

상기 단계 2에서 제조한 3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-카르복실릭 산 26.76 g(90.0 mmol), 무수 MeOH(200 mL), CH(OMe)₃(50 mL), 진한 황산(2 mL)을 넣고 45 °C에서 12 시간 동안 가열한 후에 상온으로 냉각하여 차가운 포화 NaHCO₃ 수용액에 천천히 가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하여 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na₂SO₄), 농축하여 얻은 화합물을 컬럼
 35 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 → 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 메틸 3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-카복실레이트 27.46 g(88.2 mmol, 98% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

40 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.07-8.14 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 7H), 5.28 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).

단계 4: (3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)메탄올의 제조

상기 단계 3에서 제조한 메틸 3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-카르복실레이트 14.17 g(50.0 mmol)을 무수 THF(200 mL)에 녹이고 반응혼합물을 0 °C로 냉각한 후 LiAlH₄(1 당량)를 10분 동안 천천히 가하고 1 시간 더 교반한 후에 반응혼합물을 상온으로 가열하여 5 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 디에틸에테르(200 mL)를 가하고 증류수(10 mL)를 천천히 가하여 남아 있는 LiAlH₄를 파괴하고 1 시간 동안 교반한 후에 무수 MgSO₄를 가하여 건조, 여과, 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 → 헥산/에틸아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 (3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)메탄올 12.04 g(42.5 mmol, 85% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-8.05 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 4.93 (d, J = 4.6Hz, 2H), 4.54 (t, J = 4.6Hz, 1H, OH).

단계 5: 3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-카르보알데하이드의 제조

상기 단계 4에서 제조한 (3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)메탄올 12.00 g(42.4 mmol) 사용하여 Swern 산화 반응을 하여 화합물 3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-카르보알데하이드 11.91 g(42.3 mmol, 100% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25-7.58 (m, 7H), 5.32 (s, 2H).

단계 6: (S)-(E)-((3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설피나미드의 제조

상기 단계 5에서 제조한 3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-카르보알데하이드 5.63 g(20.00 mmol), (S)-(-)-2-메틸-2-프로판설피나미드(1.1 당량), Cs₂CO₃(1.2 당량)을 무수 CH₂Cl₂(30 mL)에 녹여 상온에서 12 시간 동안 교반한 후에 여과, 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 7/1 → 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 (S)-(E)-((3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설피나미드 7.30 g(18.99 mmol, 95% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28-7.50 (m, 7H), 5.30 (s, 2H), 1.28 (s, 9H).

단계 7: (S)-N-((S)-1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드의 제조

상기 단계 6에서 제조한 (S)-(E)-((3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설피나미드 3.85

g(10.00 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (50 mL)에 녹이고 -78°C 로 냉각한 후에 MeMgBr (3 M 디에틸에테르 용액, 3 당량)을 천천히 10분 동안 적하였다. 2 시간 후에 반응혼합물을 천천히 -20°C 로 가열한 후에 1 시간 동안 교반하고 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL)을 가하여 상온으로 가열하였다. 5 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 3/1 $\rightarrow$ 헥산/에틸아세테이트, 1/2)로 분리하여 화합물 (S)-N-((S)-1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드 10 3.00 g(7.40 mmol, 74% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.97-8.01 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 5.60 (d, J = 6.5Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.7Hz, 3H), 1.32 (s, 9H).

15 단계 8: (S)-1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에탄)-1-아민의 제조

상기 단계 7에서 제조한 (S)-N-((S)-1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드 2.81 g(7.02 mmol)을 무수 MeOH (10 mL)에 녹여 4M HCl (dioxane 용액)을 상온에서 가하고 1 시간 동안 교반한 후에 감압 하에서 용매를 제거하여 얻은 혼합물에 포화 NaHCO_3 수용액을 천천히 가하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 25 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/20 $\rightarrow$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/10)로 분리하여 화합물 (S)-1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에탄)-1-아민 2.00 g(6.75 mmol, 96% 수율)을 얻은 흰색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.02 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 8H), 5.21 (s, 2H), 4.60-4.70 (m, 1H), 2.04 (br s, 2H), 1.47(d, J = 6.6Hz, 3H).

35 단계 9: tert-부틸 (S)-1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에탄)카바메이트의 제조

상기 단계 8에서 제조한 (S)-1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에탄)-1-아민 1.90 g(6.41 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (15 mL)에 녹이고 상온에서 Boc_2O (1.3 당량)을 가하여 2 시간 동안 교반한 후에 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 40 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 $\rightarrow$ 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 tert-부틸 (S)-1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에탄)카바메이트 2.52 g(6.36 mmol, 99% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.00-8.04 (m, 1H), 7.30-7.52 (m, 8H), 6.44 (br d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.38-5.45 (m, 1H), 5.20-5.27 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 12H).

단계 10: tert-부틸 (S)-(1-(6-플루오로-3-히드록시퀴놀린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

상기 단계 9에서 제조한 tert-부틸 (S)-1-(3-(벤질옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)에틸)카르바메이트 1.98 g(4.99 mmol)을 MeOH(20 mL)에 녹이고 10% Pd/C 200 mg을 넣은 후에 상온에서 1 기압 H_2 로 1 시간 동안 수소화 반응을 하고 Celite 페드로 여과, 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 3/1 $\rightarrow$ 헥산/에틸 아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 tert-부틸 (S)-(1-(6-플루오로-3-히드록시퀴놀린-2-일)에틸)카바메이트 1.53 g(4.99 mmol, 100% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (br s, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 9H).

단계 11: (S)-2-(1-((tert-부톡시카보닐)아미노)에틸)-6-플루오로퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄설포네이트의 제조

상기 단계 10에서 제조한 tert-부틸 (S)-(1-(6-플루오로-3-히드록시퀴놀린-2-일)에틸)카르바메이트 1.50 g(4.90 mmol), 무수 Et_3N (3 당량)을 무수 CH_2Cl_2 (15 mL)에 녹이고 0 $^\circ\text{C}$ 에서 Tf_2O (1.2 당량)를 천천히 5분 동안 적하시키고 2 시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고 물을 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 $\rightarrow$ 헥산/에틸 아세테이트, 5/1)로 분리하여 화합물 (S)-2-(1-((tert-부톡시카보닐)아미노)에틸)-6-플루오로퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄설포네이트 2.15 g(4.90 mmol, 100% 수율)을 무색의 오일로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.17 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H), 1.48 (s, 9H).

단계 12: tert-부틸 (S)-(1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

상기 단계 11에서 제조한 (S)-2-(1-((tert-부톡시카보닐)아미노)에틸)-6-플루오로퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄설포네이트 438 mg(1.00 mmol), 2-(트리부틸스탄닐)피리딘(2.0 당량), LiCl (3 당량), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.1

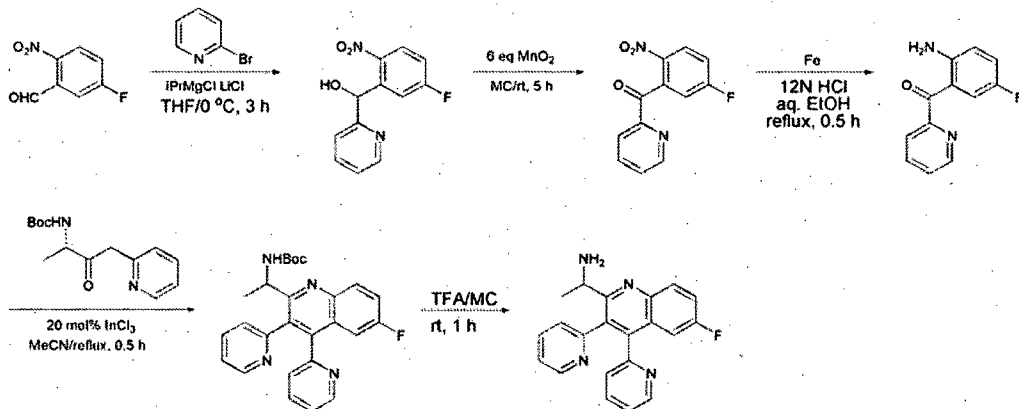
당량), 무수 디옥산(13 mL)를 아르곤 가스 하에서 24 시간 동안 100 °C로 가열하고 상온으로 냉각하여 Celite 패드로 여과하고 물을 가한 후에 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 → 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 tert-부틸 (S)-(1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)카바메이트 286 mg(0.78 mmol, 78% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.08-8.15 (m, 2H), 7.84 (td, $J = 7.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.35(t, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H).

단계 13: (S)-1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조

상기 단계 12에서 제조한 tert-부틸 (S)-(1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)카바메이트를 사용하여 제조예 18의 단계 3과 동일한 방법으로 (S)-1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민을 얻었다.

<제조예 22> 1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조



단계 1: (5-플루오로-2-니트로페닐)(피리딘-2-일)메탄올의 제조

2-브로모피리딘 1.90 g(12.0 mmol)을 무수 THF(20 mL)에 녹여 0 °C로 냉각한 후에 이소프로필 마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 혼합 용액(isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex solution)(1.3M THF 용액, 1.2 당량)을 천천히 5분 동안 적하하고 1 시간 더 교반한 후에 3-플루오로-6-니트로벤즈알데하이드 1.69 g(10.0 mmol)을 무수 THF(10 mL)에 녹여 천천히 10분 동안 적하시키고 1 시간 동안 교반하고 상온으로 가열하여 2 시간 더 교반한 후에 포화 NH_4Cl 용액(20 mL)를 가하였다. 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을

분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4),
 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액:
 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 → 헥산/에틸아세테이트, 5/1)로
 분리하여 화합물 (5-플루오로-2-니트로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 1.61
 5 g(6.5 mmol, 65% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.60 (m, 1H), 8.01-8.06 (m,
 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H),
 7.05-7.13 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.44(br s, 1H).

단계 2: (5-플루오로-2-니트로페닐)(피리딘-2-일)메탄올의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (5-플루오로-2-니트로페닐)(피리딘-2-
 일)메탄올 1.50 g(6.04 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (30 mL)에 녹이고 MnO_2 (6
 당량)을 가하여 상온에서 5 시간 동안 교반한 후에 셀라이트(Celite)
 15 페드에서 여과, 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼
 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 →
 헥산/에틸아세테이트, 4/1)로 분리하여 화합물 (5-플루오로-2-
 니트로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 1.48 g(6.01 mmol, 100% 수율)을
 얻은 갈색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.49-8.52 (m, 1H), 8.22-8.29 (m,
 20 2H), 7.88-7.96 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H).

단계 3: (2-아미노-5-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (5-플루오로-2-니트로페닐)(피리딘-2-
 일)메탄올 1.40 g (5.69 mmol), Fe(5 당량)을 EtOH/ H_2O (4/1, 30
 25 mL)에 녹이고 진한 HCl 2~3 방울을 넣고 85 °C에서 30분 동안 가열한
 후 상온으로 냉각하여 셀라이트(Celite) 페드로 여과하였다. 에틸
 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에
 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼
 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 →
 30 헥산/에틸아세테이트, 4/1)로 분리하여 화합물 (2-아미노-5-
 플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 1.23 g(5.69 mmol, 100% 수율)을
 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.92-
 7.80 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.66-6.72 (m,
 35 1H), 6.13 (br s, 2H).

단계 4: tert-부틸 (1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린- 2-일)에틸)카바메이트의 제조

상기 단계 3에서 제조한 (2-아미노-5-플루오로페닐)(피리딘-2-
 40 일)메탄올 1.08 g(5.0 mmol), tert-부틸 (S)-3-옥소-4-(피리딘-2-
 일)카바메이트(1.0 당량), InCl_3 (0.2 당량)을 무수 CH_3CN (10 mL)에
 넣어 80 °C에서 15분 동안 가열한 후에 상온으로 냉각하고

셀라이트(Celite)페드로 여과하였다. 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 $\rightarrow$ 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 tert-부틸 (1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민)에탄-1-아민)카바메이트 2.22 g(4.99 mmol, 100% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

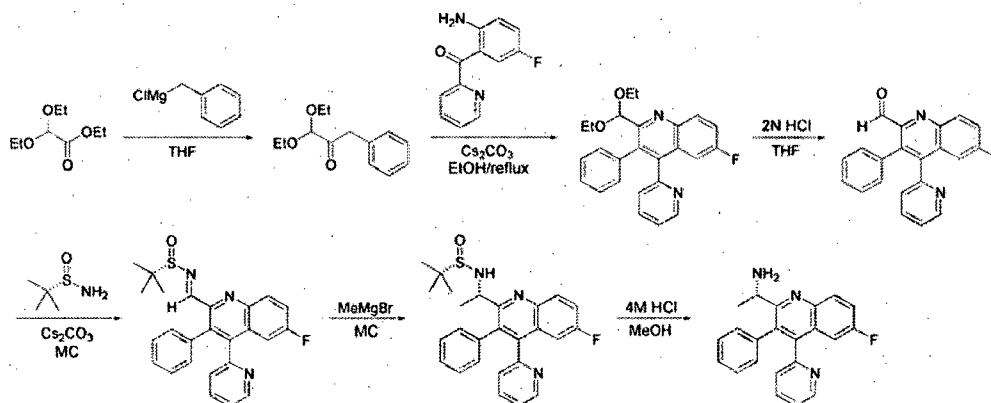
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.60-8.67 (m, 2H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.10-7.21 (m, 3H), 7.05 (br t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 6.35 (br s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H).

단계 5: 1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조

상기 단계 4에서 제조한 tert-부틸 (1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민)카바메이트 133 mg(0.3 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 mL)에 녹이고 TFA(1.0 mL)를 넣고 상온에서 1 시간 동안 교반한 후에 포화 NaHCO_3 수용액(25 mL)을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/20 $\rightarrow$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/10)로 분리하여 화합물 1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민 117 mg(0.3 mmol, 100% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (dd, $J = 12.0, 4.1\text{Hz}$, 2H), 8.11 (dd, $J = 9.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.46 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.04-6.95 (m, 2H), 4.78 (br s, 1H), 2.54 (br s, 2H), 1.51 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 3H).

<제조예 23> (S)-1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조



단계 1: 1,1-디에톡시-3-페닐프로판-2-온의 제조

에틸 디에톡시아세테이트 5.29 g(30.0 mmol)을 무수 THF(50 mL)에 녹여 -78°C 로 냉각한 후에 PhMgCl (2M THF 용액, 1.5 당량)을

천천히 5분 동안 적하시키고 2 시간 후에 냉각을 멈추고 12 시간 동안 더 교반하였다. 반응혼합물을 얼음물로 냉각하면서 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL)을 천천히 가한 후에 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 20/1 $\rightarrow$ 헥산/에틸아세테이트, 5/1)로 분리하여 화합물 1,1-디에톡시-3-페닐프로판-2-온 6.21 g(27.9 mmol, 93% 수율)을 무색 오일로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.35 (m, 5H), 4.63 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.47-3.61 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 6H).

단계 2: 2-(디에톡시메틸)-6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린의 제조

상기 단계 1에서 제조한 1,1-디에톡시-3-페닐프로판-2-온 3.33 g(15.0 mmol), (2-아미노-5-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 1.62 g(7.49 mmol), Cs_2CO_3 (30.0 mmol)에 EtOH(40 mL)을 넣고 12 시간 동안 reflux 하고 반응혼합물을 상온으로 냉각하여 물을 가한 후에 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 $\rightarrow$ 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 2-(디에톡시메틸)-6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린 3.02 g(7.50 mmol, 100% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.64-8.67 (m, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 6H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.55-3.80 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.0Hz, 6H).

단계 3: 6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조

상기 단계 2에서 제조한 2-(디에톡시메틸)-6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린 2.01 g(4.99 mmol)을 THF(20 mL)에 녹이고 2N HCl 수용액(20 mL)를 넣고 상온에서 3 시간 교반한 후에 포화 NaHCO_3 수용액을 천천히 가하여 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1 $\rightarrow$ 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-카브알데하이드 1.64 g(4.99 mmol, 100% 수율)을 연한 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.14 (s, 1H), 8.69-8.72 (m, 1H),

8.38-8.44 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.11-7.27 (m, 7H), 6.96-7.00 (m, 1H).

단계 4: (S,E)-N-((6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설펜아미드의 제조

상기 단계 3에서 제조한 6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-카르보알데하이드 328 mg(1.0 mmol)을 사용하여 제조예 21의 단계 6과 동일한 방법으로 반응시킨 후 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 4/1 → 헥산/에틸아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 (S,E)-N-((6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 418 mg(0.97 mmol, 97% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 8.70-8.72 (m, 2H), 8.38-8.40 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 6.95-7.28 (m, 8H), 1.18 (s, 9H).

단계 5: (S)-N-((S)-1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설펜아미드의 제조

상기 단계 4에서 제조한 (S,E)-N-((6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 388 mg(0.90 mmol)을 사용하여 제조예 21의 단계 7과 동일한 방법으로 반응시킨 후 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: CH_2Cl_2 /에틸 아세테이트, 4/1 → CH_2Cl_2 /에틸아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 (S)-N-((S)-1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 306 mg(0.68 mmol, 76% 수율)을 얻은 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.67 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 7.35-7.56 (m, 4H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 5.61-5.92 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.6Hz, 3H).

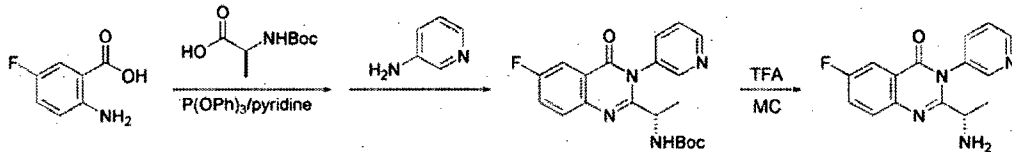
단계 6: (S)-1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조

상기 단계 5에서 제조한 (S)-N-((S)-1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 224 mg(0.5 mmol)을 사용하여 제조예 21의 단계 8과 동일한 방법으로 반응시킨 후 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: MeOH/ CH_2Cl_2 , 1/20 → MeOH/ CH_2Cl_2 , 1/10)로 분리하여 화합물 (S)-1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민 163 mg(0.47 mmol, 95% 수율)을 얻은 노란색 오일로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.67 (m, 1H), 8.10-8.17 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 6.91-7.32 (m, 8H), 4.40-4.50 (m, 1H),

3.50 (br s, 2H), 1.23-1.30 (m, 3H).

<제조예 24> (S)-2-(1-아미노에틸)-6-플루오로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-(1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

2-아미노-5-플루오로벤조익 에시드와 3-아미노피리딘을 사용하여 제조예 1의 단계 2와 동일한 반응을 통해 얻었다.

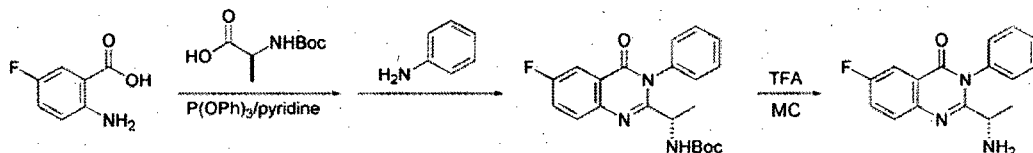
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.92-7.72 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 2H), 5.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 1.41 (m, 9H), 1.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

단계 2: (S)-2-(1-아미노에틸)-6-플루오로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 제조예 1의 단계 3과 동일한 반응을 통해 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.31-7.11 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 1.32 (dd, $J = 21, 6.3$ Hz, 3H).

<제조예 25> (S)-2-(1-아미노에틸)-6-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-(1-(6-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

2-아미노-5-플루오로벤조익 에시드와 아닐린을 사용하여 제조예 1의 단계 2와 동일한 반응을 통해 얻었다.

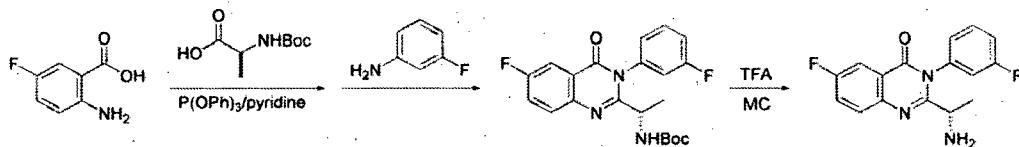
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.60-7.39 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

단계 2: (S)-2-(1-아미노에틸)-6-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 제조예 1의 단계 3과 동일한 반응을 통해 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 7.57-7.29 (m, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

<제조예 26> (S)-2-(1-아미노에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-(1-(6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

2-아미노-5-플루오로벤조익 에시드와 3-플루오로아닐린을 사용하여 제조예 1의 단계 2와 동일한 반응을 통해 얻었다.

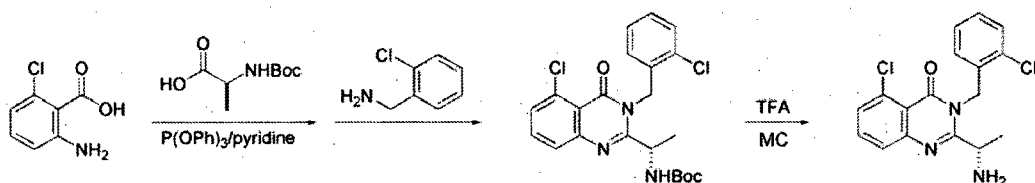
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.88(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 7.62-7.47(m, 2H), 7.28-7.03(m, 3H), 5.55-5.50(m, 1H), 4.56-4.49(m, 1H), 1.41(s, 9H), 1.30(t, J = 4.4 Hz, 3H).

단계 2: (S)-2-(1-아미노에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 제조예 1의 단계 3과 동일한 반응을 통해 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.89(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74(dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.12-7.03(m, 2H), 3.75-3.67(m, 1H), 1.85(s, 2H), 1.31(d, J = 6.4 Hz, 3H).

<제조예 27> (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-(1-(5-클로로-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

2-아미노-6-클로로벤조익 에시드와 2-클로로벤질아민을 사용하여 제조예 1의 단계 2와 동일한 반응을 통해 얻었다.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.67 (m, 2H), 7.48-7.54 (m,

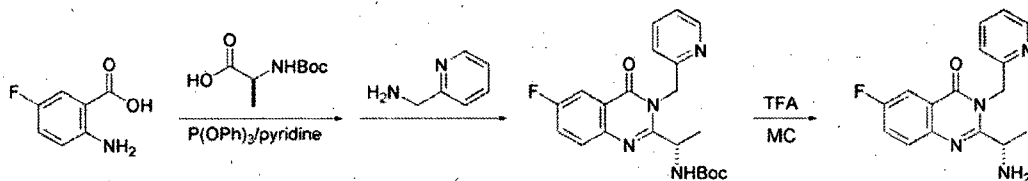
1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.14-7.27 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.3Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.39-5.44 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (d, J = 6.6Hz, 3H).

5 단계 2: (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 제조예 1의 단계 3과 동일한 반응을 통해 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.65 (m, 2H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 5.75 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 17.1Hz, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5Hz, 3H).

15 <제조예 28> (S)-2-(1-아미노에틸)-6-플루오로-3-(피리딘-2-일메틸)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



단계 1: tert-부틸 (S)-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트의 제조

20 2-아미노-6-플루오로벤조익 에시드와 피리딘-2-일메탄아민을 사용하여 제조예 1의 단계 2와 동일한 반응을 통해 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.48(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.89(dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.71-7.62(m, 2H), 7.46(td, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.19-7.15(m, 2H), 5.61(s, 2H), 5.22-5.13(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.41(s, 9H).

25

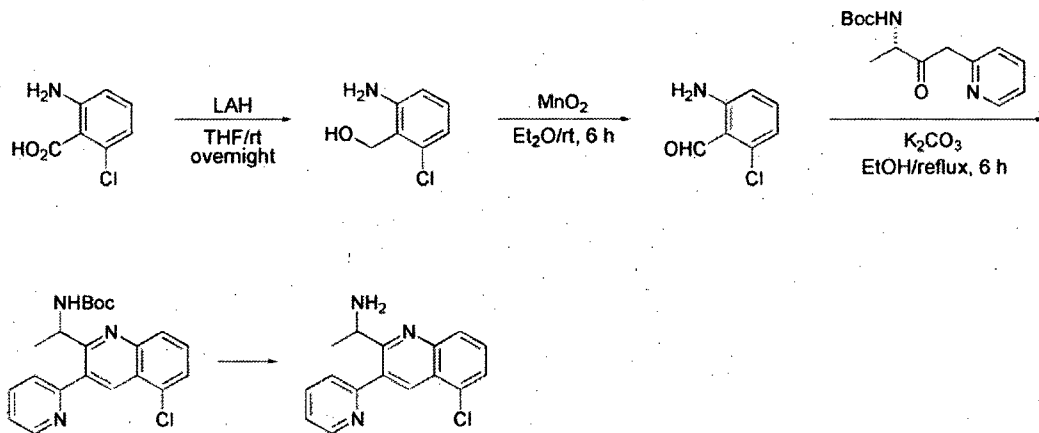
단계 2: (S)-2-(1-아미노에틸)-6-플루오로-3-(피리딘-2-일메틸)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 제조예 1의 단계 3과 동일한 반응을 통해 얻었다.

30 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.48(d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.71-7.63(m, 2H), 7.42-7.33(m, 2H), 7.19(dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 8.48(d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.73(d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.21(d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.72(q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 1.53(d, J = 6.6 Hz, 3H)

35

<제조예 29> 1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조



단계 1: (2-아미노-6-클로로페닐)메탄올의 제조

2-아미노-6-클로로벤조익 에시드 3.43 g(20.0 mmol)을 무수 THF(30 mL)에 녹이고 상온에서 LiAlH_4 (1.5 당량)을 천천히 10분 동안 가하고 12 시간 동안 교반한 후에 디에틸에테르(40 mL)를 넣고 물(5 mL)을 천천히 가하였다. 반응혼합물을 건조(MgSO_4), 여과, 감압 농축한 후에 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: CH_2Cl_2 /에틸아세테이트, 5/1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 /에틸아세테이트, 2/1)로 분리하여 화합물 (2-아미노-6-클로로페닐)메탄올 2.36 g(15.0 mmol, 75% 수율)을 연한 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 1.66 (br s, 1H).

단계 2: 2-아미노-6-클로로벤즈알데히드의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (2-아미노-6-클로로페닐)메탄올 2.30 g(14.6 mmol), MnO_2 (10 당량), 디에틸에테르(50 mL) 혼합물을 상온에서 6 시간 교반한 후에 셀라이트 패드로 여과, 감압 농축한 후에 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/ CH_2Cl_2 , 5/1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2)로 분리하여 화합물 2-아미노-6-클로로벤즈알데히드 2.27 g(14.6 mmol, 10% 수율)을 연한 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.2Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.48 (br s, 2H).

단계 3: tert-부틸 (1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸카바메이트의 제조

상기 단계 2에서 제조한 2-아미노-6-클로로벤즈알데히드(1.2 당량), tert-부틸 (S)-(3-옥소-4-(피리딘-2-일)부탄-2-일)카바메이트 793 mg(3.0 mmol), K_2CO_3 (3 당량), 에탄올(15 mL) 혼합물을 6 시간 동안 환류한 후에 상온으로 냉각하고 물에 가하여 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고 포화 소금물로 세척한 후에 유기층을

분리, 건조(Na_2SO_4), 감압 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 8/1 → 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 tert-부틸 (1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸카바메이트 1.16 g(3.0 mmol, 100% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (br d, $J = 4.1\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 6.33 (br d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H).

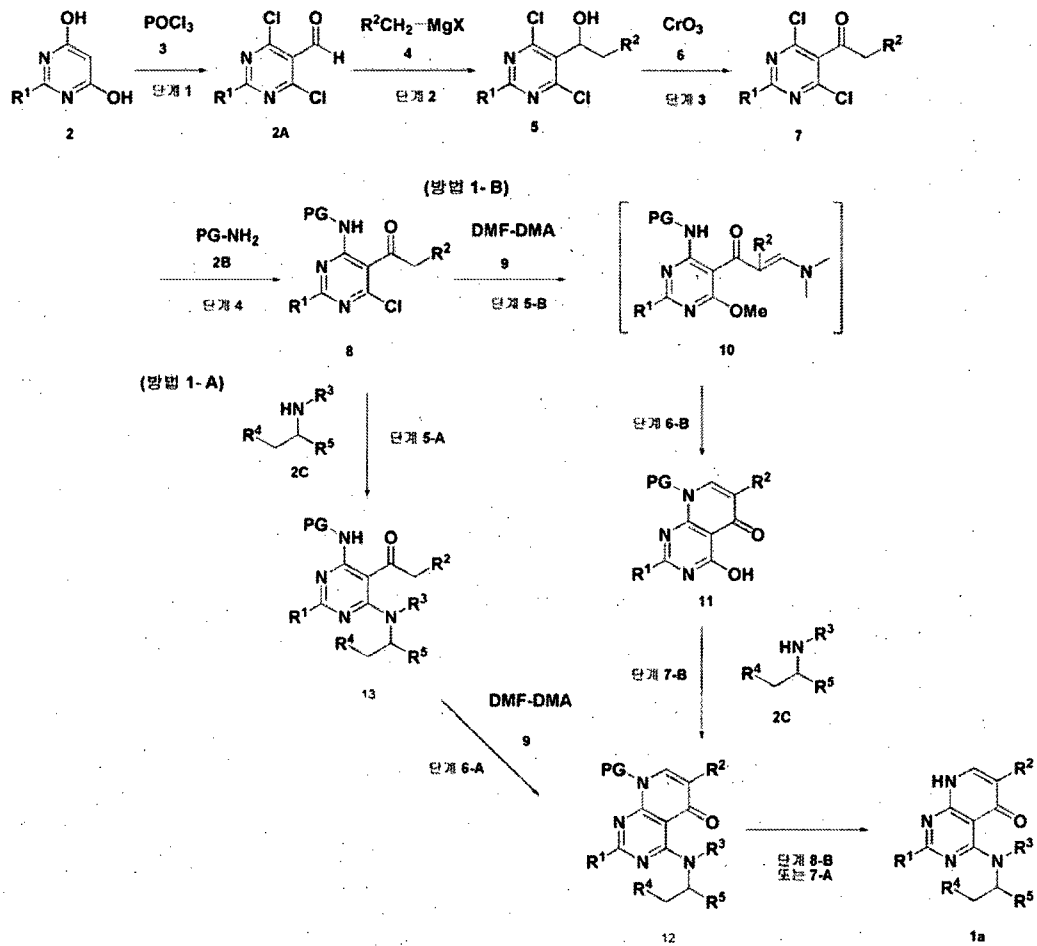
단계 4: 1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민의 제조

상기 단계 3에서 제조한 tert-부틸 (1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸카바메이트 1.0 g(2.60 mmol)을 사용하여 제조예 1의 단계 3과 동일한 반응을 통해 1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민 739 mg(2.60 mmol, 100% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

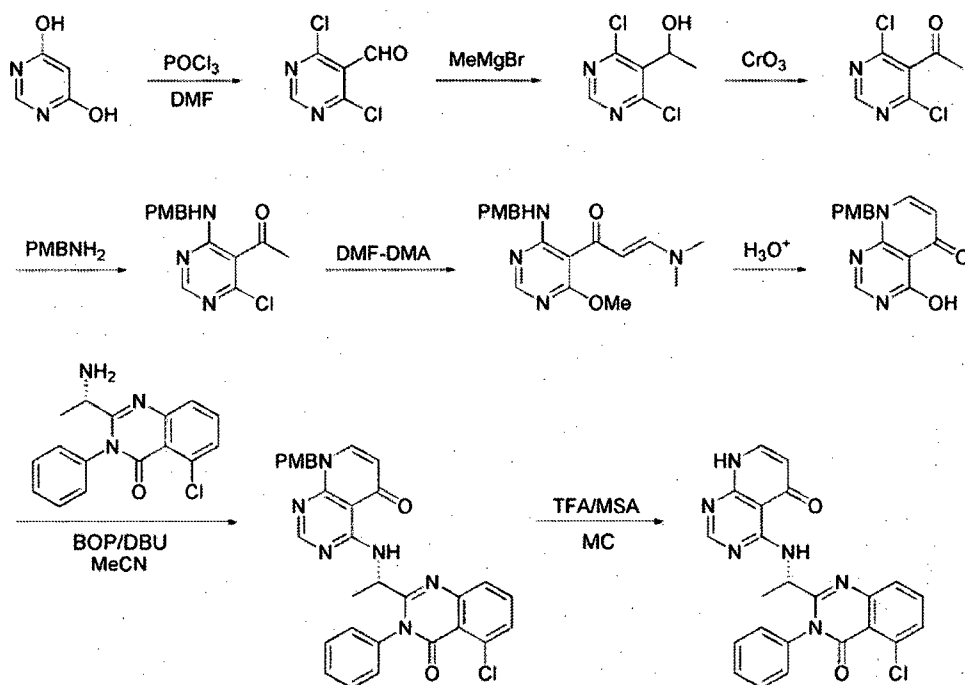
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.64(d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H), 8.60(s, 1H), 8.05-7.99(m, 1H), 8.05-7.99(m, 1H), 7.88(td, $J = 7.7, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.70-7.63(m, 3H), 7.36-7.32(m, 1H), 5.18-5.24(m, 1H), 1.58(d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H).

하기 실시예 1 내지 33은 하기 반응식 1A에 나타난 바와 같은 제조방법으로 수행할 수 있다.

[반응식 1A]



<실시예 1> (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: 4,6-디클로로피리미딘-5-카브알데하이드의 제조

포스포릴클로라이드(POCl_3) 30 mL를 0 °C로 냉각하여 무수 디메틸포름아마이드(DMF) 9.6 mL를 천천히 가하고 1 시간 후에 4,6-
 5 디하이드록시피리미딘 7.85 g(70.0 mmol)을 가한 후에 반응혼합물을 상온으로 가열한다. 상온에서 30분 더 교반한 후에 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류 하고 상온으로 냉각하여 반응 혼합물을 얼음물에 조금씩 가하고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축하여 얻은 고체를 헥산/디에틸 에테르(5/1,
 10 v/v)로 세척하여 4,6-디클로로피리미딘-5-카브알데하이드 10.5 g(5.95 mmol, 85% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

단계 2: 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)에탄-1-올의 제조

15 상기 단계 1에서 제조한 4,6-디클로로피리미딘-5-카브알데하이드 1.2 g(6.8 mmol), THF (25 mL) 녹여 0 °C에서 메틸마그네슘 브로마이드(18%의 THF) 8.14 mL(8.14 mmol, 1.2 당량)를 천천히 적가하고 10분간 후 포화 암모늄클로라이드 수용액 (10 mL)을 천천히 가하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 황산나트륨으로
 20 건조, 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/에틸아세테이트, 4/1)로 분리하여 화합물 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)에탄-1-올 1.1 g(5.7 mmol, 80% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 5.57-5.47 (m, 1H),
 25 2.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

단계 3: 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)에탄-1-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)에탄-1-온 980 mg (5.08 mmol)을 아세톤 30 mL에 녹이고 상온에서 크로뮴 트리옥사이드 1.0 g(10.2 mmol, 2.0 eq)를 천천히 가하고 2시간 동안 교반한 후 이소프로필알콜 2 mL를 가하고 10분 동안 더 교반한다. 포화 소듐바이카보네이트 수용액 20 mL를 반응혼합물에 가하고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/에틸아세테이트, 6/1)로 분리하여 원하는 화합물 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)에탄-1-온 823 mg (4.3 mmol, 85% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 2.63 (s, 3H).

단계 4: 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)에탄-1-온의 제조

상기 단계 3에서 제조한 1-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)에탄-1-온 3.82 g (20.0 mmol)을 디클로로메탄 30 mL에 녹여 0 °C로 냉각한 후에 디이소프로필에틸아민 3.88 g (30.0 mmol), p-메톡시벤질아민(PMBNH₂) 3.29 g(24.0 mmol)을 순차적으로 가한 후 1시간 후에 반응 혼합물을 상온으로 가열한다. 상온에서 6시간 더 교반한 후 반응 혼합물에 에틸아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(황산나트륨), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)에탄-1-온 5.54 g (19.0 mmol, 95% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (br s, 1H, NH), 8.38 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

단계 5 및 6: 4-하이드록시-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 4에서 제조한 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)에탄-1-온 5.83 g (20.0 mmol), N,N-디메틸포름아마이드 디메틸 아세탈(DMF-DMA) 3.57 g (30.0 mmol)을 무수 톨루엔 30 mL에 녹여 3시간 동안 100 °C에서 가열한 후에 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 감압 하에서 용매와 DMF-DMA를 제거하여 얻은 중간 화합물에 아세트릭 애시드 100 mL와 물 20 mL를 가하여 4일 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하여 감압 하에서 용매를 제거하여 얻은 노란색의 정제하지 않은 생성물을 물/이소프로판올(IPA) (1/1)로 세척하여 4-하이드록시-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 4.53 g (16.0 mmol, 80% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (br s, 1H, NH), 7.76 (d, J

= 4.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

단계 7: (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 5 및 6에서 제조한 4-하이드록시-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg(0.176 mmol)을 무수 아세트나이트릴 2 mL에 용해시킨 후, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP) 101 mg(0.229 mmol), 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU) 39 μ L(0.264 mmol)을 첨가하여 30분간 교반한 후 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온 58 mg(0.194 mmol)을 첨가하여 60°C에서 12시간 교반시켰다. 반응혼합물을 감압 여과시킨 다음 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸아세테이트, 6/1 $\rightarrow$ 헥산/에틸아세테이트, 1/1)로 분리하여 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 72 mg(0.127 mmol, 50% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.7-7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 5H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.01 (q, J = 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

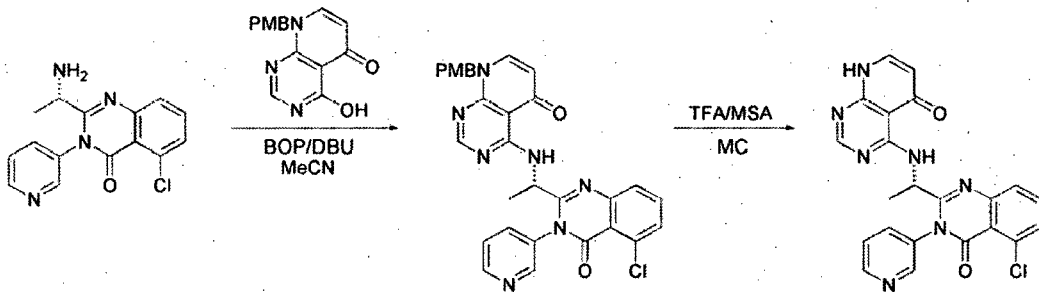
단계 8: (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 7에서 제조한 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 72 mg(0.127 mmol)을 다이클로로메탄 1 mL에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트익 애시드(TFA) 1 mL, 메탄설폰닉 클로라이드 0.5 mL를 첨가하여 70°C하에 10시간 교반시키고 포화 소듐바이카보네이트 수용액을 가하여 중화(neutralization)시켰다. 다이클로로메탄과 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 디클로로메탄/메탄올, 30/1)로 분리하여 화합물 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 51 mg(0.115 mmol, 90% 수율)을 연한 노란색의 고체로

얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

<실시예 2> (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온 58 mg(0.194 mmol)을 사용하여 상기 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 30 mg(0.053 mmol, 30% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

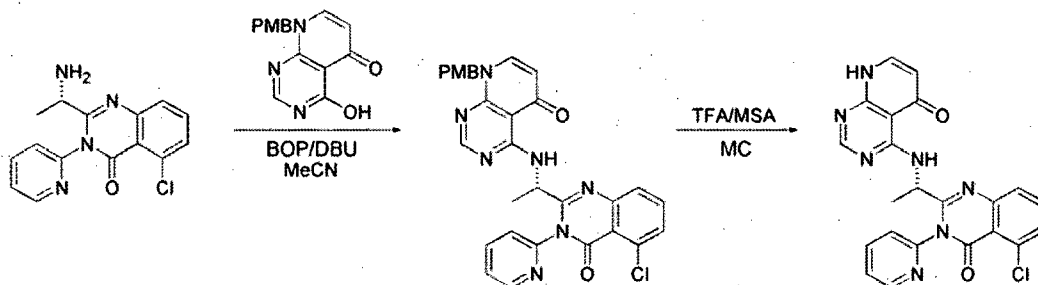
MS[m/z; (M + 1)⁺]: 567.

단계 2: (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 30 mg(0.053 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 14 mg(0.031 mmol, 59% 수율)을 연한 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.44-7.77 (m, 6H), 6.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.93-4.50 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 3H).

<실시예 3> (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온 58 mg(0.194 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg(0.112 mmol, 64% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

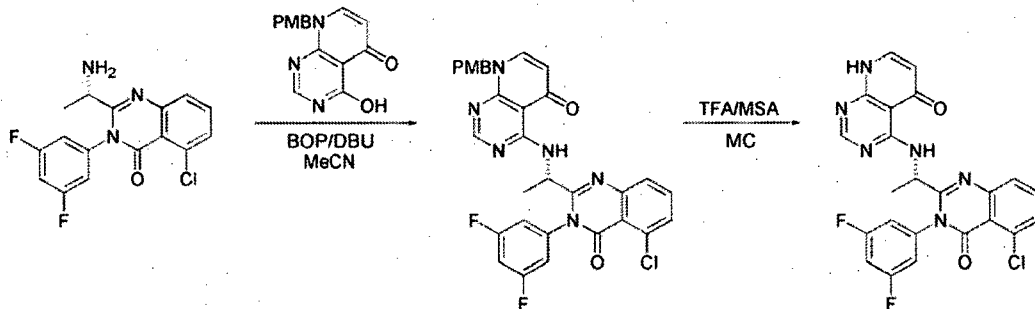
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38-7.53 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.20-5.03 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

단계 2: (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg(0.112 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 14 mg(0.031 mmol, 28% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.20(brs, 1H), 10.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 6.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

<실시예 4> (S)-4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3,5-

다이플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온 65 mg(0.194 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg(0.083 mmol, 47% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.02-7.00 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 5.09-5.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

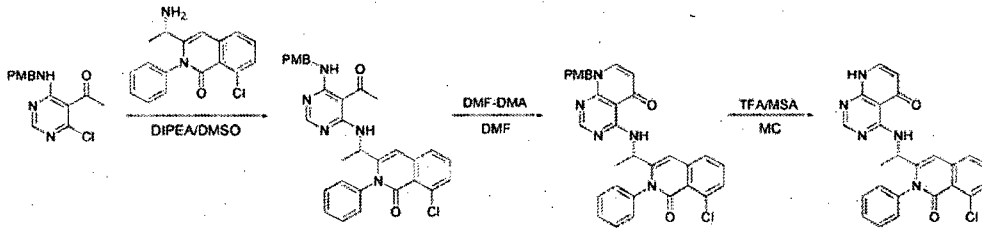
단계 2: (S)-4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg(0.083 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 35 mg(0.073 mmol, 87% 수율)을 연한 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84(br s, 1H), 10.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.58-7.71 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

5.09 (q, J = 5.5 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.56 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

<실시예 5> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-3-(1-((5-아세틸-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

상기 실시예 1의 단계 4에서 제조한 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)에탄-1-온 292 mg(1.0 mmol, 1 당량), (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온(1.1 당량)을 무수 다이메틸설폭사이드(DMSO) 10 mL에 용해시킨 후, 다이아이소프로필에틸아민(DIPEA)(3 당량)을 첨가하여 80℃에서 10시간 교반시켰다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 3/1 → 헥산/에틸 아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 (S)-3-(1-((5-아세틸-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 482 mg(0.87 mmol, 87% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.20-7.55 (m, 10H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (br t, 1H), 4.84-4.95 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

단계 2: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-3-(1-((5-아세틸-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 200 mg(0.361 mmol)을 무수 다이메틸포름아마이드(DMF) 3 mL에 용해시킨 후, N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸 아세탈 0.24 mL(1.805 mmol)을 첨가한 후, 130℃에서 15시간 교반시켰다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 다이클로로메탄/에틸 아세테이트,

10/1 -> 다이클로로메탄/에틸 아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 90 mg(0.160 mmol, 44% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

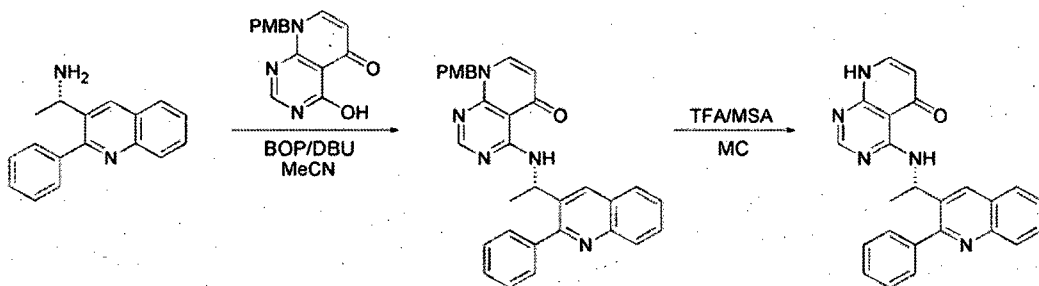
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

단계 3: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 90 mg(0.160 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 67 mg(0.151 mmol, 95% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 10.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 8.6 Hz, 3H).

<실시예 6> (S)-4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-8-(4-메톡시벤질)-4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에탄-1-아민 29 mg(0.117 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-8-(4-메톡시벤질)-4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 30 mg(0.058 mmol, 55% 수율)을 연한 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.94 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.42-

8.56 (m, 1H), 8.28 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 7.38-8.17 (m, 9H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.64-5.75 (m, 1H), 5.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

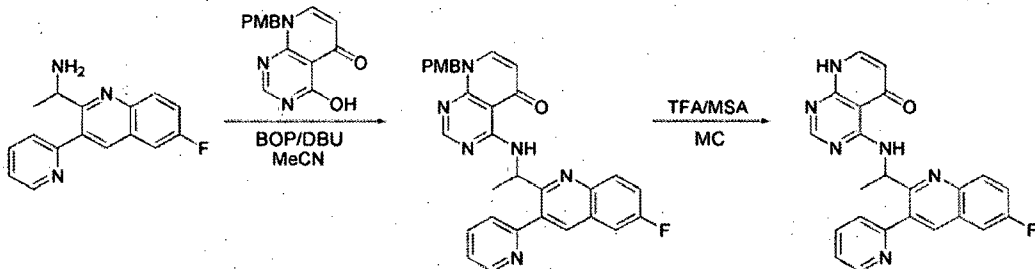
5

단계 2: (S)-4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-8-(4-메톡시벤질)-4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 30 mg(0.058 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 20 mg(0.051 mmol, 87% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.55(brs, 1H), 8.24 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.64-7.84 (m, 4H), 7.41-7.55 (m, 5H), 6.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.71 (q, J = 5.3 Hz, 6.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

<실시예 7> 4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: 4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민 52 mg(0.194 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 화합물 4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 30 mg(0.056 mmol, 32% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.61 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.27-8.36 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40-7.62 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.03-6.14 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

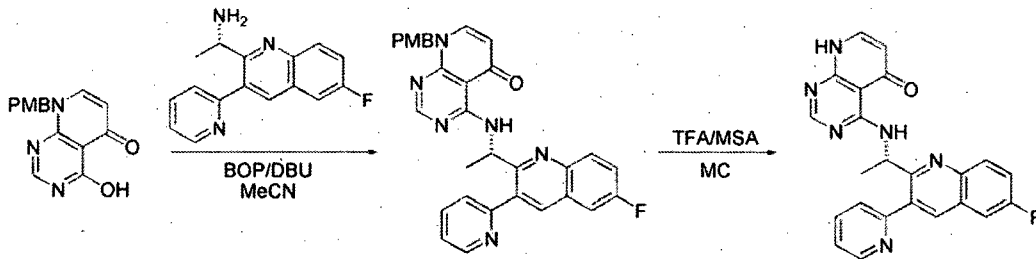
35

단계 2: 4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 30 mg(0.056 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 22 mg(0.053 mmol, 95% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.02-6.08 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

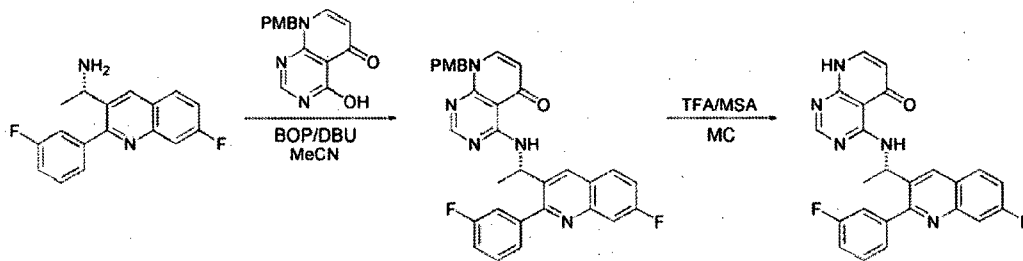
<실시예 7-1> (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



상기 제조예 21에서 제조한 tert-부틸 (S)-1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민을 사용하여 실시예 1의 단계 7, 단계 8과 동일한 반응을 통해 화합물 (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.02-6.08 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

<실시예 8> (S)-4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에탄-1-아민 55 mg(0.194 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 40 mg(0.073 mmol, 40% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

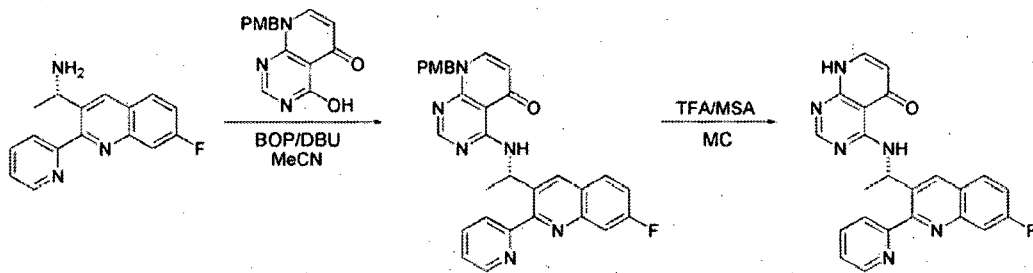
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08-7.17 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.61-5.73 (m, 1H), 5.34 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

단계 2: (S)-4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 40 mg(0.073 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 25 mg(0.058 mmol, 80% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.25(brs, 1H), 10.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 4H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.61-5.72 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

<실시예 9> (S)-4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에탄-1-아민 212 mg (0.793 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 245 mg (0.460 mmol, 58 % 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

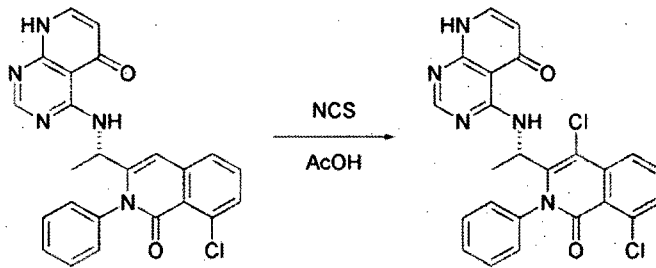
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.99(d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.75(d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.99(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72~7.88(m, 3H), 7.46(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27~7.37(m, 2H), 7.18(d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.27(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07(q, J = 7.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.31(q, J = 14.8 Hz, 5.9 Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 1.66(d, J = 6.7 Hz, 3H).

단계 2: (S)-4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 245 mg (0.460 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 187 mg (0.453 mmol, 99 % 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 11.26(br s, 1H), 10.93(d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.82(d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86~7.93(m, 1H), 7.83~7.87(m, 1H), 7.77~7.81(m, 1H), 7.44(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33~7.42(m, 2H), 6.31(d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.12(q, J = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.68(d, J = 6.8 Hz, 3H).

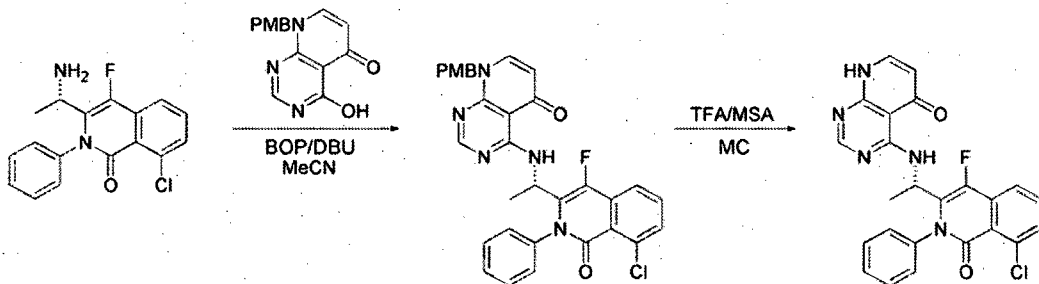
<실시예 10> (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



실시예 5에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg(0.113 mmol)을 아세트릭 애시드 2 mL에 용해시킨 후, N-클로로석시니미드(NCS) 17 mg(0.124 mmol)을 첨가하였다. 50℃ 하에 15시간 교반하고 반응 혼합물을 감압 여과시킨 다음 소듐바이카보네이트 수용액을 이용하여 중화(neutralization)시킨 후 다이클로로메탄과 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 다이클로로메탄/메탄올, 30/1 → 다이클로로메탄/메탄올, 10/1)로 분리하여 화합물 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 25 mg(0.052 mmol, 46% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95(dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46-7.62 (m, 6H), 7.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.3 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J = 67.2$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

<실시예 11> (S)-4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-4-플루오로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 25 mg(0.079 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 5

mg(0.009 mmol, 11% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

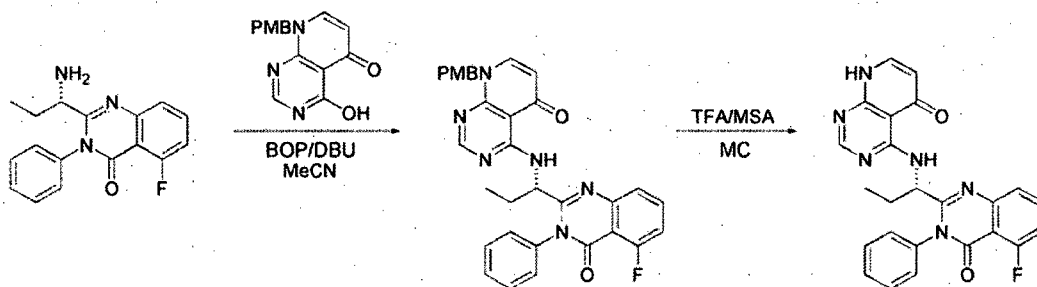
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.7.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.43-7.62 (m, 7H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 12.6 Hz, J = 9.1 Hz, 2H), 4.95 (q, J = 5.2 Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

단계 2: (S)-4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 5 mg(0.009 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 2 mg(0.004 mmol, 50% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.46-7.66 (m, 7H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 4.9 Hz, 6.2 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

<실시예 12> (S)-4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온 58 mg(0.194 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 60 mg(0.107 mmol, 60% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.96 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.28

(s, 1H), 7.43-7.73 (m, 8H), 7.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.23-6.37 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.96-5.07 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.75-1.99 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

5

단계 2: (S)-4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

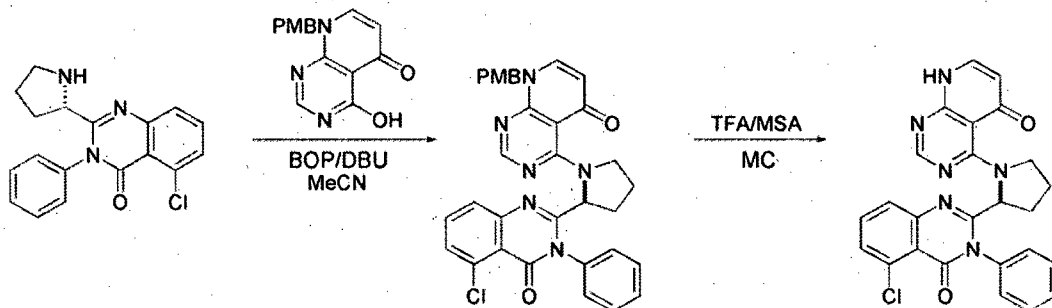
상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 60 mg(0.107 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 33 mg(0.075 mmol, 88% 수율)을 얻은 갈색의 고체로 얻었다.

15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.88(brs, 1H), 10.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41-7.70 (m, 7H), 7.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 1.78-2.00 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

20

<실시예 13> (S)-4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



25

단계 1: (S)-4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온 63 mg(0.194 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 7과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 60 mg(0.102 mmol, 58% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.45-7.65 (m, 8H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J =

35

15.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 1H).

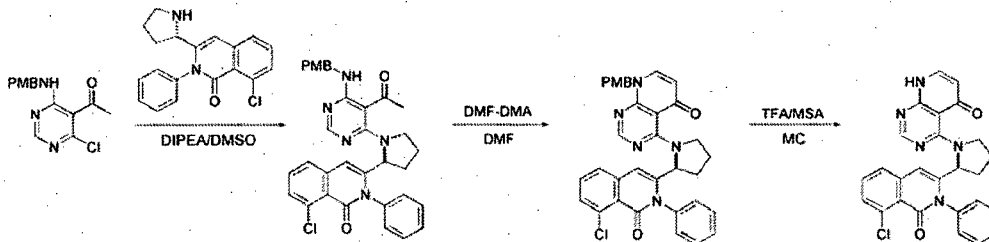
5 단계 2: (S)-4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 60 mg(0.102 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 36 mg(0.076 mmol, 75% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.28(br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49-7.65 (m, 5H), 7.41-7.47 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 1H).

20

<실시예 14> (S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



25 단계 1: (S)-3-(1-(5-아세틸-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

상기 실시예 1의 단계 4에서 제조한 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)에탄-1-온 100 mg(0.343 mmol), (S)-8-클로로-2-페닐-3-(피롤리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 122 mg(0.377 mmol)을 사용하여 실시예 5 단계 1과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-3-(1-(5-아세틸-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 180 mg(0.310 mmol, 91% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38-7.63 (m, 5H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.49 (s,

35

1H), 4.82-4.90 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

5

단계 2: (S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-3-(1-(5-아세틸-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 180 mg(0.310 mmol)을 사용하여 실시예 5 단계 2와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 70 mg(0.119 mmol, 38% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.71 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.43-7.65 (m, 6H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.71(brs, 1H), 6.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.26-5.42 (m, 2H), 4.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.30-4.43 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 1H), 1.82-2.12 (m, 4H).

20

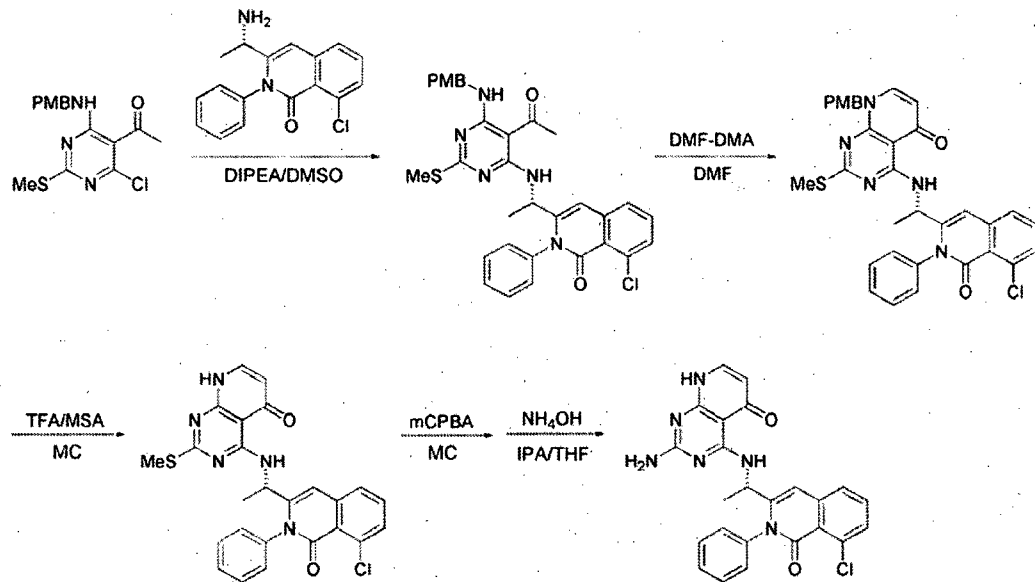
단계 3: (S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 70 mg(0.119 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 48 mg(0.102 mmol, 86% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.17(brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.43-7.73 (m, 5H), 7.29-7.42 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 1H), 1.82-2.15 (m, 3H), 1.74(brs, 1H).

35

<실시예 15> (S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-3-(1-((5-아세틸-6-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

5 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-일)에탄-1-온 920 mg(2.723 mmol), (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 895 mg(2.996 mmol)을 사용하여 실시예 5 단계 1과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-3-(1-((5-아세틸-6-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)에틸)-8-
10 클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 1.5 g(2.199 mmol, 92% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.38-7.55 (m, 6H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.53(brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

단계 2: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-3-(1-((5-아세틸-6-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 700 mg(1.166 mmol)을 사용하여 실시예 5 단계 2와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 90 mg(0.160 mmol, 44% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.23 (d, J = 8.3

Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

5 단계 3: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 249 mg(0.408 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 195 mg(0.398 mmol, 98% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.58-7.72 (m, 3H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

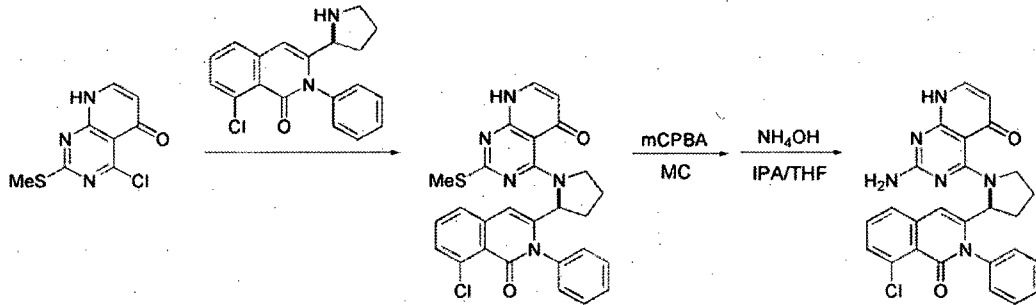
20 단계 4: (S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 3에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 100 mg(0.204 mmol)을 다이클로로메탄:메탄올(2:5) 7 mL에 용해시킨 후 0°C에서 3-클로로퍼옥시벤조익 애시드(mCPBA) 70 mg(0.408 mmol)을 첨가한 후 상온으로 가열하여 30분을 교반시켰다. 반응혼합물에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하고 포화 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 농축하여 얻은 화합물을 테트라하이드로퓨란:아이스프로판올(1:1) 5 mL에 녹이고 28% 암모니아수 2 mL를 첨가하여 50 °C에서 10시간 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 냉각한 후에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출한 후에 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 2% 메탄올의 다이클로로메탄/메탄올, 50/1 -> 다이클로로메탄/메탄올, 20/1)로 화합물 (S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 49 mg(0.107 mmol, 52% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

40 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.28-7.55 (m, 8H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.99(brs, 2H), 4.83 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.40 (d,

$J = 7.3 \text{ Hz}$, $3H$).

<실시예 16> (S)-2-아미노-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

4-클로로-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 25 mg(0.11 mmol, 1.1 당량), (S)-8-클로로-2-페닐-3-(피롤리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 33 mg(0.10 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 1과 동일한 제조 방법으로 화합물 (S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 42 mg (0.081 mmol, 81% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.55 (s, -NH), 8.08 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.69-7.33 (m, 7H), 6.63 (s, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H).

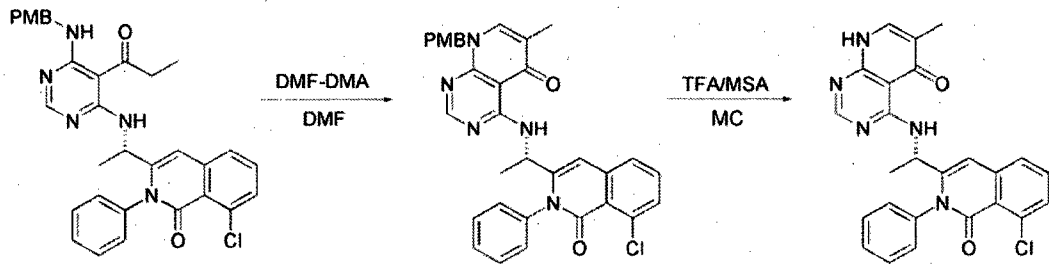
단계 2: (S)-2-아미노-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 35 mg(0.068 mmol)을 사용하여 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-2-아미노-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 23 mg(0.047 mmol, 70% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (br s, 1H), 7.81-7.20 (m, 9H), 6.73 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.75

(br s, 2H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.10-1.40 (m, 4H).

<실시예 17> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-8-클로로-3-(1-((6-((4-메톡시벤질)아미노)-5-프로피오닐피리미딘-4-일)아미노)에틸)-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 300 mg(0.528 mmol)을 사용하여 실시예 5 단계 2와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 168 mg(0.291 mmol, 55% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

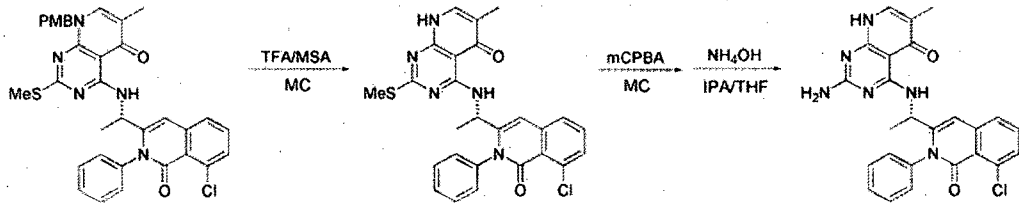
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.29-7.57 (m, 9H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.93 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

단계 2: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 168 mg(0.291 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 120 mg(0.262 mmol, 90% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.30-7.56 (m, 7H), 6.76 (s, 1H), 4.64-4.73 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

<실시예 18> (S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

(S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 150 mg(0.240 mmol)을 사용하여 실시예 1 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 110 mg(0.218 mmol, 91% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

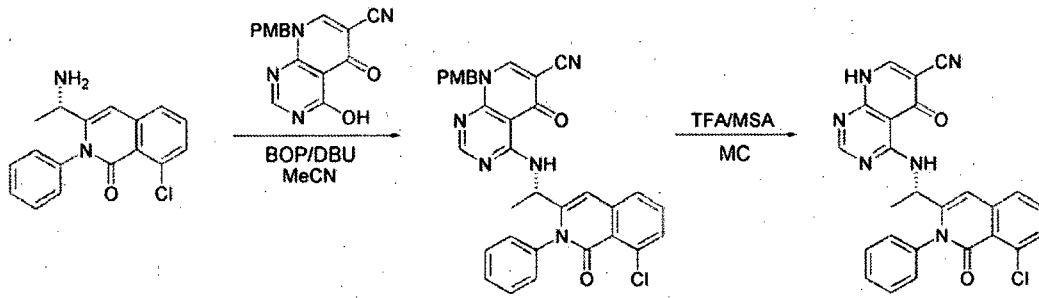
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.97(brs, 1H), 10.82(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28-7.60(m, 9H), 6.67(s, 1H), 5.11(t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.38(s, 3H), 2.06(s, 3H), 1.48(d, J = 7.4 Hz, 3H).

단계 2: (S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 110 mg(0.218 mmol)을 사용하여 실시예 15 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 84 mg(0.178 mmol, 81% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.67(d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.29-7.59(m, 8H), 7.20(s, 1H), 6.61(s, 1H), 4.78-4.93(m, 3H), 1.99(s, 3H), 1.41(d, J = 7.3 Hz, 3H).

<실시예 19> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴의 제조



단계 1: (S)-4-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-8-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴의 제조

4-하이드록시-8-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴과 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여 실시예 1의 단계 7과 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-4-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-8-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴을 얻었다.

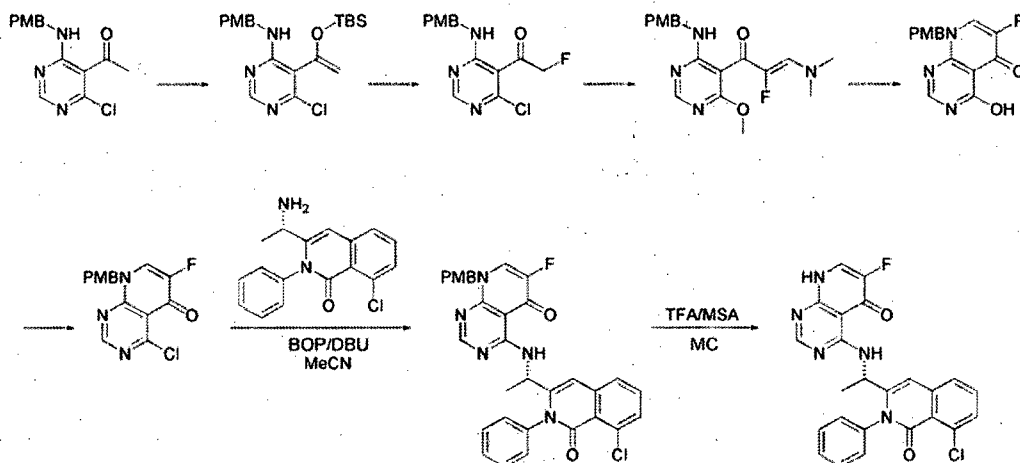
MS[m/z; (M + 1)+]: 590.

단계 2: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-8-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴을 얻었다.

MS[m/z; (M + 1)+]: 470.

<실시예 20> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: 5-(1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이닐)-6-클로로-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-4-아민의 제조

상기 실시예 1의 단계 4에서 제조한 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)에탄-1-온 2.8 g(9.598 mmol)을 무수 다이클로로메탄 15 mL에 용해시킨 후, Et₃N 2 mL(14.397 mmol)을 첨가하여 상온에서 30분 교반한 후 TBS-OTf 3.09 mL(13.437 mmol)을 첨가하여 상온에서 12시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 10/1)로 분리하여 5-(1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이닐)-6-클로로-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-4-아민 3.8 g(9.360 mmol, 98% 수율)을 하얀색의 액체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.93(br s, 1H), 4.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (m, 6H).

단계 2: 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)-2-플루오로에탄-1-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 5-(1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이닐)-6-클로로-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-4-아민 3.8 g(9.360 mmol)을 무수 아세트나이트릴 40 mL에 용해시킨 후, 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-다이아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄

비스(테트라플루오로보레이트)(selectfluor) 3.65 g(10.300 mmol)을 첨가하여 상온에서 15시간 교반시켰다. 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 4/1)로 분리하여 화합물 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)-2-플루오로에탄-1-온 2.5 g(8.072 mmol, 86% 수율)을 하얀색 액체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55(br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.73 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

5 단계 3: 3-(다이메틸아미노)-2-플루오로-1-(4-메톡시-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 1-(4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)-2-플루오로에탄-1-온 2.5 g(8.072 mmol)을 무수 톨루엔 50 mL에 용해시킨 후, N,N-다이메틸포름아마이드
10 다이메틸 아세탈(DMF-DMA) 10.76 mL(80.720 mmol)을 첨가하여 90°C에서 1시간 교반하고 상온으로 냉각하여 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 3/1, $\rightarrow$ 헥산/에틸 아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 3-(다이메틸아미노)-
15 2-플루오로-1-(4-메톡시-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)프로프-2-엔-1-온 2.1 g(5.827 mmol, 72% 수율)을 노란색 액체로 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 20 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (s, 6H).

단계 4: 6-플루오로-4-하이드록시-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 3에서 제조한 (Z)-3-(다이메틸아미노)-2-플루오로-1-(4-메톡시-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-일)프로프-2-엔-1-온
25 2.1 g(5.827 mmol)을 아세트 애시드:물(5:1) 120 mL에 용해시킨 후, 90-150°C에서 2일 동안 교반시키고 상온으로 냉각하여 반응 혼합물을 감압 여과시킨 다음 아이소프로판올과 에테르를 넣고 필터하여 6-플루오로-4-하이드록시-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-
30 5(8H)-온 1.5 g(4.978 mmol, 85% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

35 단계 5: 4-클로로-6-플루오로-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 4에서 제조한 6-플루오로-4-하이드록시-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg(0.166 mmol)을 무수 톨루엔 2 mL에 용해시킨 후, 트리페닐포스핀(PPh_3) 131 mg(0.498 mmol), 트리클로로아세트나이트릴(CCl_3CN) 50 μL (0.498 mmol)을 첨가하여, 120°C하에 4시간 교반시키고 상온으로 냉각하여 반응혼합물에 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을

건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 5/1 → 헥산/에틸 아세테이트, 3/1)로 분리하여 화합물 4-클로로-6-플루오로-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 4 mg(0.013 mmol, 8% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

단계 6: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 5에서 제조한 4-클로로-6-플루오로-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 4 mg(0.013 mmol)과 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 4 mg(0.014 mmol)을 무수 다이메틸설폭사이드(DMSO) 1 mL에 용해시킨 후, 다이아이스프로필에틸아민(DIPEA) 6.6 μL (0.039 mmol)을 첨가하여 70°C에서 5시간 교반시키고 상온으로 냉각하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 4/1 → 헥산/에틸 아세테이트, 1/1)로 분리하여 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 6 mg(0.010 mmol, 82% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 6H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.95 (q, J = 4.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

단계 7: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

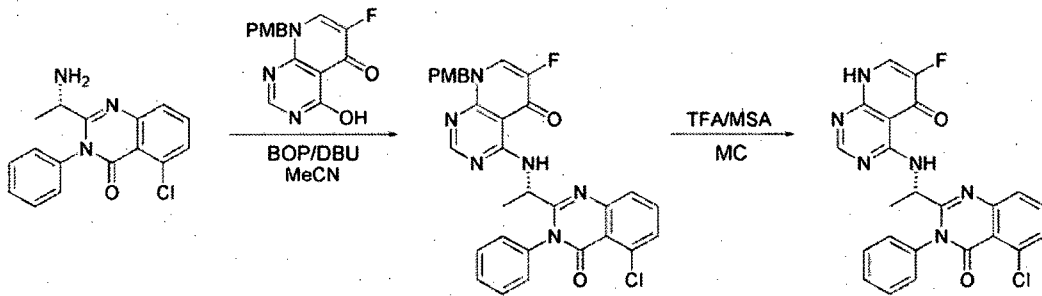
상기 단계 6에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 6 mg(0.010 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 3 mg(0.006 mmol, 63% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.39-7.45 (m,

3H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

<실시예 21>

(S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1:

(S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

6-플루오로-4-하이드록시-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg(0.166 mmol)을 무수 다이메틸포름아마이드 2 mL에 용해시킨 후, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP) 95 mg(0.216 mmol), 세슘카보네이트(Cs_2CO_3) 81 mg(0.249 mmol)을 첨가하여 상온에서 30분간 교반한 후 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온 55 mg(0.183 mmol)을 첨가하여 60-80°C에서 2일 교반시켰다. 반응혼합물을 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 5/1 → 헥산/에틸 아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 10 mg(0.017 mmol, 10% 수율)을 연한 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.62 (m, 7H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.11 (q, J = 5.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

단계 2:

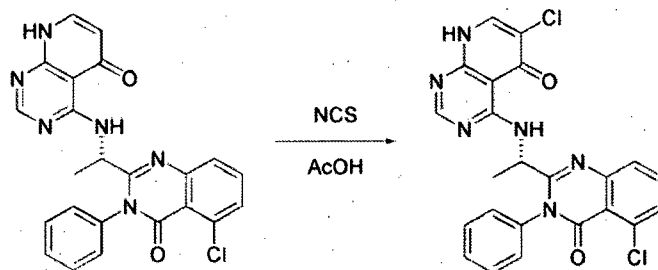
(S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로-8-(4-

메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 10 mg(0.017 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 6 mg(0.013 mmol, 76% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52-7.64 (m, 6H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J = 5.5$ Hz, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

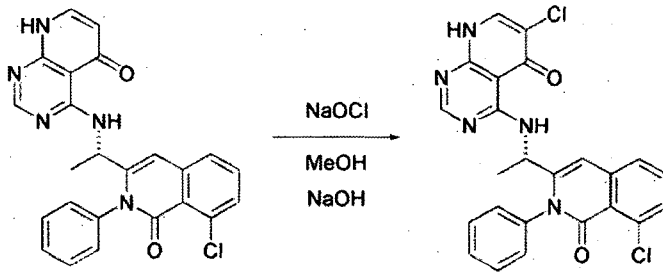
<실시예 22> (S)-6-클로로-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



상기 실시예 1에서 제조한 (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 10 mg(0.022 mmol)을 아세트릭 애시드 1 mL에 용해시킨 후, N-클로로석시니미드(NCS) 3.3 mg(0.025 mmol)을 첨가하여 50-60°C에서 12시간 교반시키고 상온으로 냉각하여 반응 혼합물을 감압 여과시킨 다음 포화 소듐바이카보네이트 수용액을 가하여 중화(neutralization)시켰다. 다이클로로메탄과 물을 가하여 추출한 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 다이클로로메탄/메탄올, 50/1 → 다이클로로메탄/메탄올, 20/1)로 분리하여 화합물 (S)-6-클로로-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 3 mg(0.006 mmol, 28% 수율)을 얻은 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46-7.67 (m, 6H), 7.29-7.40 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H).

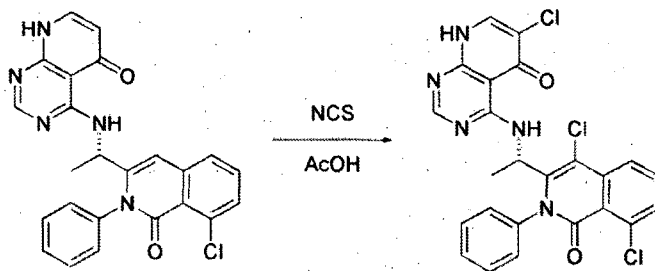
<실시예 23> (S)-6-클로로-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이스퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



실시예 5에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 10 mg(0.023 mmol)을 메탄올:물(1:1) 2 mL에 용해시킨 후, 0℃에서 2N 소듐하이드록사이드 34 μ L(0.068 mmol), 12% 소듐하이포클로라이트 34 μ L을 첨가한 후, 상온으로 가열하여 1시간 교반시키고 반응 혼합물을 감압 여과시킨 다음 1N HCl로 중화(neutralization)시킨 후 다이클로로메탄과 물을 가하여 추출한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 다이클로로메탄/메탄올, 50/1 $\rightarrow$ 다이클로로메탄/메탄올, 20/1)로 분리하여 화합물 (S)-6-클로로-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 2 mg(0.004 mmol, 19% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.30-7.39 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.95 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

<실시예 24> (S)-6-클로로-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

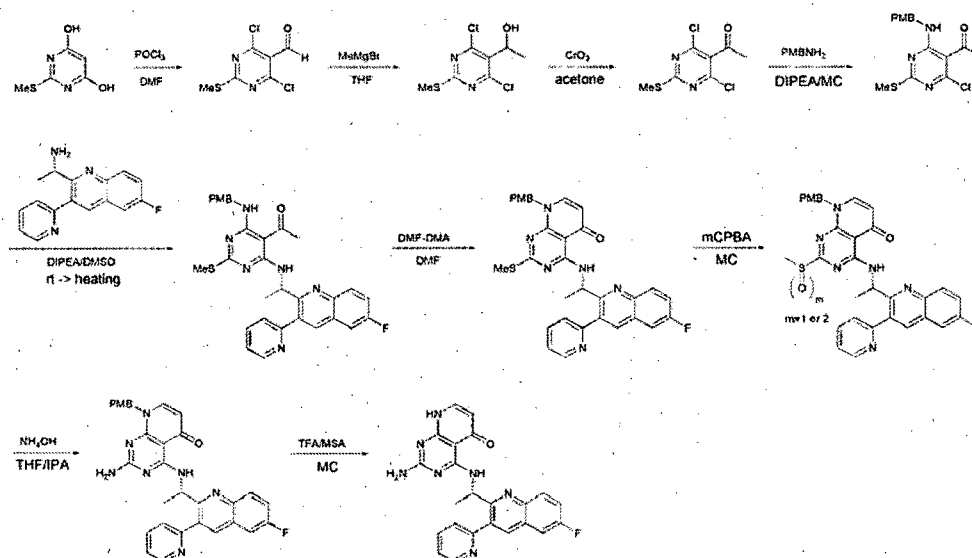


실시예 5에서 제조한 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg(0.113 mmol)을 아세트산 2 mL에 용해시킨 후, N-클로로석시니미드(NCS) 17 mg(0.124 mmol)을 첨가하고 50℃에서 15시간 교반시키고 반응 혼합물을 감압 여과시킨 다음 포화 소듐바이카보네이트 수용액을 가하여 중화(neutralization)시킨 후 다이클로로메탄과 물을 가하여 추출한 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4),

여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 다이클로로메탄/메탄올, 50/1 $\rightarrow$ 다이클로로메탄/메탄올, 20/1)로 분리하여 화합물 (S)-6-클로로-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 17 mg(0.036 mmol, 29% 수율)을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91–7.98 (m, 1H), 7.70–7.79 (m, 2H), 7.48–7.64 (m, 5H), 7.20 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 7.12 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

<실시예 25> (S)-2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: 4,6-디클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-카브알데하이드의 제조

4,6-디하이드록시-2-메틸머캅토피리미딘 7.91g(50.0 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 화합물 4,6-디클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-카브알데하이드 8.36 g(37.5 mmol, 75% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 2.64 (s, 3H).

단 계 2: 1-(4,6-디클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-올의 제조

상기 단계 1에서 제조한 4,6-디클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-카르보알데하이드 2.23 g(10.0 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 화합물 1-(4,6-디클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-올 2.27 g(9.5 mmol, 95% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.40–5.47 (m, 1H), 2.57 (s, 3H),

2.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

단계 3: 1-(4,6-디클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 1-(4,6-디클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-온 1.20 g(5.0 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 화합물 1-(4,6-디클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-온 1.09 g(4.6 mmol, 92% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

단계 4: 1-(4-클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-온의 제조

상기 단계 3에서 제조한 1-(4,6-디클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-온 712 mg(3.0 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 화합물 1-(4-클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-온 1.014 g(3.0 mmol, 100% 수율)을 무색의 오일로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 9.53 (br s, 1H, NH), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

단계 5: (S)-1-(4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-6-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-온의 제조

상기 단계 4에서 제조한 1-(4-클로로-2-메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-온 338 mg(1.0 mmol), (S)-1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)에탄-1-아민 267 mg(1.0 mmol)을 사용하여 실시예 5의 단계 1과 동일한 방법으로 화합물 (S)-1-(4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-6-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(메틸머캅토피리미딘-5-일)에탄-1-온 376 mg(0.66 mmol, 66% 수율)을 무색의 오일로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (br t, J = 5.4 Hz, 1H, NH), 7.79 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.30-7.60 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.28 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

단계 6: (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-2-(메틸머캅토피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 5에서 제조한 (S)-1-(4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-

2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-6-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(메틸머캅토)피리미딘-5-일)에탄-1-온 285 mg(0.5 mmol)을 사용하여 실시예 5의 단계 2와 동일한 방법으로 화합물 (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-2-(메틸머캅토)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 168 mg(0.29 mmol, 58% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.42 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, NH), 8.77 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.60 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

단계 7 및 8: (S)-2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 6에서 제조한 (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-2-(메틸머캅토)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 145 mg(0.25 mmol)을 다이클로로메탄 5mL에 용해시킨 후, 3-클로로퍼옥시벤조익 에시드(mCPBA) 2 당량을 가하여 상온에서 30분 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하고 포화 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척한 후에 유기층을 분리, 건조(Na₂SO₄), 농축하여 얻은 화합물을 테트라하이드로퓨란:아이소프로판올(1:1) 5 mL에 녹이고 28% 암모니아수 2 mL를 첨가하여 50 °C에서 10시간 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 냉각한 후에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출한 후에 유기층을 분리, 건조(Na₂SO₄), 농축하여 얻은 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 2/1 → 에틸 아세테이트)로 분리하여 화합물 (S)-2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 78 mg(0.14 mmol, 57% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.20 (br d, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 8.79 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.30-7.55 (m, 4H), 7.10-7.26 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

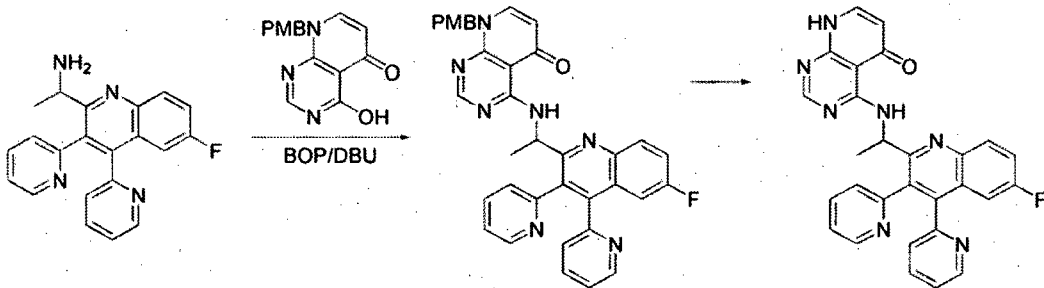
단계 9: (S)-2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 8에서 제조한 (S)-2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-

d]피리미딘-5(8H)-온 70 mg(0.128 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 방법으로 화합물 (S)-2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 54 mg(0.126 mmol, 99% 수율)을 흰색의 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.39 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (td, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.36 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93-5.84 (m, 1H), 5.59 (br s, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

<실시예 26> 4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: 4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 제조예 22에서 제조한 1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민 100 mg(0.29 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 7과 동일한 반응을 통해 화합물 4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 99 mg(0.16 mmol, 56% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 2H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.65-7.42 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 1.59 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

단계 2: 4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

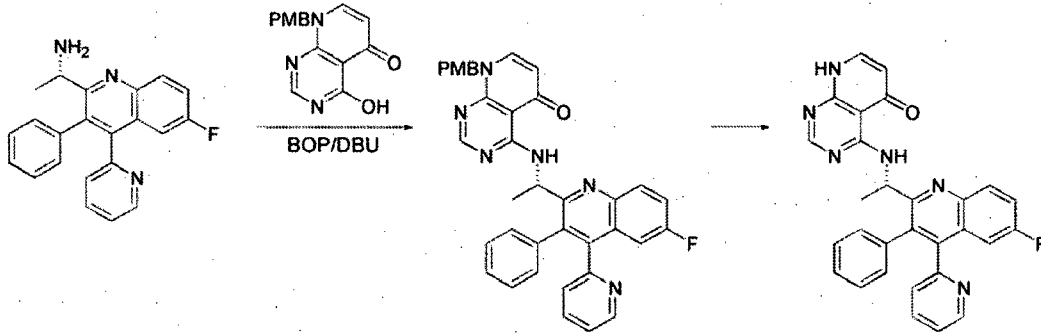
상기 단계 1에서 제조한 4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 90 mg(0.15 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 반응을 통해 화합물 4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 54 mg(0.11 mmol, 75% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.48 (br s, 1H), 10.69 (s, 1H),

8.67 (t, J = 5.7Hz, 2H), 8.67 (t, J = 5.7Hz, 2H), 8.37 (dd, J = 9.2, 5.6Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.70 (br s, 1H), 1.54 (d, J = 2.3Hz, 3H).

5

<실시예 27> (S)-4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



10 단계 1: (S)-4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

15 상기 제조예 23에서 제조한 (S)-1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민 120 mg(0.35 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 7과 동일한 반응을 통해 화합물 (S)-4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온을 얻은 베이지색 고체로 얻었다.

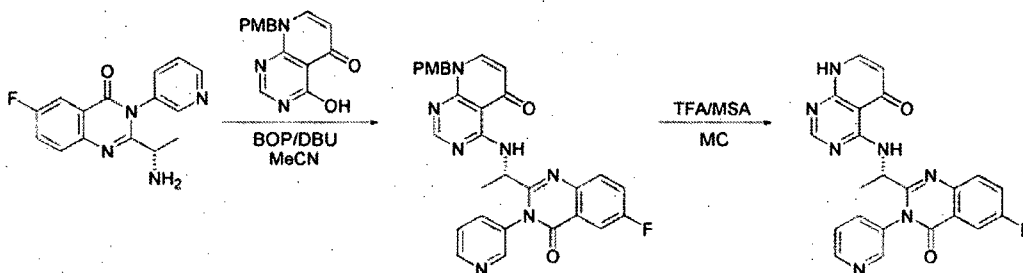
20 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (br d, J = 4.9Hz, 1H), 8.29-8.35 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.13-7.34 (m, 7H), 6.91-7.09 (m, 3H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.30-6.32 (m, 1H), 5.65-5.69 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.3Hz, 3H).

25 단계 2: (S)-4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 95 mg(0.16 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 반응을 통해 화합물 (S)-4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온을 얻은 베이지색 고체로 얻었다.

30 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.58 (br s, 1H), 11.32 (br s, 1H), 8.65 (br d, J = 4.2Hz, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.13-7.36 (m, 6H), 6.94-7.10 (m, 3H), 6.36 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.65-6.75 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.3Hz, 3H).

<실시예 28> (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 제조에 24에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 7과 동일한 반응을 통해 얻었다.

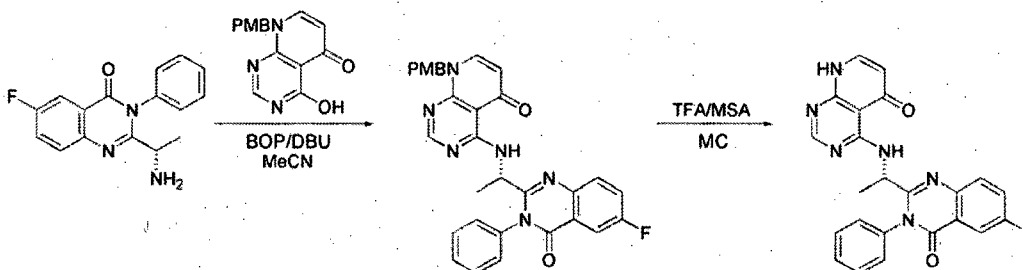
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.91 (s, 1H), 8.75-8.62 (m, 1H), 8.37-8.26 (m, 1H), 7.89-7.71 (m, 2H), 7.89-7.71 (m, 2H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 6.31 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 5.41-5.26 (m, 2H), 5.13-4.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (dd, $J = 11.3, 6.7\text{Hz}$, 3H).

단계 2: (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 8과 동일한 반응을 통해 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.89 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.73 (m, 3H), 7.59-7.47 (m, 3H), 6.35 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 2H), 5.13-5.03 (m, 1H), 1.55 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H).

<실시예 29> (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-
 디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-
 d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 제조예 25에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 7과
 5 동일한 반응을 통해 얻었다.

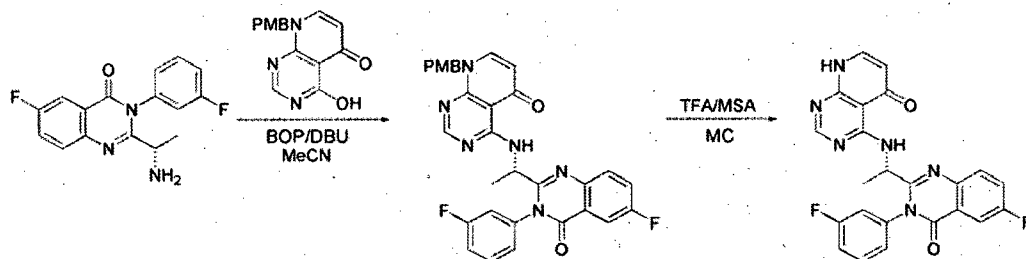
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.01(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.90-7.88(m, 2H), 7.90-7.88(m, 2H), 7.58-7.44(m, 6H), 7.33(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.20(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.32(d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.34(s, 1H), 5.18-5.09(m, 1H), 3.78(s, 3H), 1.50(d, J = 6.5 Hz, 3H).

단계 2: (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-
 디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-
 온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 8과 동일한
 15 반응을 통해 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.05(d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.90(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85-7.80(m, 1H), 7.60-7.41(m, 6H), 6.36(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20-5.11(m, 1H), 1.51(d, J = 6.4 Hz, 3H).

<실시예 30> (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-
 옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-
 5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-
 3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-
 메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 제조예 26에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 7과
 30 동일한 반응을 통해 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.97-10.91(m, 1H), 8.28(s, 1H), 7.90-7.72(m, 3H), 7.59-7.50(m, 4H), 7.24-7.20(m, 3H), 6.86(d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.32(d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 5.17-5.10(m, 1H), 3.78(s, 3H), 1.53(d, J = 6.5 Hz, 3H).

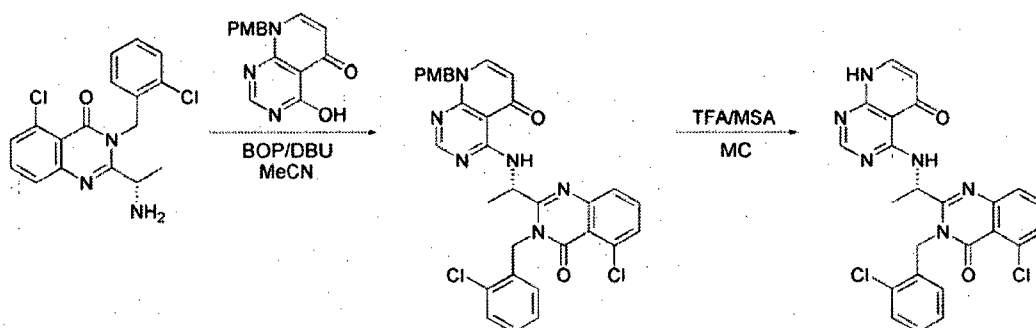
단계 2: (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-

3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 8과 동일한 반응을 통해 얻었다.

- 5 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.84-10.78(m, 1H), 8.20(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.91-7.77(m, 2H), 7.59-7.46(m, 3H), 7.22-7.08(m, 2H), 6.34(d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.18-5.09(m, 1H), 1.53(d, J = 6.5 Hz, 3H).

- 10 <실시예 31> (S)-4-((1-(5-클로로-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



- 15 단계 1: (S)-4-((1-(5-클로로-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 제조예 27에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 7과 동일한 반응을 통해 얻었다.

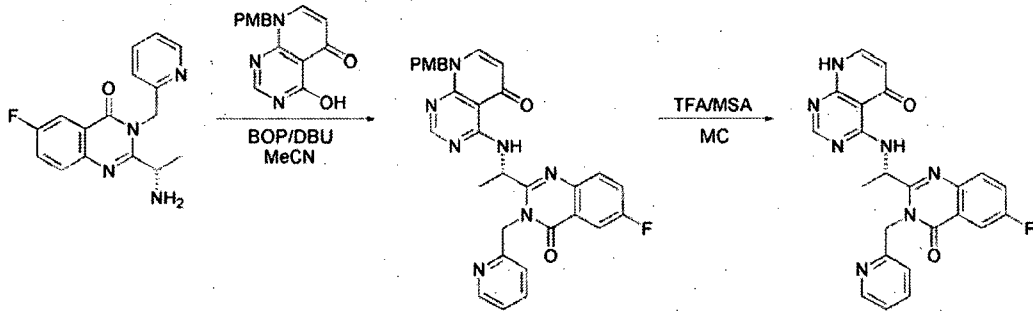
- 20 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.84(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.71-7.58(m, 2H), 7.47(t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26-7.18(m, 3H), 7.01(s, 2H), 6.87(d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.79(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.23(d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.79-5.73(m, 1H), 5.63-5.54(m, 1H), 5.46-5.36(m, 3H), 3.80(s, 3H), 1.56(d, J = 6.2 Hz, 3H).

- 25 단계 2: ((S)-4-((1-(5-클로로-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 8과 동일한 반응을 통해 얻었다.

- 30 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.84(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.72(dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.62(t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51-7.46(m, 2H), 7.33-7.30(m, 1H), 7.13-7.04(m, 2H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.29(d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.78(d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.61-5.52(m, 1H), 5.49-5.41(m, 1H), 1.57(d, J = 6.6 Hz, 1H), (m, 1H),
35 5.46-5.36(m, 3H), 3.80(s, 3H), 1.56(d, J = 6.2 Hz, 3H).

<실시예 32> (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 제조예 28에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 7과 동일한 반응을 통해 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.02(d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.41(d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 7.89(dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.78(dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.81-7.39(m, 2H), 7.21(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09(dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.29(d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.89-5.80(m, 2H), 5.59(d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.33(dd, J = 14.6, 16.1 Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 1.59(d, J = 6.5 Hz, 3H).

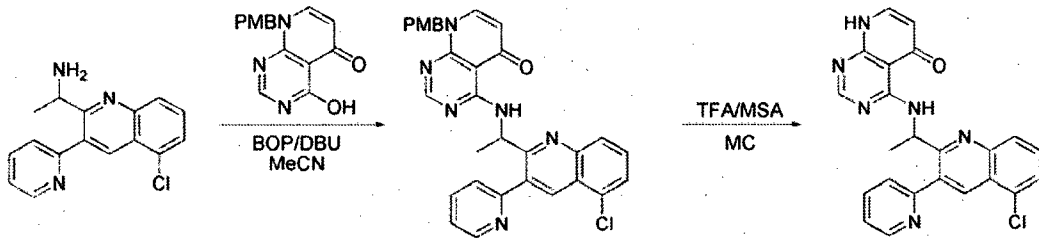
단계 2: (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 화합물을 실시예 1의 단계 8과 동일한 반응을 통해 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.19(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46(d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.90(dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.81(dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.63(td, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.51-7.43(m, 2H), 7.31(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15(dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 6.34(d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.95-5.81(m, 2H), 5.54(d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.61(d, J = 6.5 Hz, 3H).

<실시예 33> 4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

124



단계 1: 4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 제조예 29에서 제조한 1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에탄-1-아민을 사용하여 실시예 1의 단계 7과 동일한 반응을 통해 화합물 4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온을 얻은 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.6(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.81(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.81(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.82(m, 1H), 7.67-7.60(m, 3H), 7.44(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40-7.35(m, 1H), 7.19(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.31(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.16-6.07(m, 1H), 5.33(s, 2H), 3.78(s, 3H), 1.56(d, J = 6.6 Hz, 2H).

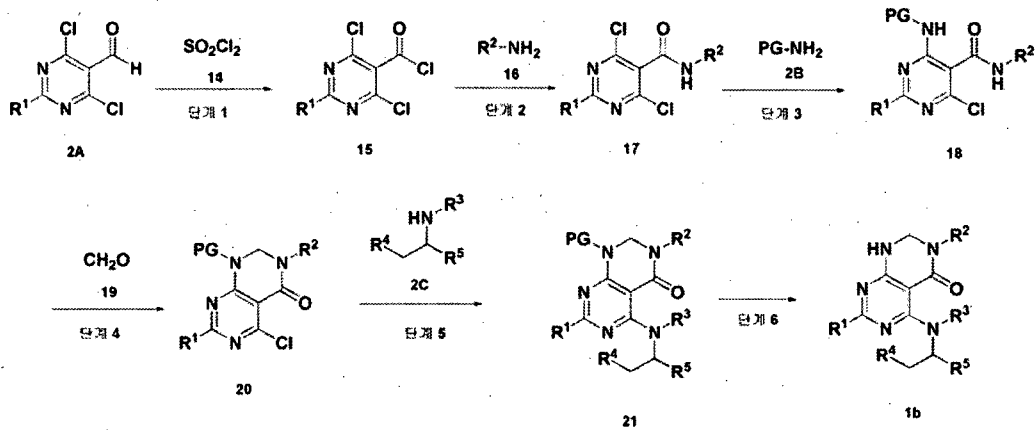
단계 2: 4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 반응을 통해 화합물 4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온을 흰색 고체로 얻었다.

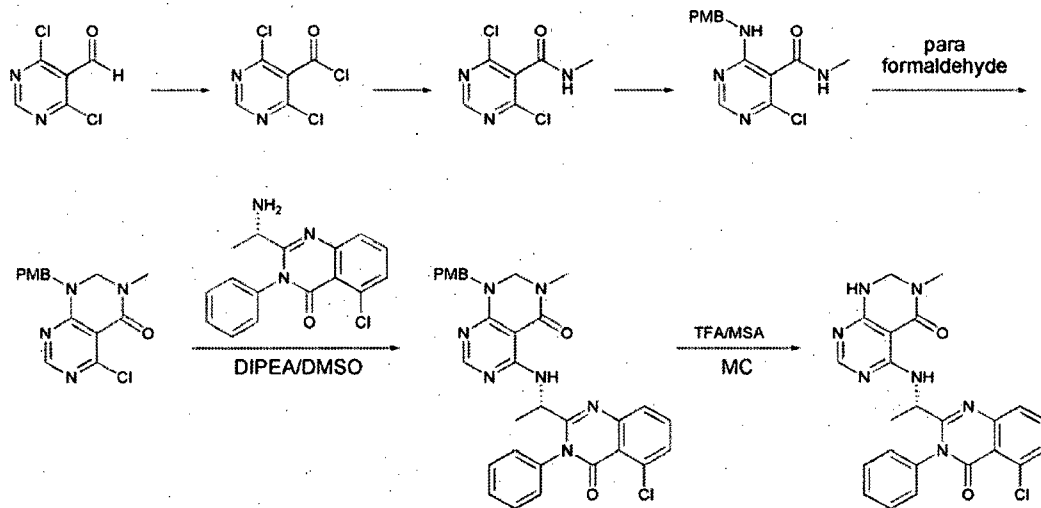
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.54(d, J = 7.1 Hz, 1H), 10.86(s, 1H), 8.83(d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.87(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69-7.61(m, 3H), 7.44-7.37(m, 2H), 6.32(d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.20-6.12(m, 1H), 1.57(d, J = 6.3 Hz, 3H).

하기 실시예 34 내지 65는 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같은 제조방법으로 수행할 수 있다.

[반응식 2]



<실시예 34> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1 및 2: 4,6-다이클로로-N-메틸피리미딘-5-카복스아마이드의 제조

- 4,6-다이클로로피리미딘-5-카복스알데하이드 1.00 g(5.65 mmol)을 사염화탄소(CCl_4) 15 mL에 용해시킨 후, 설퍼릴 클로라이드 0.78 mL(9.61 mmol), 2-2-아조비스(2-메틸 프로피오니트릴) 46 mg(0.28 mmol)을 첨가하여 80°C에서 3시간 교반시키고 상온으로 냉각하여 반응 혼합물을 감압 여과시킨 다음 무수 톨루엔 5 mL를 넣어준 다음 다시 감압 여과 하여 얻은 생성물을 무수 테트라하이드로퓨란 15 mL에 용해시킨 후, -20°C에서 2.0 M 메틸아민/테트라하이드로퓨란 용액 4.73 mL를 첨가하여 -20°C에서 2시간 교반시켰다. 1N HCl을 가하여 반응혼합물을 감압 여과시킨 다음 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 다이클로로메탄/메탄올, 20/1)로 분리하여 4,6-다이클로로-N-

메틸피리미딘-5-카복스아마이드 0.8 g(3.88 mmol, 69% 수율)을 연한 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 5.87(brs, 1H), 3.08 (d, J = 2.6 Hz, 3H).

5

단계 3: 4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카복스아마이드의 제조

상기 단계 1 및 2에서 제조한 4,6-다이클로로-N-메틸피리미딘-5-카복스아마이드 3.0 g(14.5 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란 80 mL에 녹이고 p-메톡시벤질 아민 1.8 mL(15.2 mmol, 1.05 eq), 다이아이소프로필에틸아민(DIPEA) 2.8 mL(16.0 mmol, 1.1 eq)를 첨가하여 6 시간 교반시키고 감압 증류하여 물을 가하여 에틸아세테이트로 추출하고 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸아세테이트, 4/1)로 분리하여 화합물 4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카복스아마이드 3.73 g(12.1 mmol, 84% 수율)을 투명한 오일로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.62 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (d, J = 4.7 Hz, 2H).

20

단계 4: 5-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 3에서 제조한 4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)-N-메틸-피리미딘-5-카복스아마이드 3.7 g(12 mmol), 파라포름알데하이드 3.6 g(120 mmol, >10 eq), p-톨루엔설포닉 에시드 228 mg(1.2 mmol, 0.1 eq)을 톨루엔 100 mL에 용해시킨 후 딘스탁 트랩(dean-stark trap)을 설치하여 130°C에서 12 시간 동안 환류시키고 상온으로 냉각하여 감압 증류한 후 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸아세테이트, 3/1)로 분리하여 3.0 g(9.4 mmol, 78% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

35

단계 5: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 4에서 제조한 5-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 50 mg(0.16 mmol)을 무수 다이메틸설폭사이드(DMSO) 2 mL에 녹이고 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온 57 mg(0.19 mmol,

40

1.2 당량), 다이아이소프로필에틸아민(DIPEA) 0.06 mL(0.35 mmol, 2.2 당량)을 첨가하여 70℃에서 12 시간 동안 밤샘 교반시키고 상온으로 냉각하여 물을 가해 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 헥산/에틸아세테이트, 2/1)로 분리하여 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 88 mg(0.15 mmol, 94% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

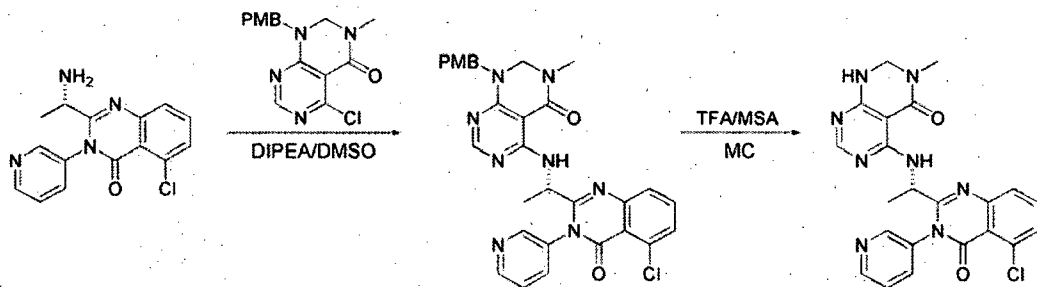
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (d, $J = 7.0$ Hz, -NH), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.61-7.44 (m, 7H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

단계 6: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 5에서 제조한 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 70 mg(0.13 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 57 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (d, $J = 7.9$ Hz, -1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61-7.43 (m, 6H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.97 (s, -NH), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H).

<실시예 35> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 83 mg(0.14 mmol, 94% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

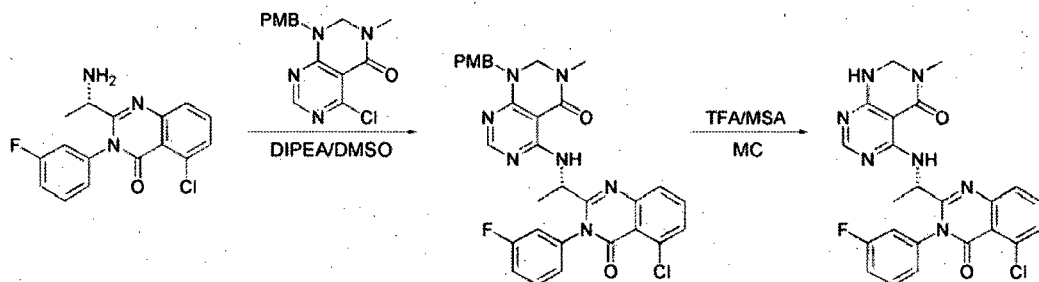
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.39-9.35 (m, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70-7.46 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.02-4.89 (m, 1H), 4.8-4.65 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.50-1.44 (m, 3H).

단계 2: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 56 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.30-9.25 (m, 1H), 8.74-8.71 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 3H).

<실시예 36> (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 87 mg(0.14 mmol, 91% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다

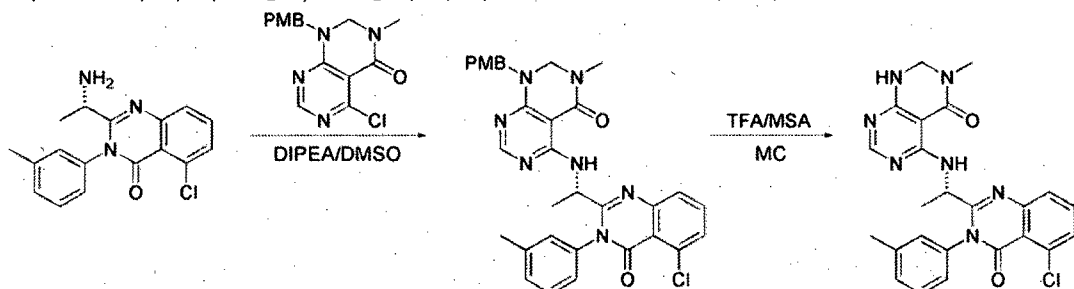
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.45-9.36 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 4H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.84-4.69 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 3H).

단계 2: (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 61 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.40-9.31 (m, 1H), 7.89 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 7.69-7.44 (m, 4H), 7.25-7.04 (m, 2H), 6.89-6.80 (m, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.46 (m, J = 5.98, 3H).

<실시예 37> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-m-톨릴퀴나졸린-4(3H)-온을

사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 85 mg(0.14 mmol, 89% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52-9.43 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 3H).

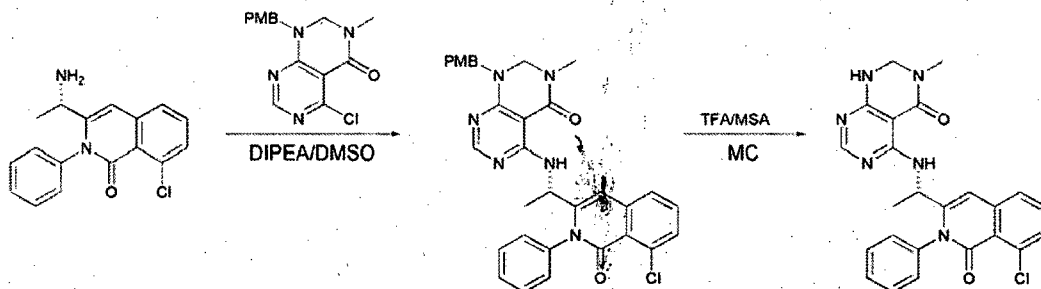
단계 2: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 57 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44-9.36 (m, 1H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45-1.43 (m, 3H).

<실시예 38> (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 실시예 34의 단계 4에서 제조한 5-클로로-1-(4-

메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-
 온 20 mg(0.063 mmol), (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-
 페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 19 mg(0.063 mmol)을 사용하여 상기
 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(8-
 5 클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-
 일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-
 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 30 mg(0.052 mmol,
 82% 수율)을 연한 노란색 고체로 얻었다.

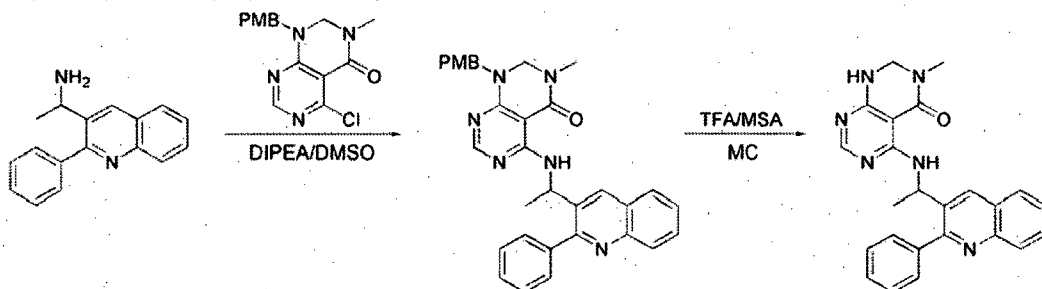
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (s,
 10 1H), 7.43-7.54 (m, 8H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4
 Hz, 2H) 6.56 (s, 1H), 4.87 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47
 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

단계 2: (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
 15 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-
 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-
 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-
 3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 30
 20 mg(0.052 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로
 화합물 (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-
 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 22 mg(0.048 mmol,
 92% 수율)을 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.92 (s,
 1H), 7.36-7.51 (m, 7H), 7.29-7.32 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.11(brs,
 1H), 4.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.38 (d,
 25 J = 7.2 Hz, 3H).

30 <실시예 39> 3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-
 2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: 1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-
 일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-
 35 온의 제조

상기 실시예 34의 단계 4에서 제조한 5-클로로-1-(4-

메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-
온 8 mg(0.025 mmol), 1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에탄-1-아민 7.5
mg(0.030 mmol)을 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로
화합물 1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-
5 일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온

10 mg(0.019 mmol, 75% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

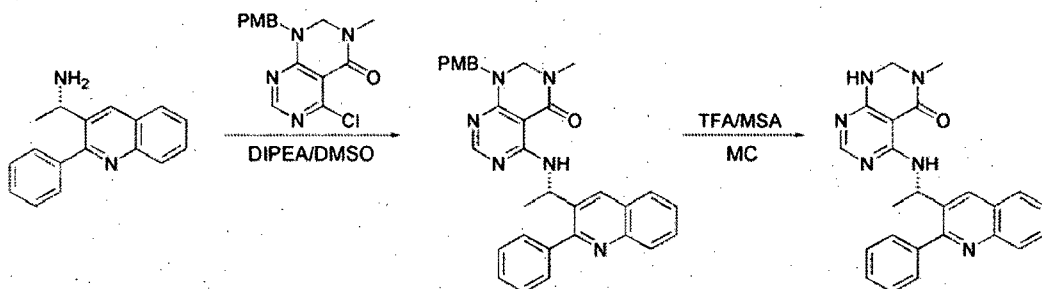
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s,
1H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz,
1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.47-7.54 (m,
10 5H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H) 6.64 (t, J
= 7.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H),
2.93 (s, 3H), 1.47 (m, 3H).

단계 2: 3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-
15 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-((1-(2-
페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-
d]피리미딘-4(1H)-온 10 mg(0.019 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계
8과 동일한 제조방법으로 화합물 3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-
20 일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온
6 mg(0.015 mmol, 78% 수율)을 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (s,
1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92(brs, 1H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz,
1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.48-7.59 (m, 5H), 5.65 (t, J = 6.8
25 Hz, 1H), 4.78(brs, 2H) 2.99 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

<실시예 39-1> (S)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-
일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-
온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-
메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-
온의 제조

(S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에탄아민을 사용한 것을 제외하고는
상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물
35 (S)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-

메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 84 mg(0.15 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

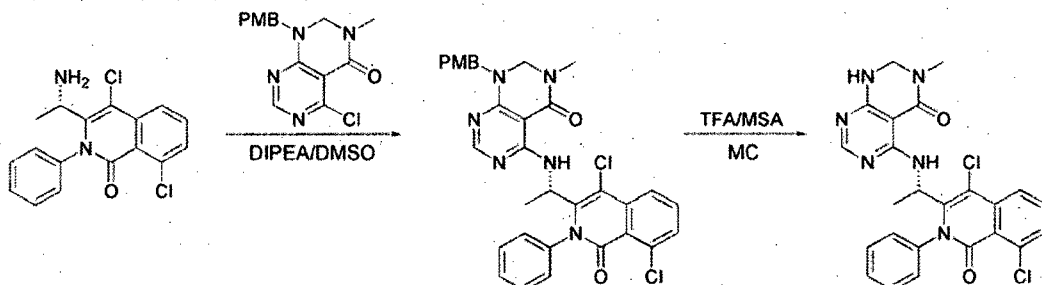
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

단계 2: (S)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 52 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (d, J = 6.9 Hz, -1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, -1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, -1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 4H), 6.71 (s, -NH), 5.66-5.56 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.41 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

<실시예 40> (S)-5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-3-((1-아미노에틸)-4,8-다이하이드로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.09

(s, 1H), 7.97 (dd, J = 7.7, 1.5Hz, 1H), 7.75 (br d, J = 7.7Hz, 1H), 7.46-7.61 (m, 6H), 7.15-7.21 (m, 3H), 6.80-6.87 (m, 2H), 4.97-5.05 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.39-4.47 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.2Hz, 3H).

5

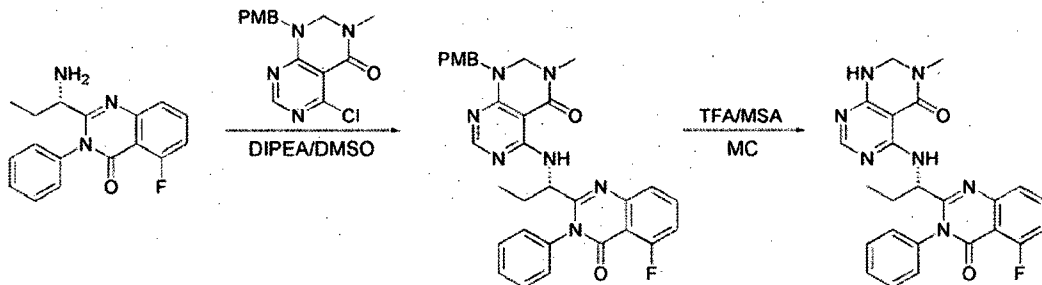
단계 2: (S)-5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (br s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 0.9Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.49-7.61 (m, 5H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.96-4.50 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.62 (d, J = 7.2Hz, 3H).

20

<실시예 41> (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 91 mg(0.15 mmol, 98% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66-7.45 (m, 6H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.45 (s,

35

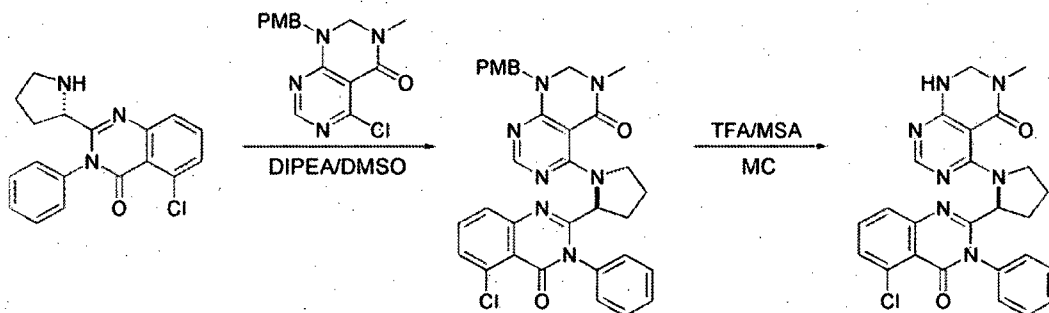
2H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.93-1.75 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 3H).

단계 2: (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 55 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.83-4.91 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 3H).

<실시예 42> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 102 mg(0.16 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 5H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H),

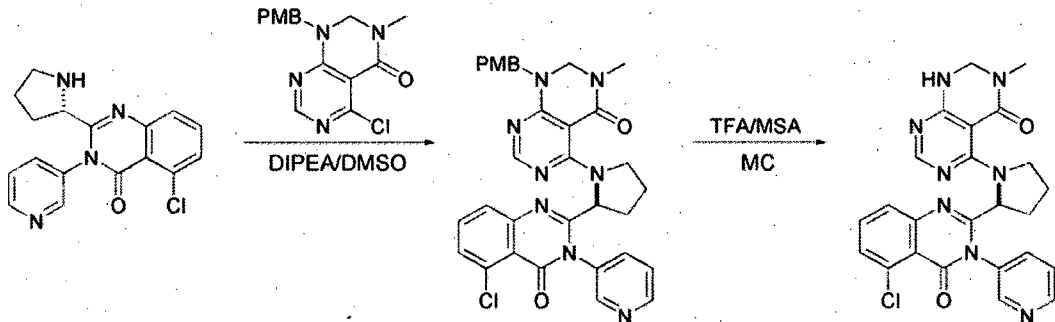
6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.90-4.64 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 4H).

단계 2: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 58 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H).

<실시예 43> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 106 mg(0.17 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12-8.00 (m, 3H), 7.61-7.40 (m, 7H),

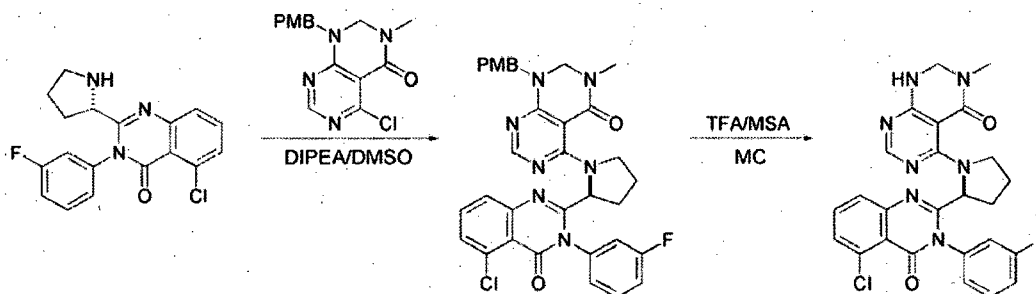
7.17-7.14 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.90-4.64 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 5H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H).

5 단계 2: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 59 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.77-8.74 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 7H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.87-4.67 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H).

<실시예 44> (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



25 단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 102 mg(0.16 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

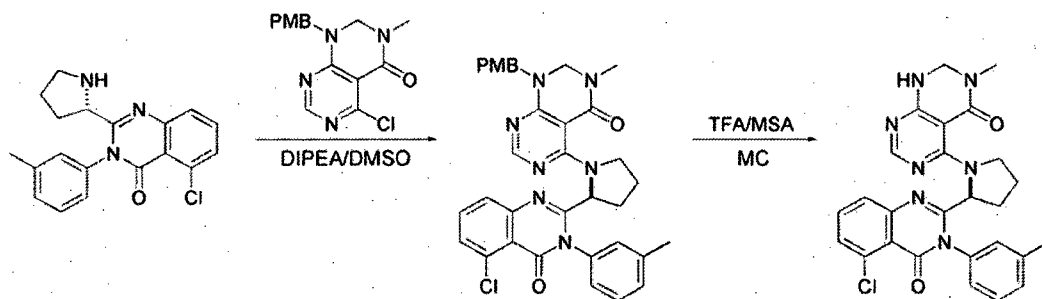
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.03 (m, 1H), 7.61-7.40 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85-4.69 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H).

단계 2: (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 60 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.91 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.13-6.10 (m, 1H), 6.02-6.00 (m, 1H), 4.79-4.37 (m, 1H), 4.66-4.53 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H).

<실시예 45> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-2-(피롤리딘-2-일)-3-m-톨릴퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-

온 95 mg(0.15 mmol, 95% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

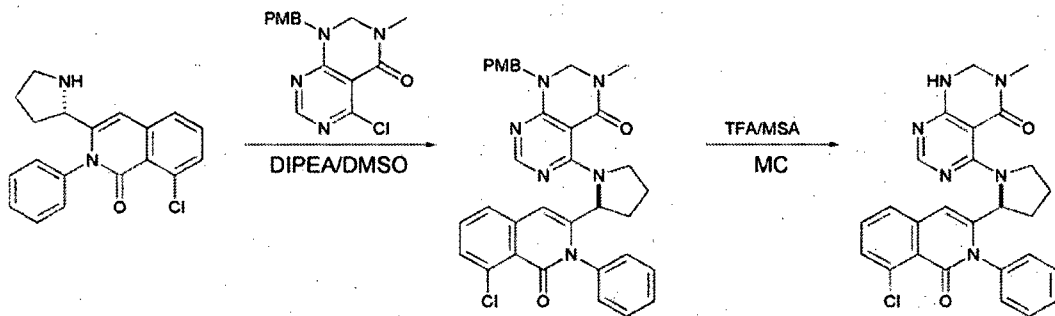
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.81-4.71 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H).

단계 2: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(*m*-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-*d*]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(*m*-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-*d*]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(*m*-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-*d*]피리미딘-4(1H)-온 60 mg(0.12 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H).

<실시예 46> (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-*d*]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-*d*]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-8-클로로-2-페닐-3-(피롤리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-

메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-
온 97 mg(0.16 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

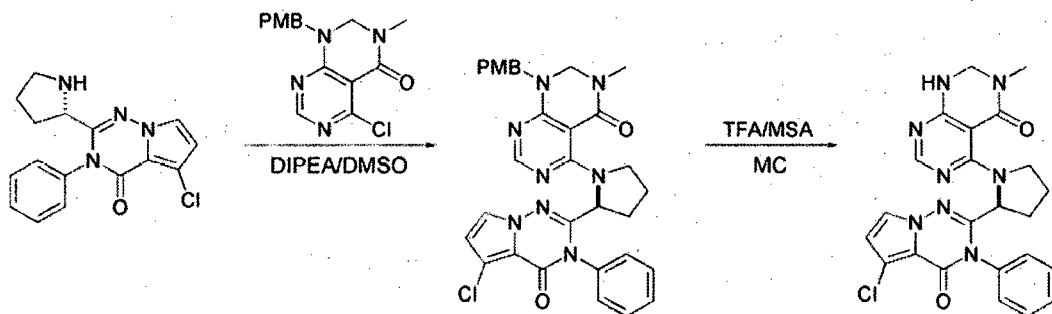
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.70-7.47 (m, 6H),
7.38 (s, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86
(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (s, 2H), 5.03-4.91 (m, 2H), 4.72-4.53
(m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.96
(s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H).

단계 2: (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-
메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용
한
것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로
수행하여 화합물 (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-
다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 58 mg(0.12 mmol, 99%
수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 4H),
7.37-7.29 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H),
4.77-4.73 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.10 (s,
3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 2H).

<실시예 47> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-
다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-3-
메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-
다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-1-
(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-
4(1H)-온의 제조

상기 실시예 34의 단계 4에서 제조한 5-클로로-1-(4-
메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-
온 20 mg(0.064 mmol), (S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-

일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온 20 mg(0.064 mmol)을 사용하여 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 35 mg(0.059 mmol, 93% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

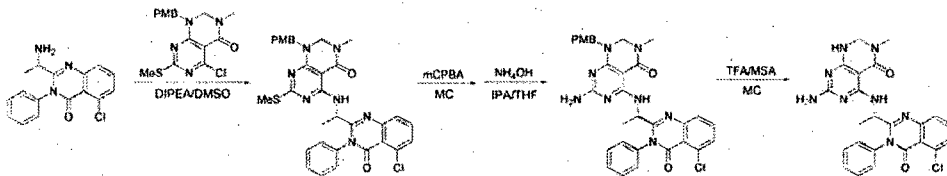
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49-7.61 (m, 3H), 7.17-7.28 (m, 4H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.73-4.91 (m, 3H), 4.35-4.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72(brs, 1H), 3.58(brs, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.26(brs, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H).

단계 2: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 35 mg(0.059 mmol)을 사용하여 상기 실시예 34의 단계 6과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 11 mg(0.023 mmol, 39% 수율)을 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.16(brs, 1H), 4.76-4.81 (m, 1H), 4.58-4.67 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.27(brs, 1H), 2.01-2.11 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H).

<실시예 48> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

5-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 40 mg(0.11 mmol, 1.0 당량)과 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온 40 mg(0.13 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 65 mg(0.10 mmol, 94% 수율)로 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.44-9.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.69-7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.19-7.22 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.84-6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.07-5.12 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.39-1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 65 mg(0.10 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 52 mg(0.09 mmol, 73% 수율)로 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.46-9.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70-7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.61 (m, 5H), 7.29-7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.83-6.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.40-1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

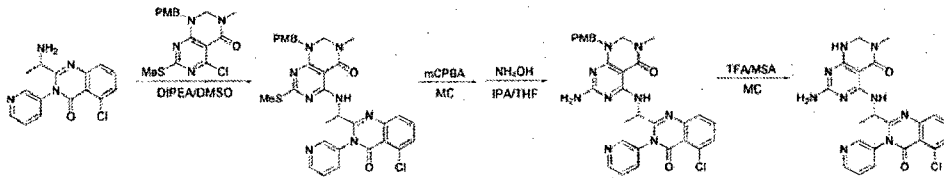
단계 3: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 52 mg(0.09 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 25 mg(0.05 mmol, 60%

수율)로 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.41-9.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70-7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.62 (m, 5H), 7.29-7.36 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.40-1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

<실시예 49> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 77 mg(0.12 mmol, 90% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.32-9.34 (m, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 7.98-8.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.19-7.22 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.84-6.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.92-4.98 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45-1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 47 mg(0.08 mmol, 64% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

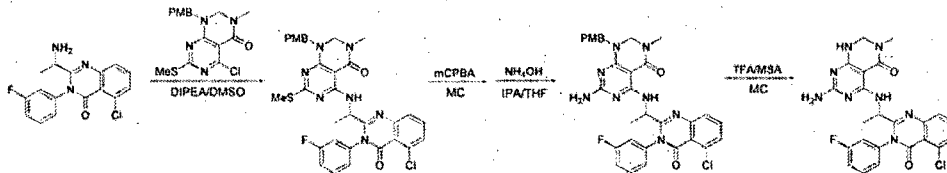
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.40-9.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.75-8.77 (m, 1H), 7.58-7.72 (m, 3H), 6.45-7.55 (m, 2H), 7.18-7.21 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.83-6.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 4.93-5.15 (m, 2H), 4.61-4.73 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.41-1.49 (dd, J = 17.4, 6.5 Hz, 3H).

단계 3: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 19 mg (0.04 mmol, 51% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.19-9.27 (m, 1H), 8.70-8.77 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.20-7.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.28-1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

<실시예 50> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 75 mg (0.12 mmol, 94% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.43-9.30 (m, 1H), 7.68-7.70 (d,

J = 7.2 Hz, 1H), 7.44-7.62 (m, 4H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.19-7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 6.84-6.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.06-5.13 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.43-1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

5

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 56 mg(0.09 mmol, 78% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

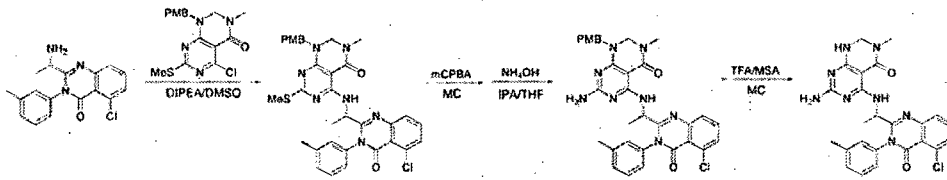
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.39-9.46 (m, 1H), 7.70-7.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 4H), 6.84-6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.07-5.14 (m, 1H), 4.63-4.76 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.42-1.44 (d, J = 3.0 Hz, 3H).

단계 3: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 26 mg(0.05 mmol, 58% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.30-9.37 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.40-7.62 (m, 3H), 7.04-7.23 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.62-4.75 (d, J = 22.7 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.40-1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

<실시예 51> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의

5 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-m-톨릴퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 80 mg(0.12 mmol, 88% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.38-9.46 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.55-7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.19-7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.10-5.16 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.39-2.43 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.65 (s, 4H), 1.41-1.44 (d, J = 7.9 Hz, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 49 mg(0.12 mmol, 64% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.42-9.48 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 5.08-5.12 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 3H), 4.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.34-2.44 (d, J = 30.0 Hz, 3H), 1.42-1.44 (s, J = 3.0 Hz, 3H).

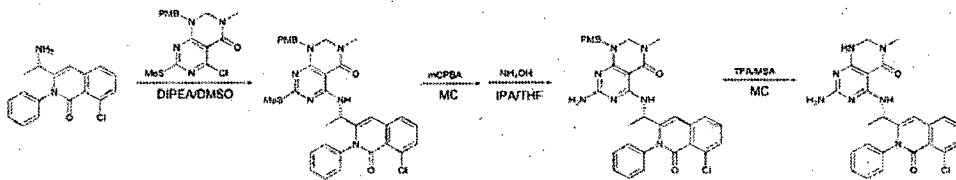
단계 3: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 22 mg(0.04 mmol, 56% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.34-9.44(dd, $J = 20.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.70-7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.56-7.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 5.77 (s, 3H), 5.04-5.16 (m, 1H), 4.72-4.75 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.35-2.44 (d, $J = 28.7$ Hz, 3H), 1.40-1.43(dd, $J = 6.3, 3.3$ Hz, 3H).

<실시예 52> (S)-7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 실시예 48의 단계 1에서 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 66 mg(0.10 mmol, 100% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.17-9.19 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 6H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.21-7.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.85-6.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.85-4.91 (m, 1H), 4.70-4.81 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.35-1.36 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

- 5 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 51 mg(0.09 mmol, 83% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.22-9.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.53 (m, 8H), 7.19-7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.84-6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.32-1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

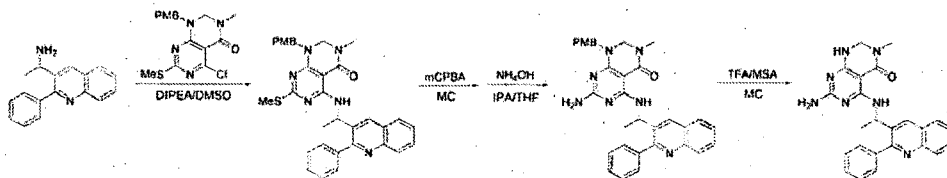
단계 3: (S)-7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

- 20 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 26 mg(0.05 mmol, 64% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07-9.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.39-7.61 (m, 8H), 7.22 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.47-4.53 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.20-1.22 (d, J = 3.0 Hz, 3H).

<실시예 53> (S)-7-아미노-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-

d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에탄아민을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 60 mg(0.10 mmol, 100% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.44-9.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.81-8.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75-8.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.64-8.69 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.20-7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83-6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.67-5.71 (m, 1H), 4.67-4.80 (q, J = 15.3, 10.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.38-1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 47 mg(0.09 mmol, 83% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

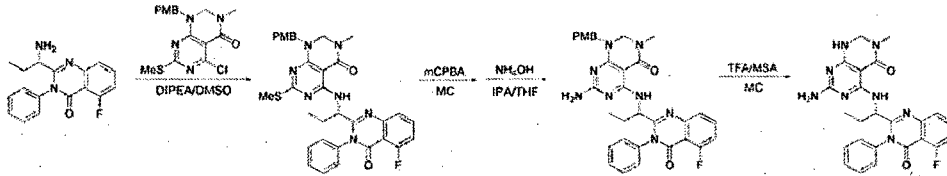
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.44-9.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11-8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82-7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75-7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63-7.68 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.18-7.20 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.82-6.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.56-5.62 (m, 1H), 4.57-4.72 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.42-1.44 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

단계 3: (S)-7-아미노-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 18 mg(0.04 mmol, 49% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27-9.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97-7.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.40-5.44 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.25-1.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H).

<실시예 54> (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 64 mg(0.10 mmol, 100% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.43-9.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47-7.69 (m, 6H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.19-7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 6.84-6.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.73-1.81 (m, 2H), 0.80-0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 43 mg(0.07 mmol, 71% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39-9.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52-7.64 (m, 5H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.19-

7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.05-7.11 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.84-6.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 2), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.77-1.79 (m, 2H), 0.82-0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

5

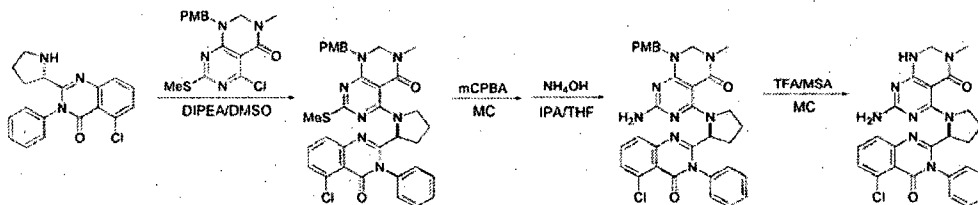
단계 3: (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 16 mg(0.03 mmol, 47% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22-9.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.45-7.61 (m, 5H), 7.24-7.30 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.54-4.61 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.49-1.53 (m, 2H), 0.65-0.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H).

20

<실시예 55> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



25

단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 82 mg(0.13 mmol, 88% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-8.07 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 6.83-6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.77-4.80 (d, $J =$

35

7.7 Hz, 2H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.30-4.40 (q, J = 6.0, 9.2 Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (s, H), 2.15-2.23 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H).

5 단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 55 mg(0.09 mmol, 71% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

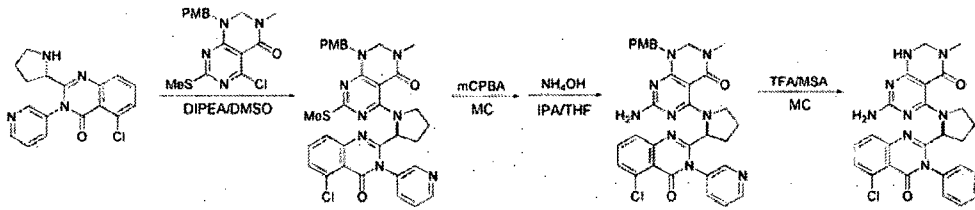
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.64 (m, 6H), 7.37-7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.11-7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.81-6.84 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.66-4.70 (m, 2H), 4.23-4.29 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.68-1.71 (m, 1H).

25 단계 3: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 33 mg(0.07 mmol, 74% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.40-7.54 (m, 7H), 5.94 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H).

40 <실시예 56> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 79 mg(0.12 mmol, 91% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74-8.76 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.47-8.50 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.42-7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15-7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83-6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.78-4.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.31-4.37 (m, 2H), 3.85-4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.55-3.35 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.60-1.83 (m, 2H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 49 mg(0.08 mmol, 65% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 7H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.40-7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 6.81-6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.61-4.76 (m, 2H), 4.19-4.33 (m, 2H), 3.94-4.05 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H).

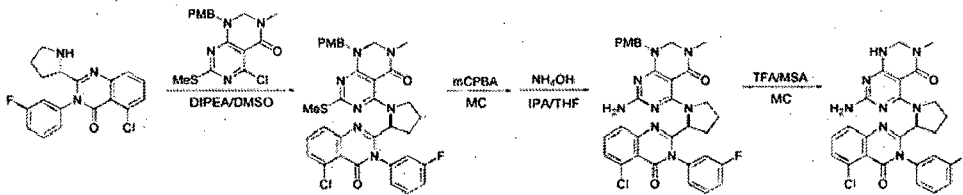
단계 3: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-

3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 29 mg(0.06 mmol, 73% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 2H), 8.00-8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.31-5.43 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 2H).

<실시예 57> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 84 mg(0.13 mmol, 88% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.91 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.50-7.66 (m, J = 38.5, 9.8 Hz, 3H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 3H), 6.91-7.06 (m, 1H), 6.83-6.86 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.73-4.78 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 4.30-3.41 (m, 2H), 3.86-4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.05-2.22 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-

옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 54 mg(0.08 mmol, 67% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

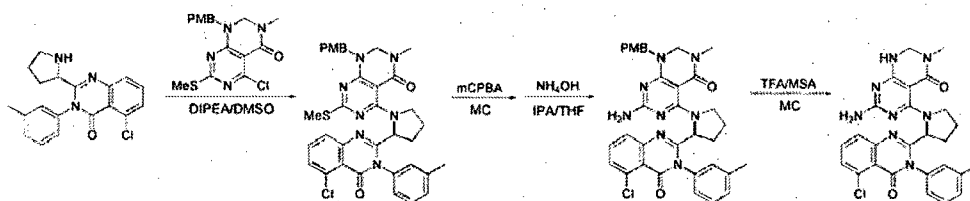
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.66 (m, 1H), 7.38-7.58 (m, 4H), 6.98-7.15 (m, 4H), 6.81-6.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.62-4.74 (m, 3H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H).

단계 3: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 30 mg(0.06 mmol, 68% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.36-7.51 (m, 5H), 5.97-6.05(ss, 2H), 4.49-4.61 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 1H).

<실시예 58> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

5 (S)-5-클로로-2-(피롤리딘-2-일)-3-m-톨릴퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 76 mg(0.11 mmol, 96% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.88 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.38-7.58 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.16-7.19 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.73-4.81 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 3.85-3.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47-3.58 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.41-2.47 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 2.30-2.41 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 57 mg(0.09 mmol, 79% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.65 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.13-7.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.82-6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.68-4.76 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 1H).

단계 3: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

40 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을

제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물

(S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 31 mg(0.06 mmol, 67%

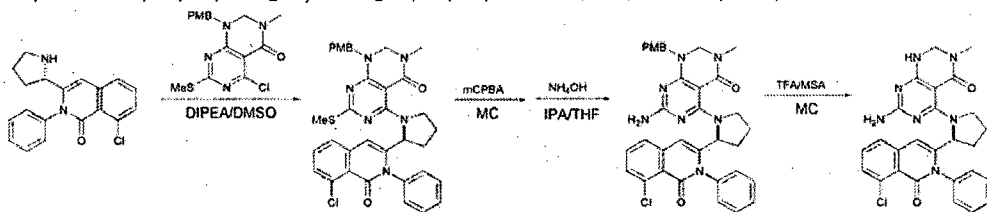
수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.65 (m, 1H), 7.51-7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.30-7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 6.56 (s, 9H), 4.71-4.76 (m, 2H), 4.42-4.58 (m, 1H), 4.94-4.00 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H).

<실시예 59> (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-

메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-

온의 제조

(S)-8-클로로-2-페닐-3-(피롤리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-

온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 1과 동일한

제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-

1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-

메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-

d]피리미딘-4(1H)-온 81 mg(0.12 mmol, 88% 수율)을 하얀색 고체로

얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.59-7.64 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.30-7.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.05-5.09 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.89-4.94 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.69-4.74 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.52-4.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.18-4.22 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.61-1.81 (m, 2H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-

메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

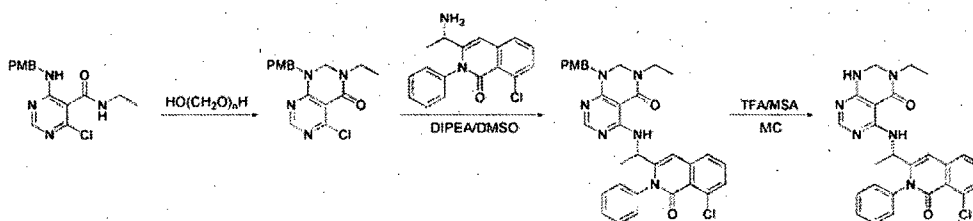
(S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-7-(메틸티오)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 48의 단계 2와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 38 mg(0.06 mmol, 49% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.55 (m, 4H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.16-7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.83-6.86 (m, 3H), 5.01-5.07 (m, 1H), 4.84-4.89 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.48-4.59 (m, 2H), 4.10-4.13 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 1H).

단계 3: (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 13 mg(0.03 mmol, 42% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49-7.63 (m, 7H), 7.23-7.33 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 2H).

<실시예 60> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-에틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

단계 1: 5-클로로-3-에틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

4-클로로-N-에틸-6-(4-메톡시벤질아미노)피리미딘-5-

카복스아마이드 600 mg(1.87 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 5-클로로-3-에틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 400 mg(1.2 mmol, 64% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

단계 2: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-에틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 5-클로로-3-에틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 40 mg(0.12 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-에틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 60 mg(0.1 mmol, 84% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, -NH), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.30 (m, 8H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

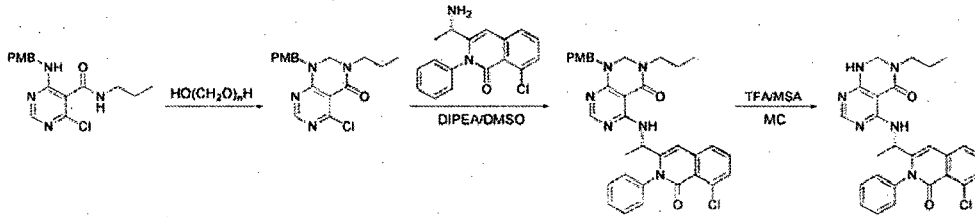
단계 3: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-에틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로-아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-에틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 60 mg(0.1 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-에틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 47 mg(0.1 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (d, J = 6.9 Hz, -NH), 7.94 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 8H), 6.56 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

<실시예 61> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: 5-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

4-클로로-6-(4-메톡시벤질아미노)-N-프로필피리미딘-5-카복스아마이드 653 mg(1.95 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 5-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 289 mg(1.12 mmol, 57% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

단계 2: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 5-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 41 mg(0.12 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 56 mg(0.09 mmol, 77% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.17-9.15 (m, -NH), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.29 (m, 8H), 7.21-7.07 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 6.52 (s, 1H), 4.96-4.87 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H).

단계 3: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

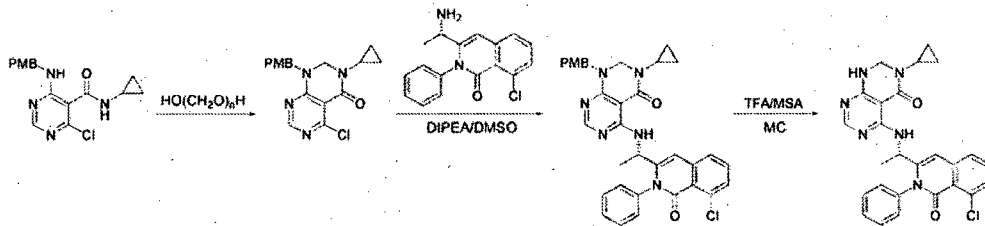
상기 단계 2에서 제조한 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-

1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 56 mg(0.09 mmol)을 사용하여 실시예 1의 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

5 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 45 mg(0.09 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, -NH), 7.95 (s, 1H), 7.50-7.31 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 10 4.73 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H).

<실시예 62> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: 5-클로로-3-사이클로프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

4-클로로-N-사이클로프로필-6-(4-메톡시벤질아미노)피리미딘-5-카복스아마이드 360 mg(1.08 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 5-클로로-3-사이클로프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 224 mg(0.65 mmol, 60% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 1H), 0.84-0.82 (m, 2H), 0.52-0.50 (m, 2H).

단계 2: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 5-클로로-3-사이클로프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 40 mg(0.12 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

35 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 43

mg(0.07 mmol, 59% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

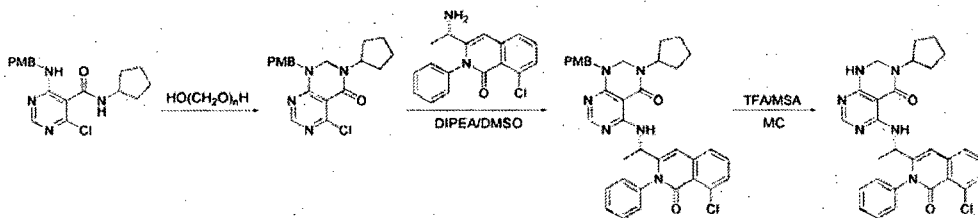
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.19-9.15 (m, -NH), 8.05 (s, 1H), 7.53-7.32 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.87 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.38 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.86-0.80 (m, 2H), 0.56-0.52 (m, 2H).

단계 3: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 43 mg(0.07 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 34 mg(0.07 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 8H), 6.56 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.75-0.73 (m, 2H).

<실시예 63> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: 5-클로로-3-사이클로펜틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

4-클로로-N-사이클로펜틸-6-(4-메톡시벤질아미노)피리미딘-5-카복사마이드 620 mg(1.72 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 5-클로로-3-사이클로펜틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 405 mg(1.08 mmol, 63% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 2H),

1.57-1.53 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 2H).

단계 2: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 5-클로로-3-사이클로펜틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 40 mg(0.1 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 45 mg(0.07 mmol, 70% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

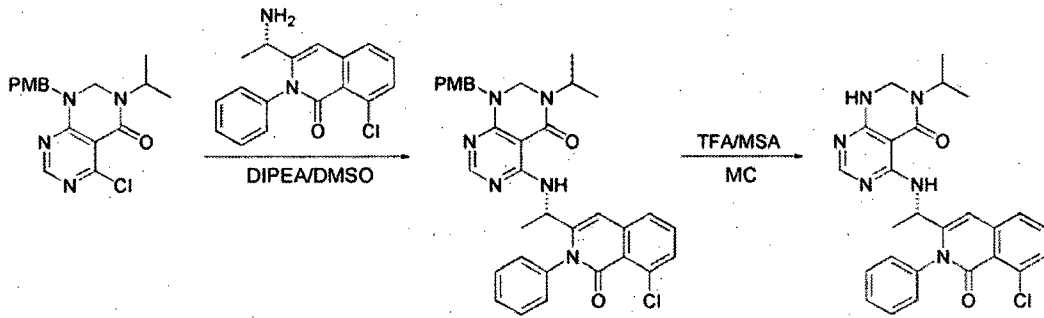
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56-7.30 (m, 8H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.91-4.82 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

단계 3: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 45 mg(0.07 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 37 mg(0.07 mmol, 99% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.95-4.65 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

<실시예 64> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

5-클로로-3-아이소프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 69 mg(0.20 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 양적인 수율(quantitative yield)을 하얀색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.02-1.08 (m, 6H), 1.37-1.40 (d, J = 9.0, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.76-4.89 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.21-7.53 (m, 10H), 8.05 (s, 1H), 9.17-9.19 (d, J = 6.0, 1H).

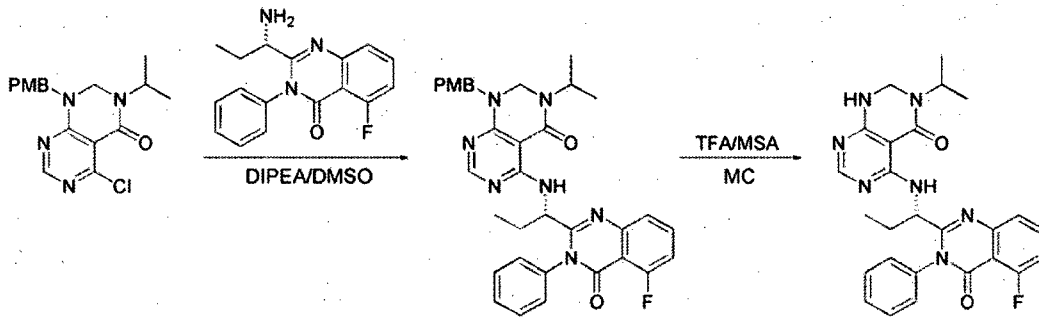
단계 2: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 25 mg(0.041 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 14 mg(70% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.19-1.25 (m, 6H), 1.37-1.40 (d, J = 9.0, 3H), 4.61-4.68 (m, 2H), 4.80-4.87 (m, 2H), 5.73(br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 8H), 7.94 (s, 1H), 9.10-9.13 (d, J = 9.0, 1H).

<실시예 65> (S)-5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

5-클로로-3-아이소프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 69 mg (0.20 mmol)과, (S)-2-(1-아미노프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온 (1.1 당량)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 97mg (0.20 mmol, 100% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.88 (t, J = 6.0, 3H), 1.02-1.04 (d, J = 6.0, 6H), 1.74-1.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.79-4.86 (m, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.45-7.69 (m, 6H), 8.02 (s, 1H), 9.44-9.46 (d, J = 6.0, 1H).

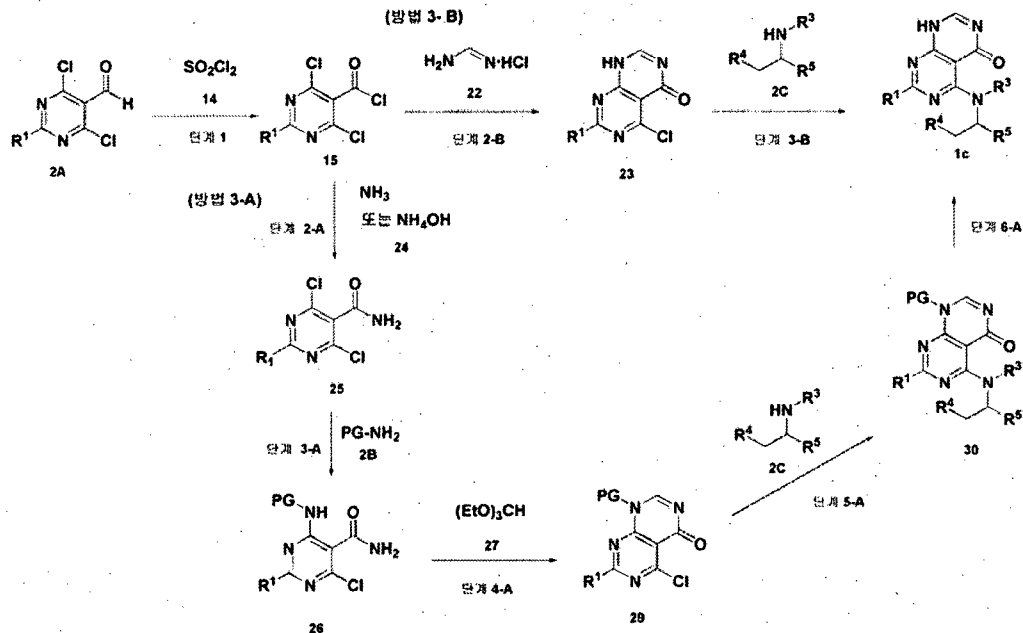
단계 2: (S)-5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 (S)-5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-1-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 30 mg(0.049 mmol, 1.0 eq)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 14 mg(75% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.87 (t, J = 6.0, 3H), 1.19-1.21 (d, J = 6.0, 6H), 1.73-1.95 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.84-4.99 (m, 2H), 6.33(br s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.44-7.69 (m, 6H), 7.90 (s, 1H), 9.39-9.41 (d, J = 6.0, 1H).

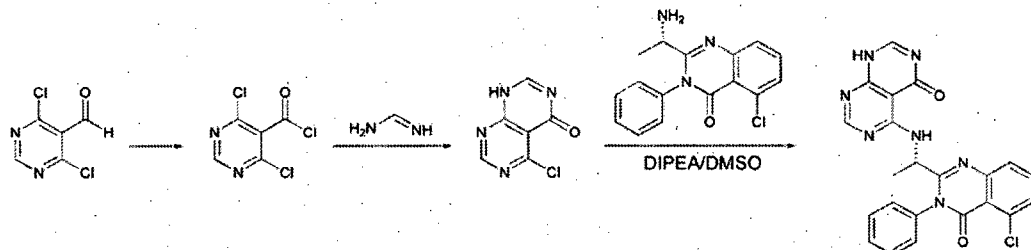
하기 실시예 66 내지 98은 하기 반응식 3A에 나타낸 바와 같은 제조방법으로 수행할 수 있다.

[반응식 3A]



5

<실시예 66> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



10

단계 1: 4,6-다이클로로피리미딘-5-카보닐 클로라이드의 제조

4,6-다이클로로피리미딘-5-카복스알데하이드 1 g(5.65 mmol)을 사염화탄소(CCl_4) 15 mL에 용해시킨 후, 설퍼릴 클로라이드 0.78 mL(9.61 mmol), 2-2-아조비스(2-메틸 프로피오니트릴) 46 mg(0.28 mmol)을 첨가하여 80°C에서 3시간 교반시키고 반응 혼합물을 감압 여과시킨 다음 무수 톨루엔 5 mL를 가하여 다시 감압 여과 하여 4,6-다이클로로피리미딘-5-카보닐 클로라이드를 얻었다.

15

단계 2: 5-클로로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로피리미딘-5-카보닐 클로라이드(1.0 eq)을 톨루엔에 용해시킨 후, 과량의 티오닐

20

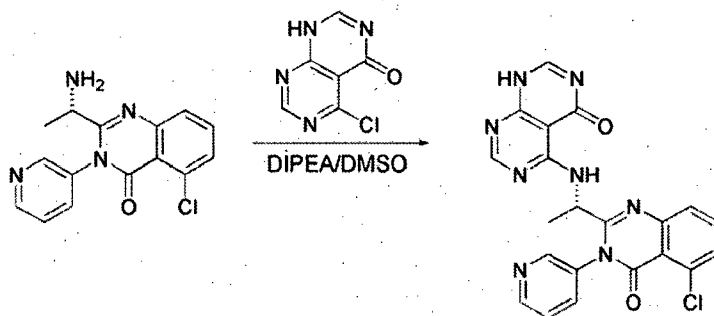
클로라이드(SOCl_2)를 첨가하여 115°C 에서 12 시간 동안 교반시키고 상온으로 냉각하여 반응용매를 감압 농축, 건조시켜 에시드 클로라이드를 제조하였다. 포름아미딘 하이드로클로라이드(1.1 당량)을 0°C 에서 무수 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후, 5 트리에틸아민(4.0 당량)을 가하고 상기에서 제조한 건에시드 클로라이드를 무수 테트라하이드로퓨란 5.0 mL에 용해시킨 용액을 천천히 가하고 상온으로 가열하여 4시간 교반시켰다. 물을 가하여 디에틸 에테르로 추출하여 유기층을 버리고 물층을 에틸아세테이트:테트라하이드로퓨란(1:1) 혼합용매으로 추출한 후에 10 유기층을 분리, 건조(Na_2SO_4), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액: 다이클로로메탄/메탄올, 15/1 → 다이클로로메탄/메탄올, 10/1)로 분리하여 화합물 5-클로로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 얻었다.

15 단계 3: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 5-클로로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 15 mg(0.08 mmol, 1.0 eq)와 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온 30 mg(0.10 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 25 mg(0.06 mmol, 68% 수율)로 흰색 고체로 얻었다.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.49-7.58 (m, 7H), 7.37 (s, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 1.51-1.53 (d, J = 3.0 Hz, 3H).

30 <실시예 67> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

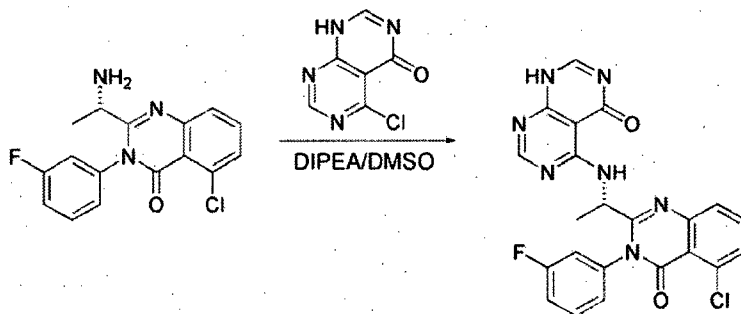


35 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 66의 단계 3과 동일한 제조방법으로 수행하여 목적화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-

옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 18.8 mg(0.04 mmol, 77% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.66-8.69 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00-8.11 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 4.82-4.86 (m, 1H), 1.34-1.39 (m, 3H).

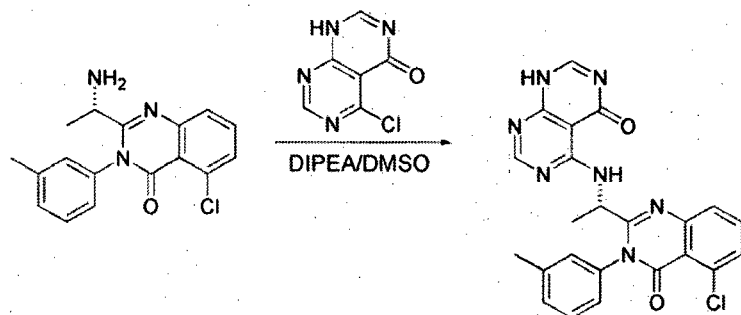
<실시예 68> (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 66의 단계 3과 동일한 제조방법으로 수행하여 목적화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 13.8 mg(0.03 mmol, 55% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.53-9.62 (m, 1H), 8.63-8.65 (d, J = 3.0 Hz 1H), 8.43-8.44 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 3H).

<실시예 69> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

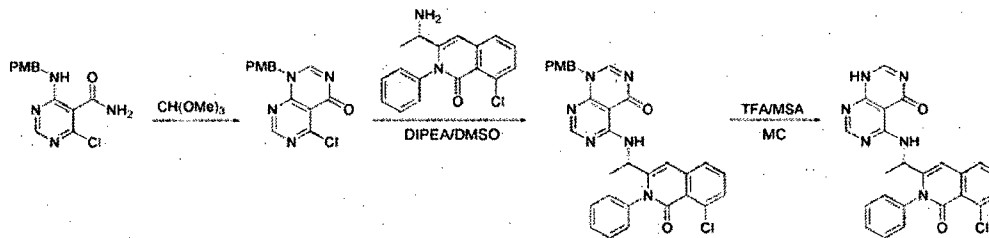


(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(m-톨릴)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 66의 단계 3과 동일한

제조방법으로 수행하여 목적화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 10.5 mg(0.02 mmol, 42% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 9.79-9.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.77-8.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.66-8.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 2.41-2.49 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.53-1.55 (m, 3H).

<실시예 70> (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: 5-클로로-1-(4-메톡시벤질)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

4-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-5-카복스아마이드 50 mg(0.171 mmol), 트리에틸 올소포메이트 1 mL, 메탄 설폰릭 애시드 10 μL를 첨가하여 50℃에서 2시간 교반시키고 상온으로 냉각한 후에 에틸 아세테이트와 물을 가하여 추출한 유기층을 분리, 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 4/1 → 헥산/에틸 아세테이트, 1/1)로 분리하여 화합물 5-클로로-1-(4-메톡시벤질)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 10 mg(0.033 mmol, 19% 수율)을 연한 노란색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

단계 2: (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 5-클로로-1-(4-메톡시벤질)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 10 mg(0.033 mmol)과 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 9 mg(0.036 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-

메톡시벤질)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 18 mg(0.032 mmol, 96% 수율)을 연한 노란색 고체로 얻었다.

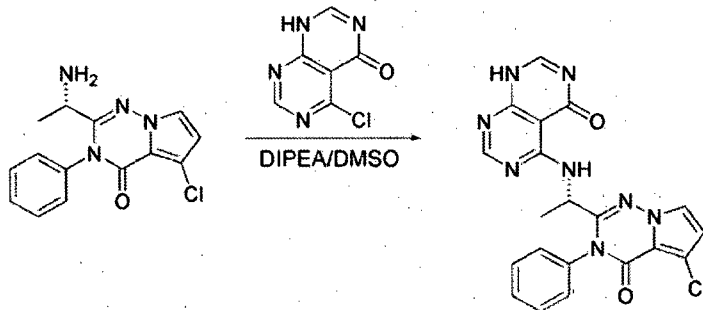
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.29-7.37 (m, 5H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.95 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

단계 3: (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

25 mL 둥근바닥플라스크에서 상기 단계 2에서 제조한 (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 18 mg(0.032 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 13 mg(0.029 mmol, 92% 수율)을 연한 노란색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 5H), 7.32-7.38 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.03 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

<실시예 71> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

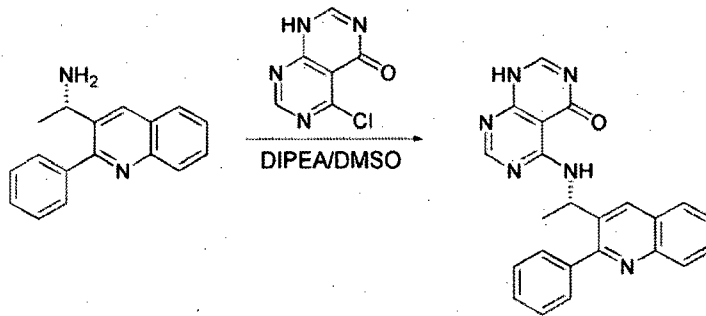


5-클로로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 15 mg(0.08 mmol, 1.0 당량)와 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-페닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온 28 mg(0.10 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 20 mg(0.05 mmol, 58% 수율)로 흰색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 5H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.50 (s, 1H),

5.10-5.14 (m, 1H), 1.51-1.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H).

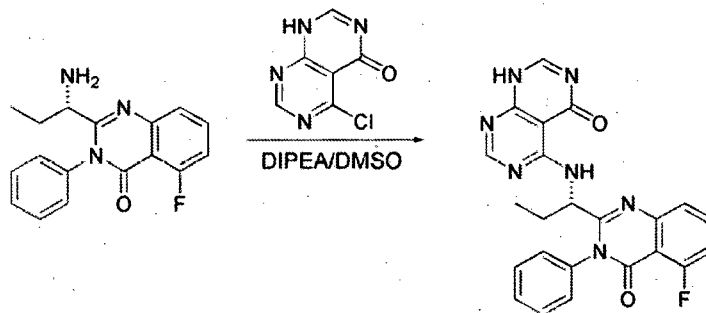
<실시예 72> (S)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



(S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에탄아민을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 6 mg(0.015 mmol, 28% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.86 (s, 1H), 9.42-9.44 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.58-7.74 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 3H), 5.48-5.52 (m, 1H), 1.46-1.48 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H).

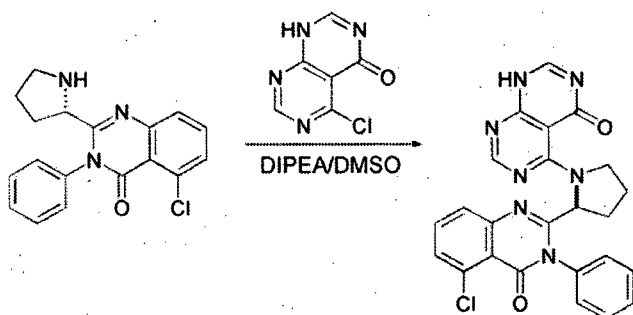
<실시예 73> (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



(S)-2-(1-아미노프로필)-5-플루오로-3-(페닐퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 목적화합물 (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 10.7 mg(0.02 mmol, 44% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.69-9.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.51-7.69 (m, 7H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.09-7.15 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 0.87-0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

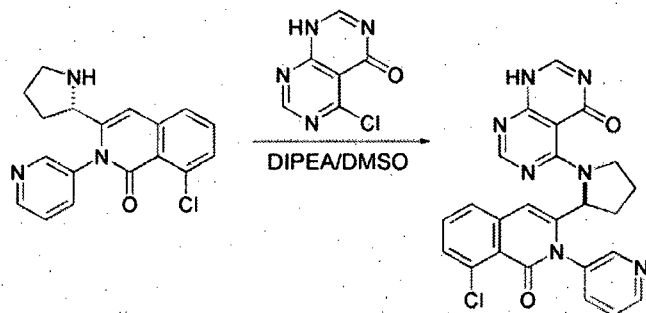
<실시예 74> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



(S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 24.7 mg(0.05 mmol, 95% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.42-7.63 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 2.04-2.29 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H).

<실시예 75> (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-(피리딘-3-일)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

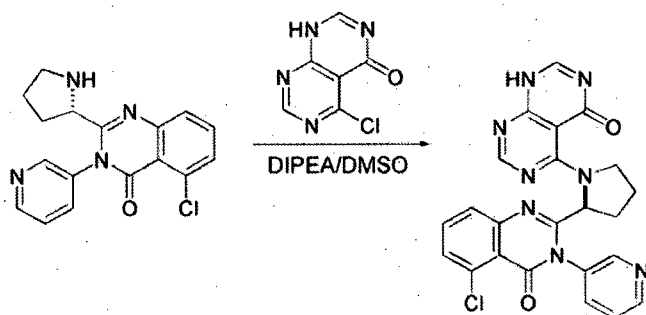


(S)-8-클로로-2-(피리딘-3-일)-3-(피롤리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-(피리딘-3-일)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 10.6 mg(0.02 mmol, 41% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.48-7.61 (m, 6H), 7.35-7.41 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.67-4.71 (m,

1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 3H), 1.49-1.53 (m, 1H).

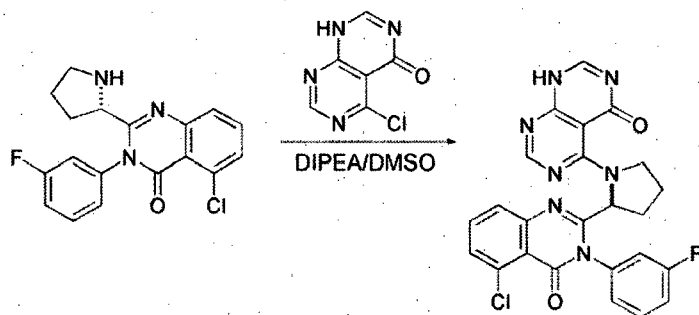
<실시예 76> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



(S)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 15.8 mg(0.03 mmol, 61% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01-8.22 (m, 3H), 7.39-7.63 (m, 4H), 4.41-4.47 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 1.99-2.15 (m, 3H), 1.69-1.75 (m, 1H).

<실시예 77> (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

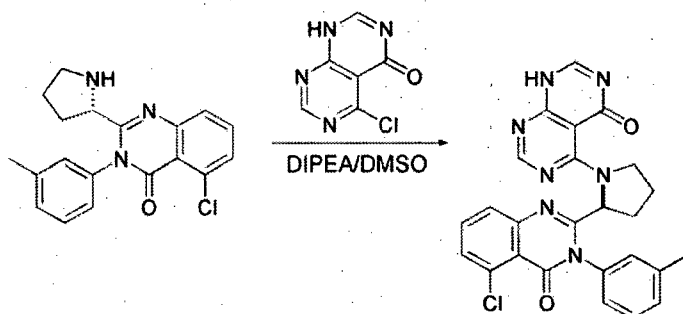


(S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)아이소퀴놀린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 4.1 mg(0.01 mmol, 15% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.52-7.64 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 4.86-4.90 (q, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.74-3.76 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 1H).

5

<실시예 78> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(*m*-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-*d*]피리미딘-4(1H)-온의 제조



10

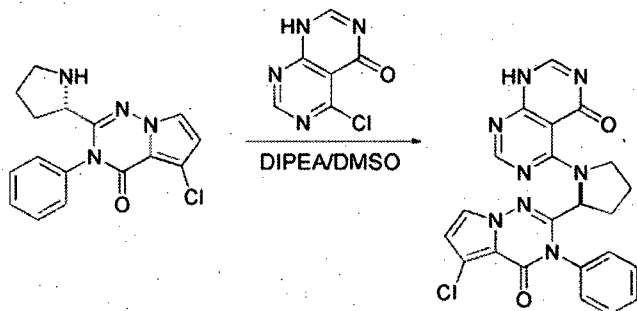
(S)-5-클로로-2-(피롤리딘-2-일)-3-*m*-톨릴퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(*m*-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-*d*]피리미딘-4(1H)-온 10.7 mg(0.02 mmol, 40% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.47-8.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.42-7.57 (m, 6H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 4.86-4.92 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 2.46-2.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.31-2.34 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 3H).

20

<실시예 79> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-*d*]피리미딘-4(1H)-온의 제조



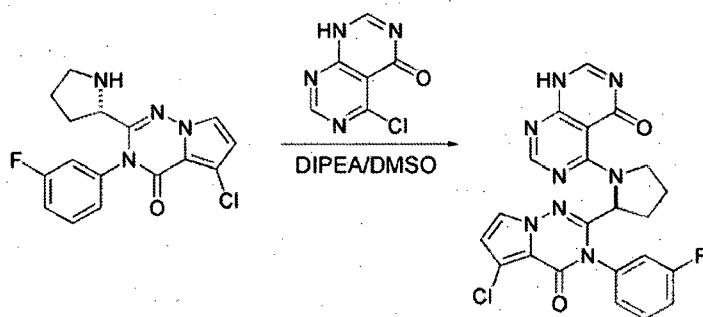
25

5-클로로피리미도[4,5-*d*]피리미딘-4(1H)-온 13 mg(0.07 mmol, 1.0 당량)와 (S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4(3H)-온 30 mg(0.09 mmol, 1.3 eq)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-

클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 10 mg(0.02 mmol, 31% 수율)로 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 1.96-2.15 (m, 3H), 1.70-1.76 (m, 1H).

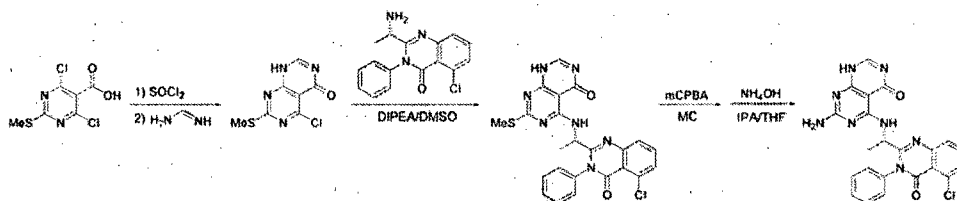
<실시예 80> (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



5-클로로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 16 mg(0.09 mmol, 1.0 당량)와 (S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온 30 mg(0.09 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 20 mg(0.04 mmol, 47% 수율)로 흰색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56-8.63 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.94-4.02 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 1.86-2.28 (m, 4H).

<실시예 81> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: 5-클로로-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

4,6-다이클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복실릭 애시드 3.0 g(12.55 mmol, 1.0 eq)을 무수 톨루엔 40 mL에 용해시킨 후, 티오닐 클로라이드(SOCl₂) 15 mL를 첨가하여 115°C에서 12 시간 동안 교반시키고 반응용매를 감압 농축, 건조하여 애시드 클로라이드를 합성한 후 실시예 66의 단계 2와 동일한 제조방법으로 화합물 5-클로로-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 1.6 g(56% 두단계 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.56-2.58 (d, J = 6.0, 3H), 8.42-8.44 (d, J = 6.0, 1H), 12.88(br s, 1H).

단계 2: (S)-5-(1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 1에서 제조한 5-클로로-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 10 mg(0.055 mmol), (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-2-페닐퀴나졸린-4(3H)-온 20 mg(0.066 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 22 mg(0.044 mmol, 80% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

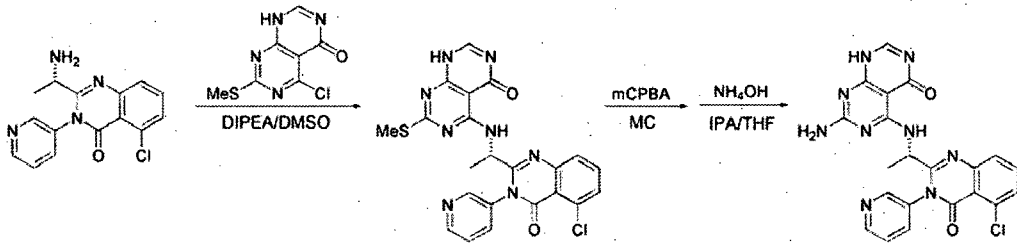
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64-7.33 (m, 7H), 7.36-7.33 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

단계 3: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

상기 단계 2에서 제조한 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 19.6 mg(0.04 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 16 mg(0.034 mmol, 85% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61-9.58 (m, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 6H), 4.77-4.72 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

<실시예 82> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

- 5 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 수행하여 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 30 mg (0.06 mmol, 60% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

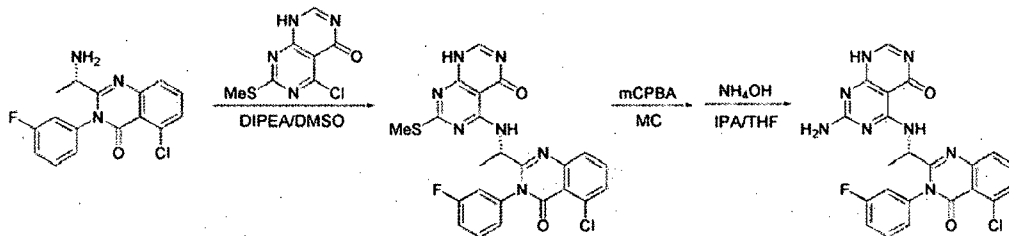
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.77 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.28-9.20 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81-8.79 (m, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.63-8.62 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.66-7.48 (m, 5H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 2.49 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.56-1.52 (m, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

- 20 상기 단계 1에서 제조한 (S)-5-(1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2-일)에틸아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 24 mg(0.049 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 11 mg(0.024 mmol, 49% 수율)을 연한 노란색의 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14(brs, 1H), 9.40(brs, 1H), 8.74-8.81 (m, 1H), 8.64-8.73 (m, 1H), 8.03-8.14 (m, 2H), 7.72-7.84 (m, 1H), 7.52-7.67 (m, 3H), 6.80(brs, 2H), 4.62-4.75 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

- <실시예 83> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

- 5 (S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 38 mg(0.075 mmol, 75% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

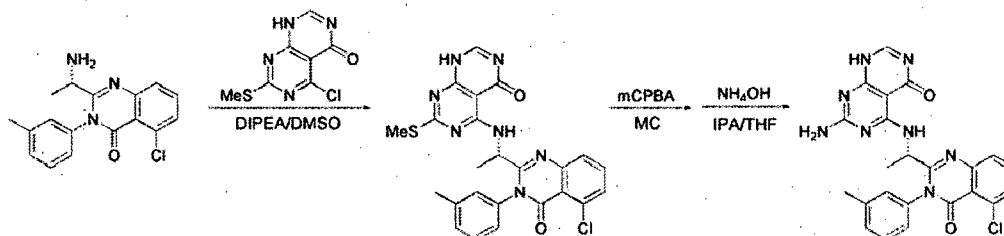
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, -NH), 8.26 (s, 1H), 7.65-7.47 (m, 5H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

- 20 (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 27 mg(0.056 mmol, 81% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, -NH), 9.46 (s, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.62-7.31 (m, 6H), 6.87 (s, -NH), 6.64 (s, -NH), 4.80-4.72 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 3H).

- 30 <실시예 84> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노에틸)-5-클로로-3-m-톨릴퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 45 mg(0.089 mmol, 89% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

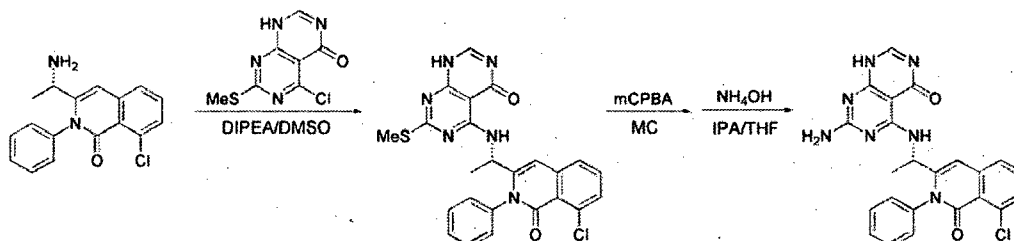
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 6H), 2.48-2.47 (m, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 35 mg(0.073 mmol, 82% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.13 (s, -NH), 9.60-9.48 (s, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.45-7.27 (m, 4H), 6.80-6.71 (m, -NH₂), 4.84-4.77 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 3H).

<실시예 85> (S)-7-아미노-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이스퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

- 5 상기 실시예 81의 단계 1에서 제조한 5-클로로-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 17 mg(0.0743 mmol, 1.0 당량)과 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 27 mg(0.0892 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 35 mg(96% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

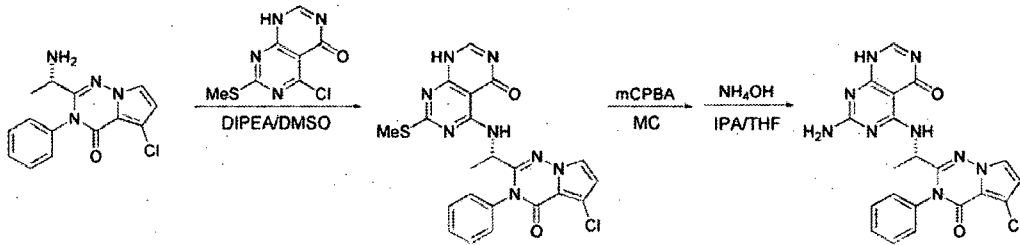
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40-1.42 (d, J = 6.0, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.75-4.80 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.13-9.15 (d, J = 6.0, 1H), 12.78(br s, 1H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

- 20 상기 단계 2에서 제조한 (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 170 mg(0.346 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 화합물 (S)-7-아미노-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 60 mg(38% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29-1.31 (d, J = 6.0, 3H), 4.58-4.62 (m, 1H), 6.57-6.94 (m, 3H), 7.42-7.64 (m, 8H), 8.08 (s, 1H), 9.05-9.06 (d, J = 3.0, 1H), 12.24 (s, 1H).

<실시예 86> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 58 mg(0.20 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 102 mg(94% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

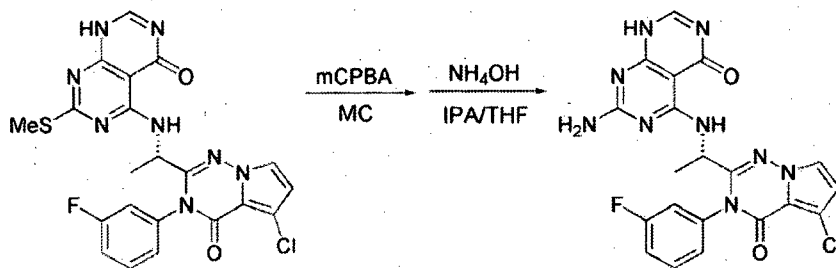
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15(br s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.30-7.65(m, 7H), 6.52(s, 1H), 5.10-5.25(m, 1H), 2.47(s, 3H), 1.50(d, J = 6.4Hz, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 43 mg(0.089 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 14 mg(0.031 mmol, 35% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.18(brs, 1H), 9.11(brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 1H), 6.93(brs, 1H), 6.70(dd, J = 1.0 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 6.62(brs, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 1.35-1.41 (m, 3H).

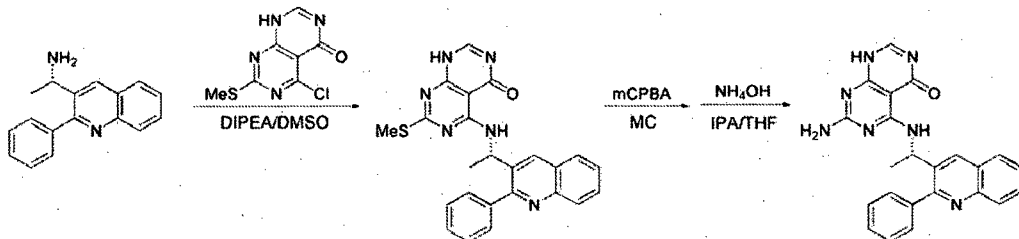
<실시예 87> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



(S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 86 mg(0.172 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 20 mg(0.043 mmol, 25% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19(brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 6.95(brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60(brs, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 3H).

<실시예 88> (S)-7-아미노-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-7-(메틸티오)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에탄아민을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-(메틸티오)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 23 mg(0.052 mmol, 52% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.32 (s, -NH), 9.31-9.29 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.57-7.43 (m, 4H), 5.78-5.68 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

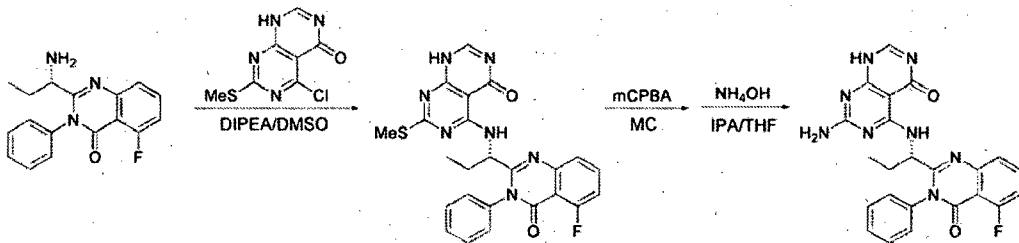
단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-7-(메틸티오)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-

일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 16 mg(0.039 mmol, 81% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, -NH), 9.36 (s, -NH), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.75-7.44 (m, 7H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.45-7.27 (m, 4H), 6.86 (m, -NH), 6.75 (m, -NH), 5.48-5.44 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

<실시예 89> (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-2-(1-아미노프로필)-5-플루오로-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 45 mg(0.089 mmol, 89% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

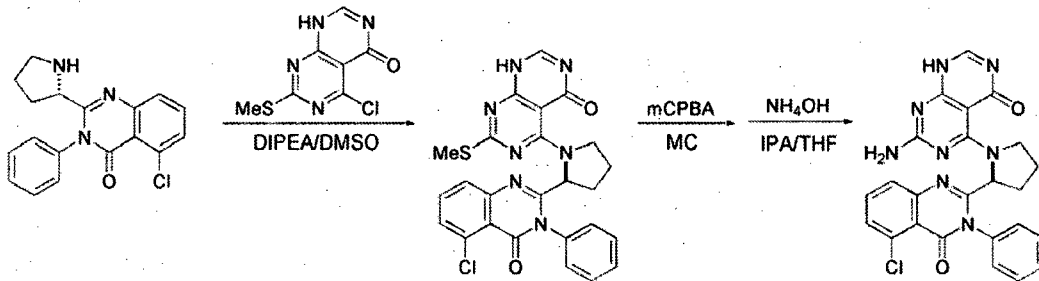
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49-9.45 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72-7.47 (m, 5H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98-1.76 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 3H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 34 mg(0.075 mmol, 88% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, -NH), 9.45 (s, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 5H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.85 (s, -NH), 6.50 (s, -NH), 4.67 (s, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.71-0.66 (m, 3H).

<실시예 90> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 23 mg (0.044 mmol, 80% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

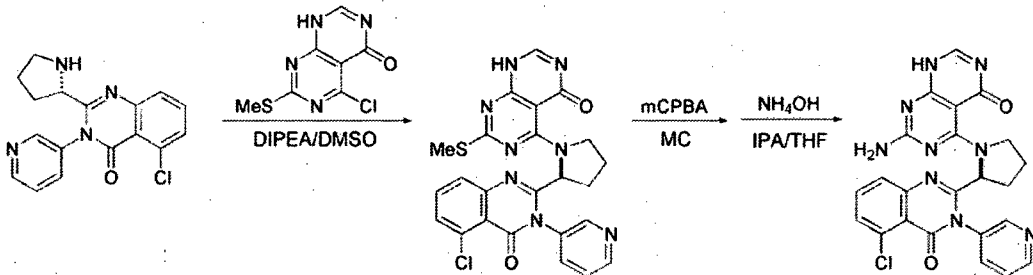
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.69-7.40 (m, 8H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.29-2.10 (2H), 1.83-1.76 (m, 2H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 20 mg(0.043 mmol, 86% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72-8.70 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69-7.47 (m, 4H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 4H).

<실시예 91> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-(피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 30 mg(0.057 mmol, 57% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 4H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.28-1.24 (m, 1H).

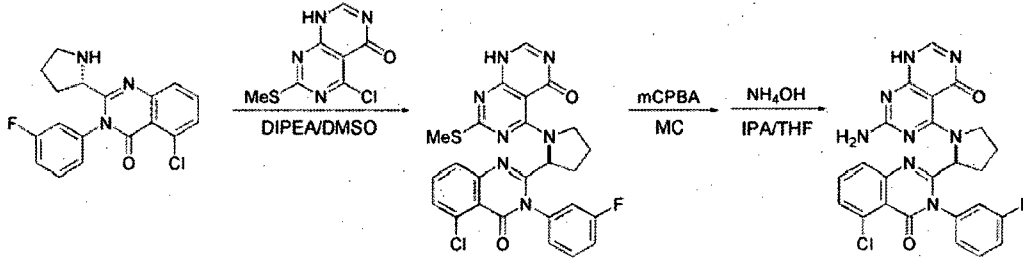
단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 20 mg(0.043 mmol, 86% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72-8.70 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69-7.47 (m, 4H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 4H).

<실시예 92> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-

d] 피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-

5. (메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-

10 (메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 38 mg (0.071 mmol, 71% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (s, -NH), 8.29 (s, 1H), 7.86-8.72 (m, 1H), 7.68-7.41 (m, 5H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 1H).

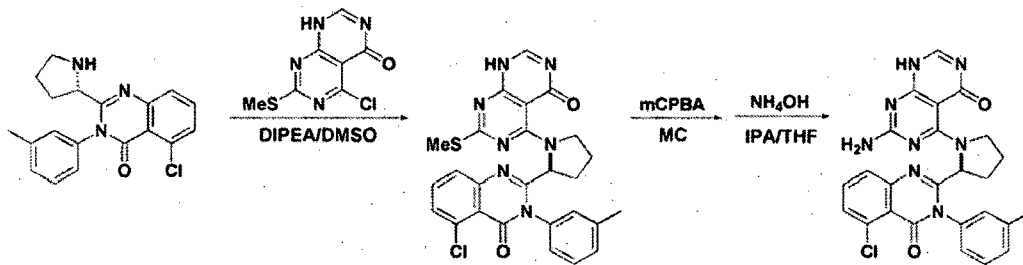
단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

20 (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76(br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95-7.30 (m, 8H), 6.62 (br s, 2H), 4.60-4.40 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.65-1.77 (m, 6H).

30

<실시예 93> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-클로로-2-(피롤리딘-2-일)-3-m-톨릴퀴나졸린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 45 mg(0.085 mmol, 85% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

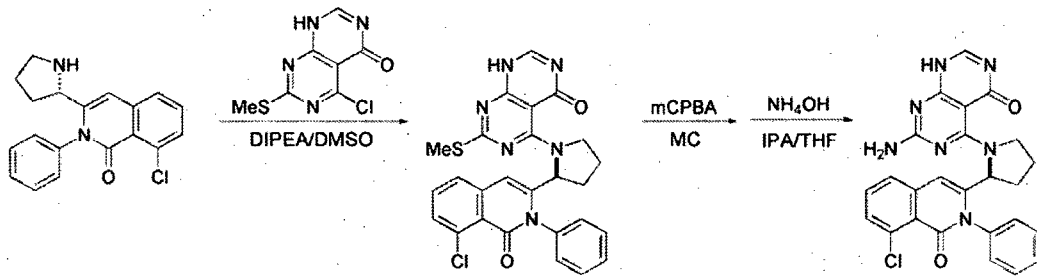
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.72 (s, -NH), 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 2H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 31 mg(0.061 mmol, 77% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80-7.20 (m, 7H), 6.53 (br s, 2H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10-1.27 (m, 4H).

<실시예 94> (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-8-클로로-2-페닐-3-(피롤리딘-2-일)아이소퀴놀린-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 42 mg (0.081 mmol, 81% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

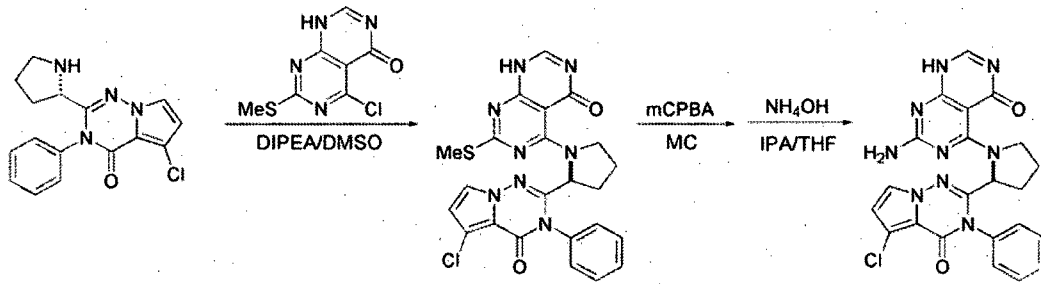
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.55 (s, -NH), 8.08 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.69-7.33 (m, 7H), 6.63 (s, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

(S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86(br s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.69-7.33 (m, 8H), 6.65(br s, 2H), 6.48(s, 1H), 4.96-4.80 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.18-3.00 (m, 1H), 1.90-1.30 (m, 4H).

<실시예 95> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

5 (S)-5-클로로-3-페닐-2-(피롤리딘-2-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온 하이드로클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 30 mg (0.06 mmol, 66% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

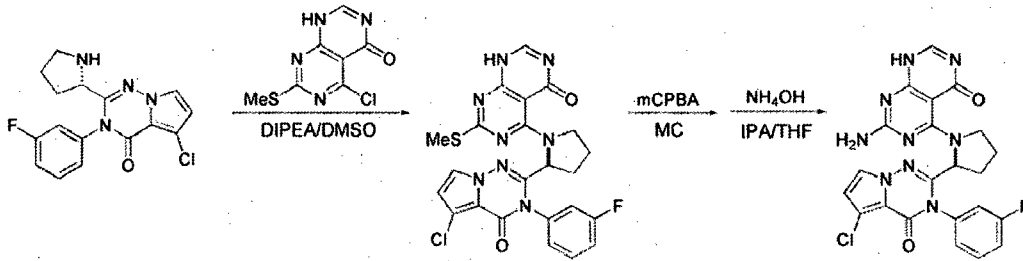
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.45-6.44 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.82-1.72 (s, 1H).

단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

20 (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.60-7.05 (m, 7H), 6.43 (s, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 2.45-1.65 (m, 4H).

<실시예 96> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조



단계 1: (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

5 (S)-5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온 하이드로클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온 60 mg (0.011 mmol, 79% 수율)을 하얀색 고체로 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, -NH), 8.16 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 15 2.58 (s, 3H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H).

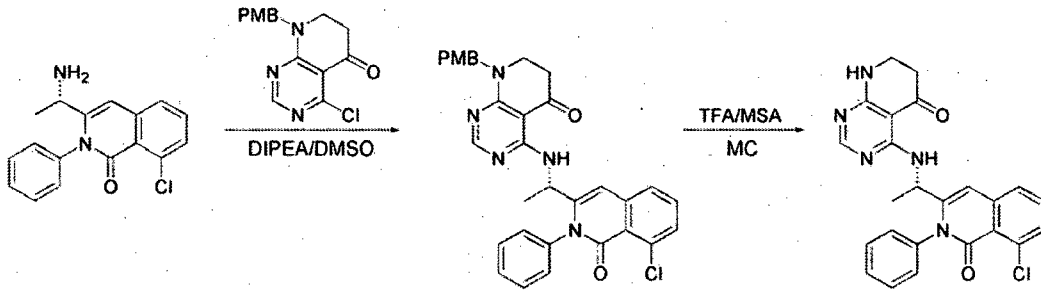
단계 2: (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

20 (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-7-(메틸티오)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 15의 단계 4와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온을 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (br s, 1H), 7.65-6.80 (m, 6H), 6.44 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 1H), 2.25-1.10 (m, 4H).

30

<실시예 97> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이스퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온의 제조

- 5 4-클로로-8-(4-메톡시벤질)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온 200 mg(0.658 mmol), (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 136 mg(0.790 mmol)을 사용하여 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온 326 mg(0.576 mmol, 87% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

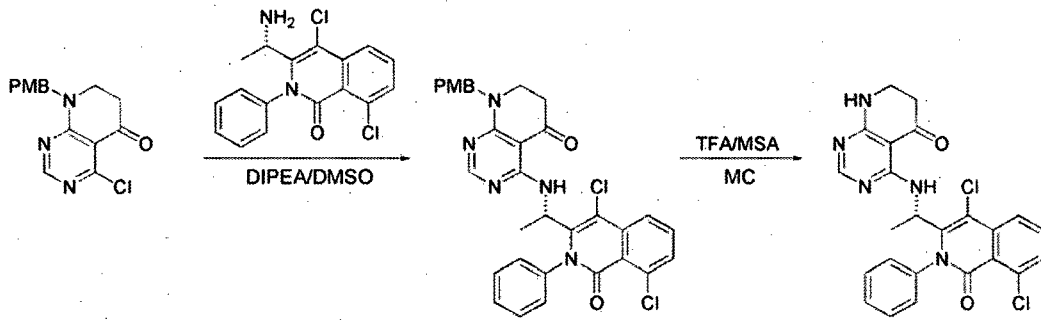
- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35-7.56 (m, 7H), 7.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

- 20 단계 2: (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온의 제조

- 25 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온 50 mg(0.088 mmol)을 사용하여 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온 36 mg(0.081 mmol, 91% 수율)을 하얀색의 고체로 얻었다.

- 30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34-7.55 (m, 7H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11(brs, 1H), 4.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.58-3.67 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

- 35 <실시예 98> (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온의 제조



단계 1: (S)-4-((4,8-디클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
 디하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-7,8-
 디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온의 제조

5 상기 제조에 10의 단계 8에서 제조한 (S)-3-(1-아미노에틸)-
 4,8-디클로로-2-페닐아이소퀴놀린-1(2H)-온 100 mg(0.30 mmol)을
 사용하여 상기 실시예 34의 단계 5와 동일한 제조방법으로 화합물
 (S)-4-((4,8-디클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-디하이드로아이소퀴놀린-3-
 일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-7,8-디하이드로피리도[2,3-
 10 d]피리미딘-5(6H)-온 150 mg (0.25 mmol, 83% 수율)을 흰색 고체로
 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H),
 8.00 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.51-7.64 (m,
 5H), 7.19-7.24 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.6Hz, 2H), 5.07-5.11 (m,
 15 1H), 4.80-4.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.59-
 2.63 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.2Hz, 3H).

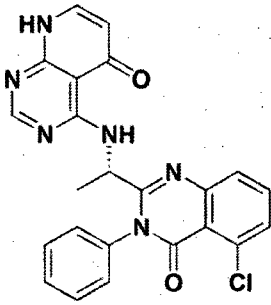
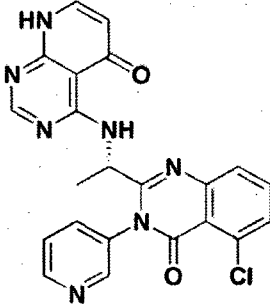
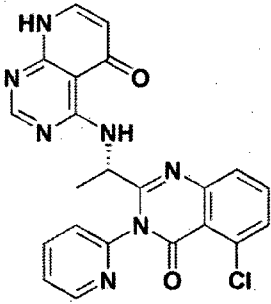
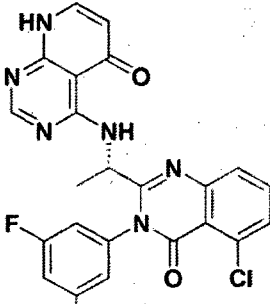
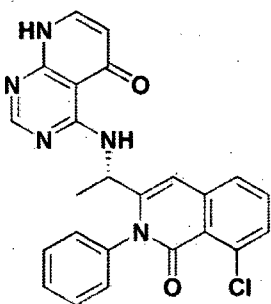
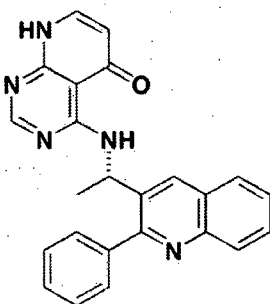
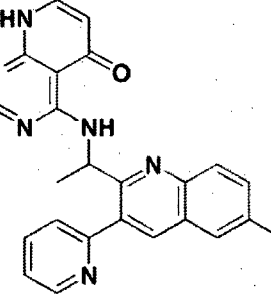
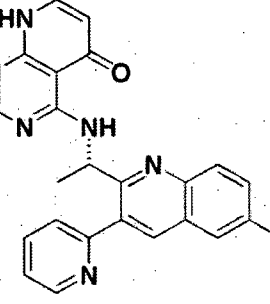
단계 2: (S)-4-((4,8-디클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-
 디하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-
 20 디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온의 제조

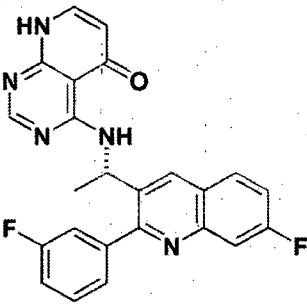
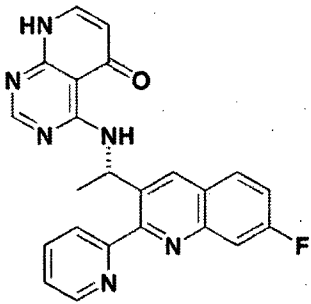
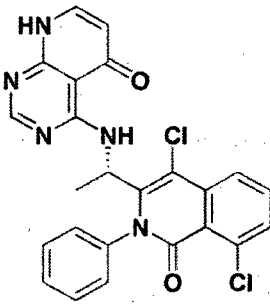
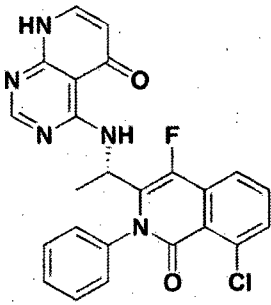
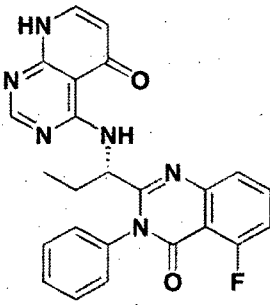
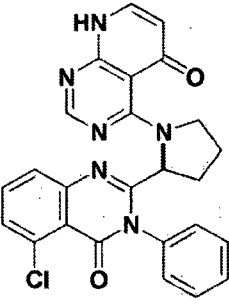
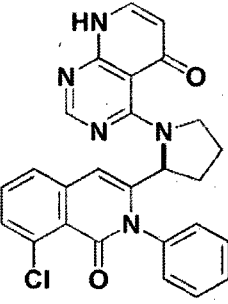
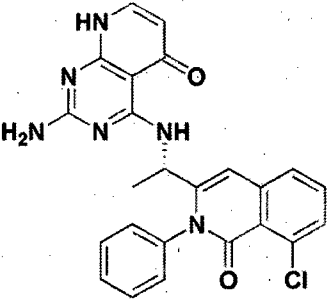
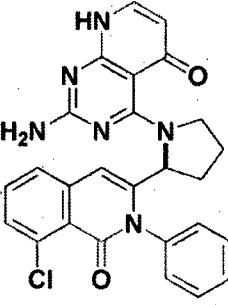
상기 단계 1에서 제조한 (S)-4-((4,8-디클로로-1-옥소-2-페닐-
 1,2-디하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-8-(4-메톡시벤질)-
 7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온 100 mg(0.17 mmol)을
 사용하여 상기 실시예 1의 단계 8과 동일한 제조방법으로 화합물 (S)-
 25 4-((4,8-디클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-디하이드로아이소퀴놀린-3-
 일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온 78
 mg (0.16 mmol, 98% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

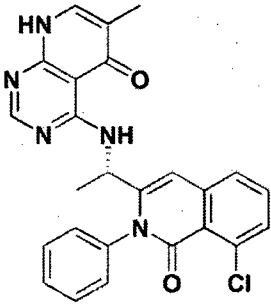
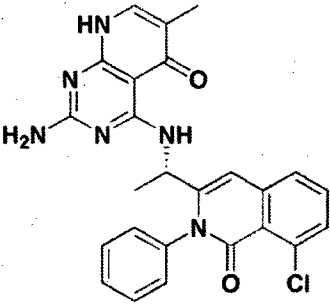
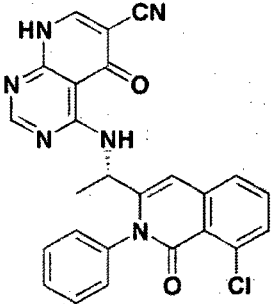
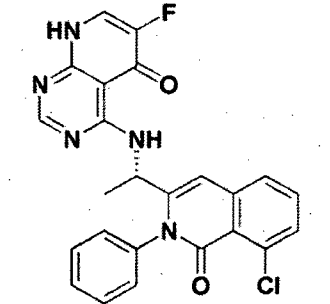
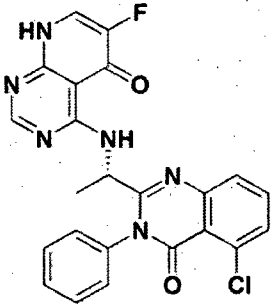
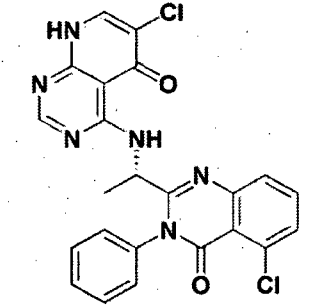
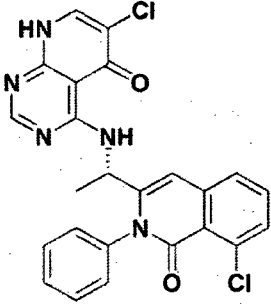
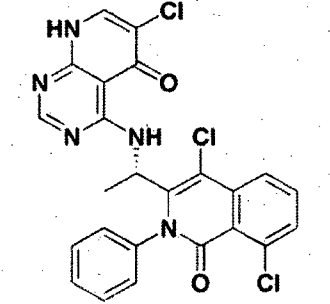
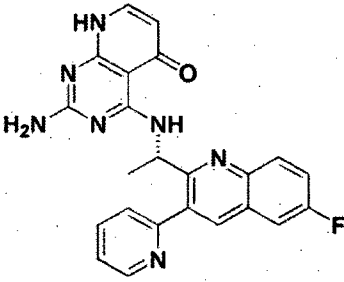
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (br s, 1H), 7.99 (d, J =
 6.7Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 9.48-7.63 (m, 5H),
 30 7.19-7.21 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.03-5.11 (m, 2H), 3.58-3.65 (m,
 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.2Hz, 3H).

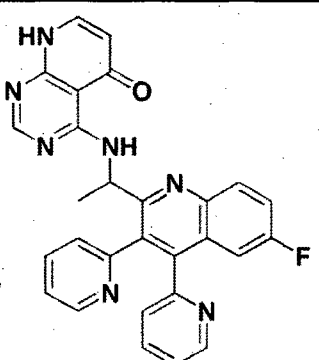
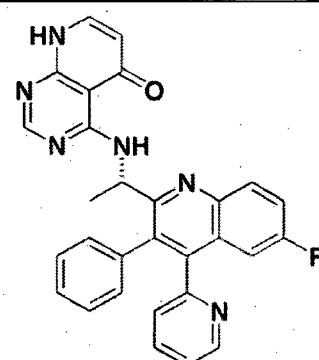
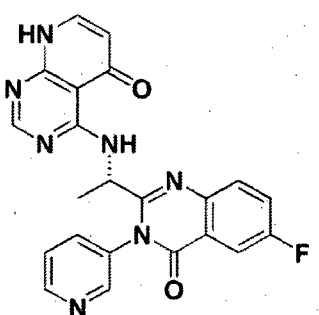
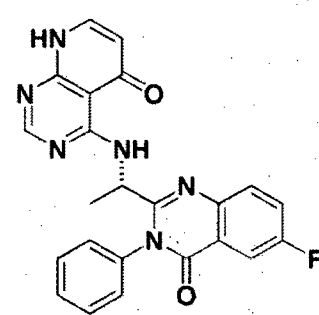
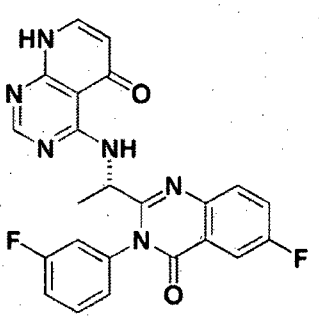
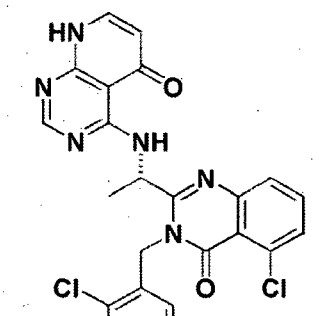
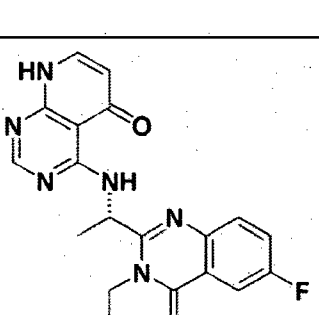
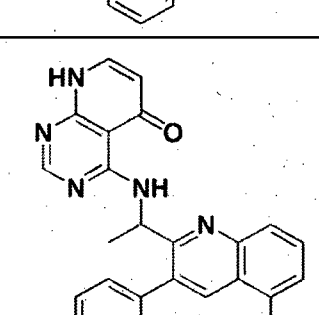
하기 표 1 및 표 2에 상기 실시예 1 내지 98에서 제조한
 화합물의 화학구조식을 정리하여 나타내었다.

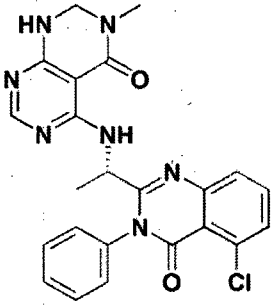
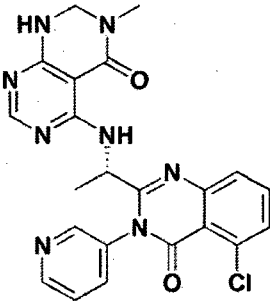
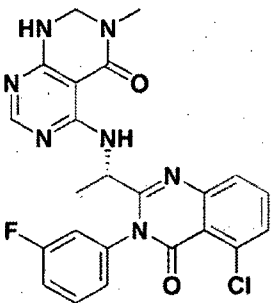
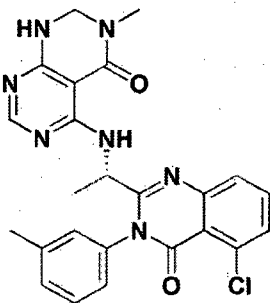
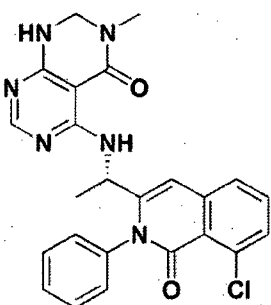
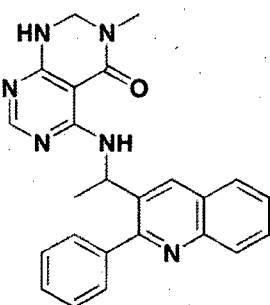
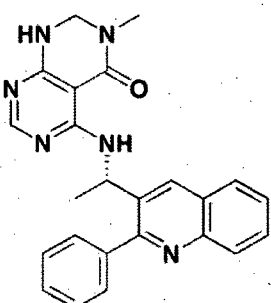
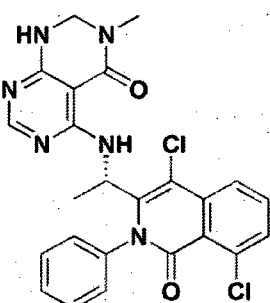
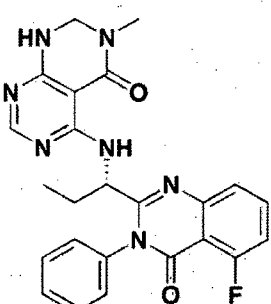
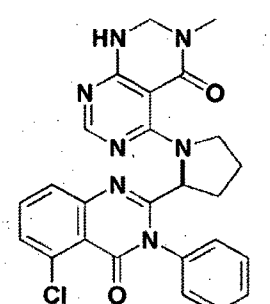
35 【표 1】

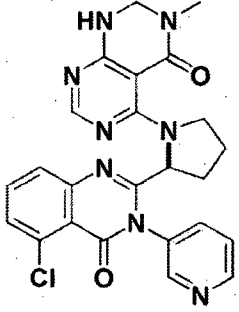
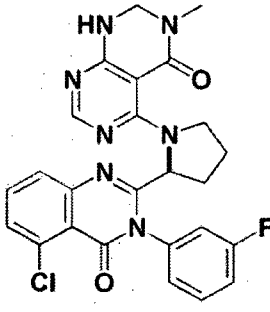
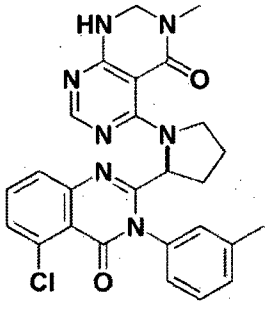
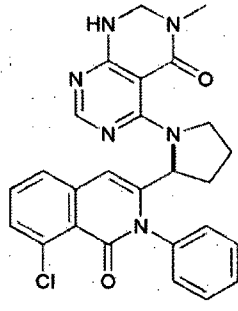
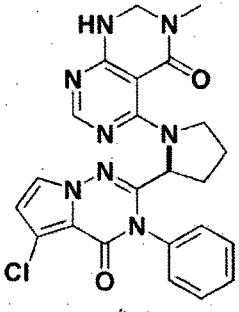
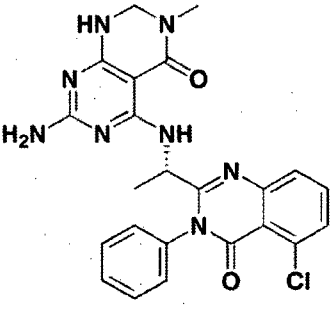
실시예	구조식	실시예	구조식
1		2	
3		4	
5		6	
7		7-1	

8			
9		10	
11		12	
13			
14			
15		16	

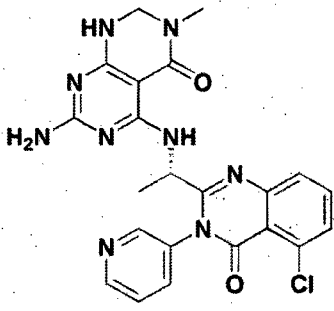
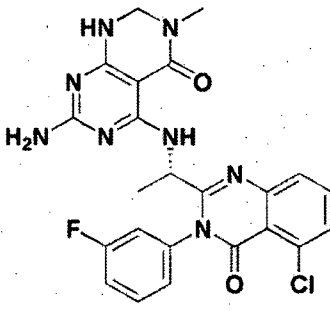
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25			

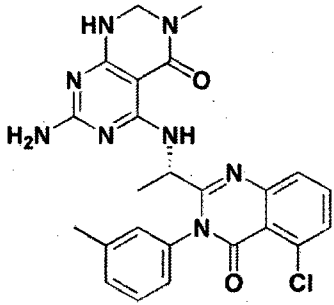
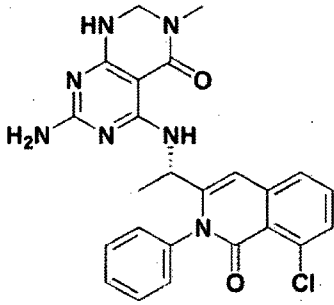
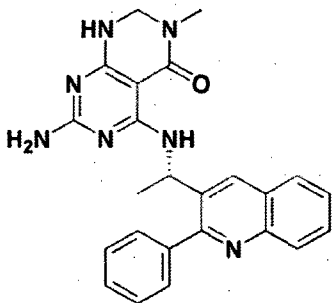
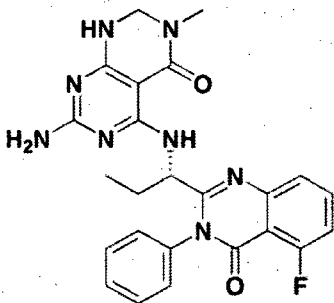
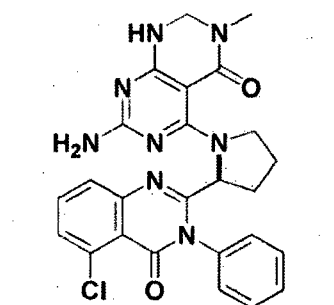
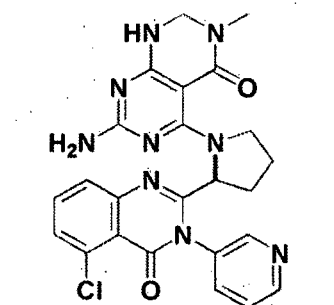
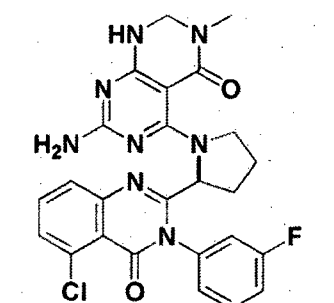
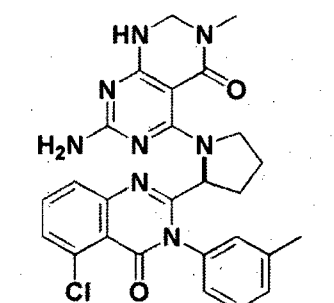
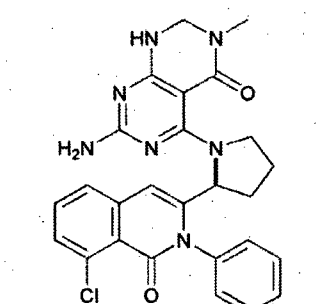
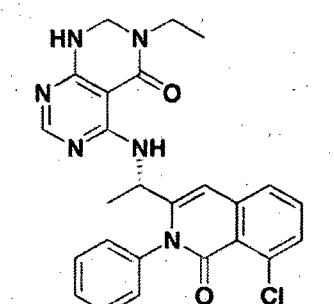
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	

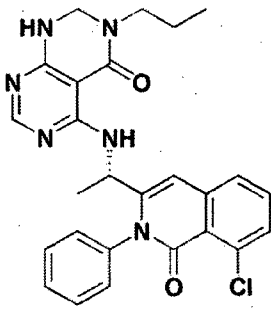
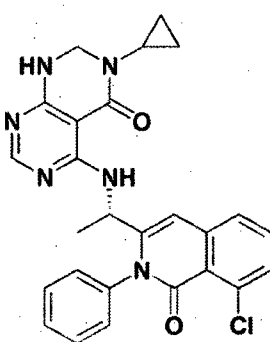
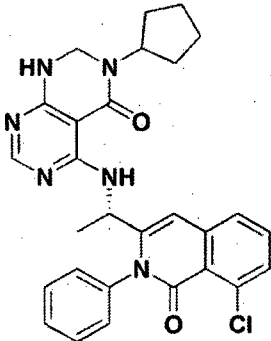
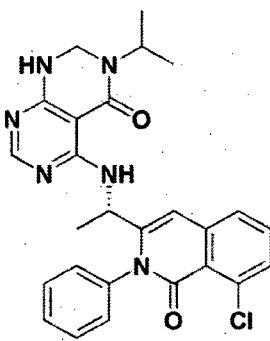
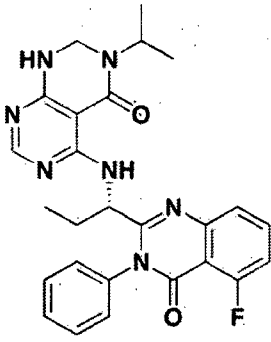
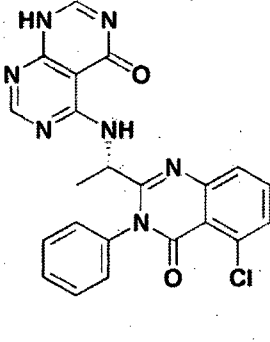
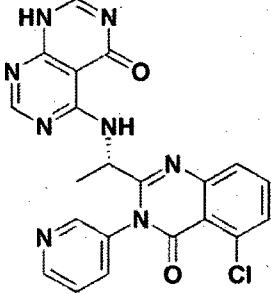
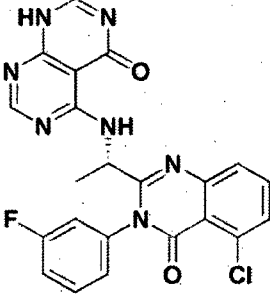
34		35	
36		37	
38		39	
39-1		40	
41		42	

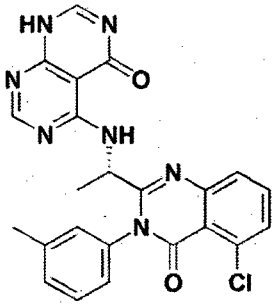
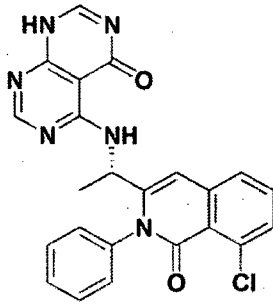
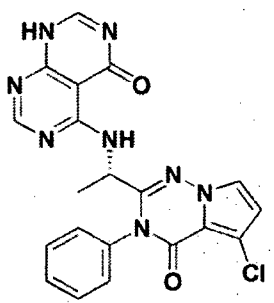
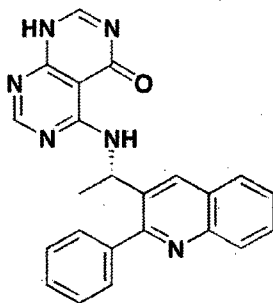
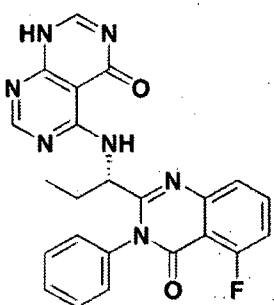
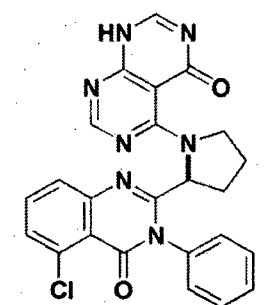
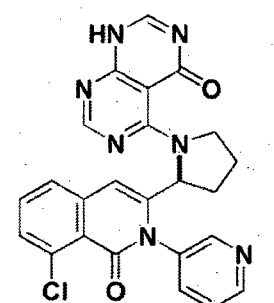
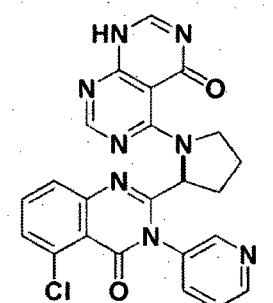
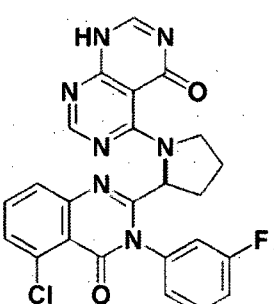
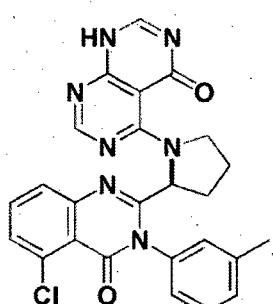
43		44	
45		46	
47		48	

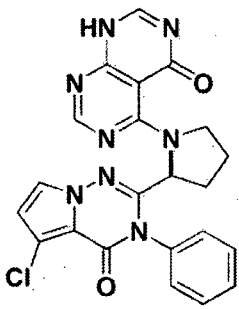
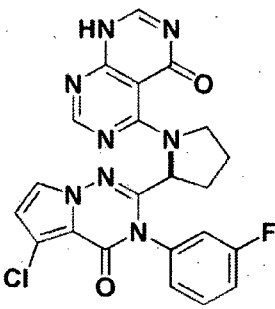
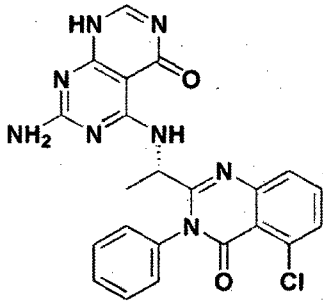
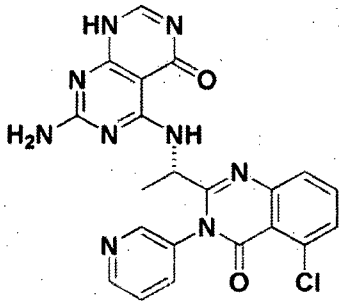
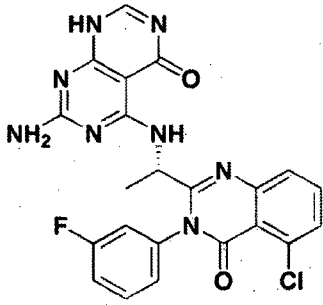
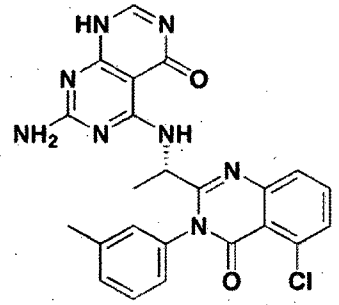
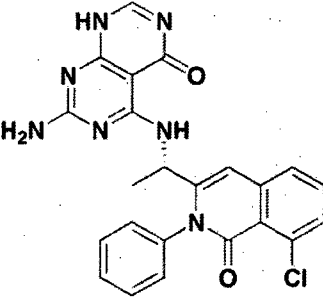
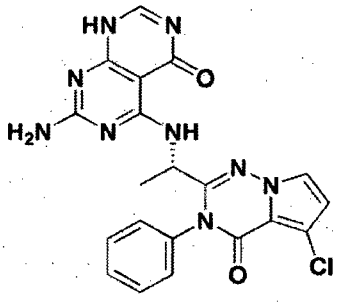
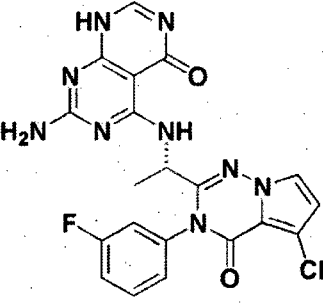
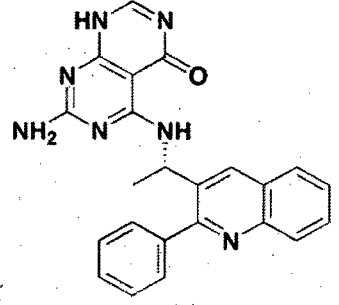
【표 2】

실시예	구조식	실시예	구조식
49		50	

51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

61		62	
63		64	
65		66	
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	

<실 험 예

1>

포스파티딜이노시톨

3-키나아제

알파(Phosphatidylinositol 3 kinase alpha, PI3K α)에 대한 억제 활성 검증

본 발명에 따른 실시예 1 내지 98의 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 알파(Phosphatidylinositol 3 kinase alpha, PI3K α)에 대한 억제 활성 검증 실험을 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다. 모든 화합물은 ATP = 10 μ M, 샘플 농도 = 100 nM에서 효소(enzyme, PI3K α)의 저해를 측정하였다.

단계 1: 인간유방암세포(MDA-MB-453 cell)를 10%

우태아혈청(fetal bovine serum; Hyclon, 미국)이 포함된 DMEM배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium, Hyclon, SH30243.01)를 이용하여, 12웰 플레이트에 웰당 1,000,000개 세포가 들어가도록 분주한다. 24시간동안 37°C CO₂ 인큐베이터에서 안정화를 준 다음, 화합물을 1시간 30분 처리한다. 이후, PI3K알파의 세포내 활성을 증가시킬 수 있는 EGF(Epidermal Growth Factor)(10 μ g/mL; R&D, 2150-C5)이 10 ng/mL이 되도록 처리한다. 5분 배양 후, 배지를 모두 버리고 차가운 PBS(인산완충용액, gibco, 14190-250)로 세포를 씻어준 후 파이펫을 이용하여 PBS를 완전히 제거한다. 이후, 하기 단계 2로 표시되는 웨스턴블랏 분석을 통해, 세포내 PI3K알파의 활성 정도를 평가한다.

단계 2: 웨스턴블랏 분석

자극이 주어진 세포를 1.5mL 튜브에 옮겨 3000 rpm에 1분 동안 원심분리하고, RIPA 버퍼(Radioimmunoprecipitation assay buffer)(50 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 1 mM PMSF, pH 8.0; ELPIS, 한국)를 100 μ L 넣고 4°C 냉장고에 12시간동안 보관한다. 이후, 4°C에서 14000 rpm, 20분 동안 원심분리하여 상층액은 새로운 1.5mL 튜브에 옮긴다. BCA(Bicinchoninic acid)법으로 단백질을 정량하고 계산하여 샘플을 준비한다. 샘플 버퍼(ELPIS, EBA-1052)는 5X 사용, 단백질은 10 μ g사용, 나머지는 1X 샘플버퍼를 사용하여 총량은 20 μ L가 되도록 한다. 5분 동안 100°C에서 끓이고 기화된 수증기는 냉장고에서 응결시켰다. 기벽에 묻은 액체는 몇 초 동안 원심분리하여 다운시켰다. 이후, 시료는 10% SDS(Sodium Dodecyl Sulfate)acrylamide gel에서 분리되도록 하고, 이후, 분리된 단백질은 PVDF(poly-vinyl difluoride) membrane(Millipore, ipvh00010)으로 옮겨지도록 하고, 이후, pAkt(phospho protein kinase B) 항체(Ser473 또는 Thr308; Cell signaling, 9271s 또는 13038s)로 12시간 동안 4°C에서 반응시킨다. TBST(Tris-Buffered Saline with Tween 20)(10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.1% Tween-20)로 5분씩 3번 씻어주고, 2차 항체로 토끼항체(santacruz, sc-2004)를 분주하여 2시간 동안 실온에서 반응한다. TBST로 10분씩 3번 씻어주고 ECL(enhanced chemiluminescence)(thermo, NCI34095KR)을 뿌리고 LAS-

3000을 이용하여 밴드를 확인한다.

<실험예 2> 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 베타(Phosphatidylinositol 3 kinase beta, PI3K β)에 대한 억제 활성 검증

본 발명에 따른 실시예 1 내지 98의 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 γ (Phosphatidylinositol 3 kinase gamma, PI3K γ)에 대한 억제 활성 검증 실험을 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다. 모든 화합물은 ATP = 10 μ M, 샘플 농도 = 100 nM에서 효소(enzyme, PI3K γ)의 저해를 측정하였다.

인간전립선암세포(PC3 cell)를 10% 우태아혈청(fetal bovine serum; Hyclon, 미국)이 포함된 DMEM배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium, Hyclon, SH30243.01)를 이용하여, 12웰 플레이트에 웰당 1,000,000개 세포가 들어가도록 분주한다. 24시간동안 37°C CO₂ 인큐베이터에서 안정화를 준 다음, 화합물을 1시간 30분 처리한다. 이후, PI3K베타의 세포내 활성을 증가시킬 수 있는 LPA(lysophosphatidic acid)(10 μ g/mL; R&D, 2150-C5)이 10 ng/mL이 되도록 처리한다. 5분 배양 후, 배지를 모두 버리고 차가운 PBS(인산완충용액, gibco, 14190-250)로 세포를 씻어준 후 파이프트를 이용하여 PBS를 완전히 제거한다. 이후, 상기 실험예 1의 단계 2(웨스턴블랏 분석)를 통해, 세포내 PI3K베타의 활성 정도를 평가한다.

<실험예 3> 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 γ (Phosphatidylinositol 3 kinase gamma, PI3K γ)에 대한 억제 활성 검증

본 발명에 따른 실시예 1 내지 98의 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 γ (Phosphatidylinositol 3 kinase gamma, PI3K γ)에 대한 억제 활성 검증 실험을 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다. 모든 화합물은 ATP = 10 μ M, 샘플 농도 = 100 nM에서 효소(enzyme, PI3K γ)의 저해를 측정하였다.

대식세포(RAW264.7 cell)를 10% 우태아혈청(fetal bovine serum; Hyclon, 미국)이 포함된 DMEM배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium, Hyclon, SH30243.01)를 이용하여, 12웰 플레이트에 웰당 1,000,000개 세포가 들어가도록 분주한다. 24시간동안 37°C CO₂ 인큐베이터에서 안정화를 준 다음, 화합물을 1시간 30분 처리한다. 이후, PI3K γ 의 세포내 활성을 증가시킬 수 있는 C5a(Complement component 5a)(10 μ g/mL; R&D, 2150-C5)이 10 ng/mL이 되도록 처리한다. 5분 배양 후, 배지를 모두 버리고 차가운 PBS(인산완충용액, gibco, 14190-250)로 세포를 씻어준 후 파이프트를 이용하여 PBS를 완전히 제거한다. 이후, 상기 실험예 1의 단계 2(웨스턴블랏 분석)를

통해, 세포내 PI3K γ 의 활성 정도를 평가한다.

<실험예 4> 포스파티딜이노시톨 3-키나아제

5 델타(Phosphatidylinositol 3 kinase delta, PI3K δ)에 대한 억제 활성 검증

본 발명에 따른 실시예 1 내지 98의 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 델타(Phosphatidylinositol 3 kinase delta, PI3K δ)에 대한 억제 활성 검증 실험을 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

10 모든 화합물은 ATP = 10 μ M, 샘플 농도 = 100 nM에서 효소(enzyme, PI3K δ)의 저해를 측정하였다.

15 라지 세포(Raji cell)를 10% 우태아혈청(fetal bovine serum; Hyclon, 미국)이 포함된 RPMI1640 배지(Hyclon, SH30027.02)를 이용하여, 12웰 플레이트에 웰당 1,000,000개 세포가 들어가도록 분주한다. 24시간동안 37°C CO₂ 인큐베이터에서 안정화를 준 다음, 화합물을 1시간 30분 처리한다. 이후, PI3K델타의 세포내 활성을 증가시킬 수 있는 IgM(면역글로불린 M, immunoglobulin M, Southern Biotech, 미국)을 0.25 μ g/mL이 되도록 처리한다. 30분 배양 후,

20 배지를 모두 버리고 차가운 PBS(인산완충용액, gibco, 14190-250)로 세포를 씻어준 후 파이펫을 이용하여 PBS를 완전히 제거한다. 이후, 상기 실험예 1의 단계 2(웨스턴블랏 분석)를 통해, 세포내 PI3K 델타의 활성 정도를 평가한다.

25 실시예 1 내지 98의 상기 실험예 1 내지 4에서 얻은 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 알파, 베타, γ 및 델타(PI3K α , β , γ 및 δ)에 대한 억제 활성 검증 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

【표 3】

실시예	PI3 Kinase (p110 α /p85 α)(h)	PI3 Kinase (p110 β /p86 α)(h)	PI3 Kinase (p120 γ)(h)	PI3 Kinase (p110 δ /p85 α)(h)
1	+	++	++	+++
2	+	+	++	+++
3	+	+	++	+++
4	+	+	++	+++
5	+	++	++	+++
6	+	+	++	+++
7	+	+	+	+++
7-1	+	+	+	++
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			++	++
39-1			+++	++
40	+	+	++	+++
41			++	++
42			++	++
43			+	+
44			++	+++
45			++	++
46			++	+++
47			++	++
48			+++	+++

49			++	+++
50			++	+++
51			++	+++
52			+++	+++
53			++	++
54			++	++
55			++	++
56			+	+
57			++	+
58			+	+
59			+	+
60	+	+	++	++
61	+	+	+	+
62	+	+	+	+
63	+	+	+	+
64			+	+
65			+	+
66			+	++
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	+	++	++	+++

(상기 표 3에서,

+ 는 500 nM 초과이고;

++ 는 10 nM 초과 500 nM 이하이고;

+++ 는 10 nM 이하인 것을 나타낸다).

상기 표 3에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 PI3K α , β , γ 및 δ 에 대한 억제 활성을 검증한 결과, 본 발명의 실시예 화합물이 PI3 키나아제 α , β , γ 또는 δ 에 대해 우수하게 억제 활성을 나타내며, 특히, PI3 키나아제 γ 또는 δ 에 대해 매우 낮은 값에서 억제 활성을 나타내는 것을 확인하였다.

따라서, 본 발명에 따른 화합물은 PI3 키나아제 억제제로 작용함으로써 혈액암, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 대장암, 간암, 위암, 췌장암, 결장암, 복막 전이암, 피부암, 방광암, 전립선암, 폐암, 골육종, 섬유성 종양, 뇌종양 등과 같은 암, 류머티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 갑상선 기능 항진증, 근무력증, 크론병, 강직성 척추염, 건선, 자가면역성 악성빈혈, 쇼그렌 증후군 등과 같은 자가면역 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 비염, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐형 사르코이드증, 흉막염, 폐포염, 혈관염, 기종, 폐렴, 기관지 확장증 등과 같은 호흡기 질환 등의 PI3 키나아제 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 상기 반응식 1 내지 3으로 나타내는 제조방법은, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 중간체 중 하나인 화학식 11, 20 및 23으로 표시되는 화합물을 용이하게 제조할 수 있는 신규한 제조방법일 뿐만 아니라, 중간체인 화학식 11, 20 및 23으로 표시되는 화합물로부터 이의 치환기와 반응할 수 있는 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 다양하게 제조할 수 있는 제조방법으로서 유용하게 사용할 수 있다.

<제제예 1> 산제의 제조

화학식 1로 표시되는 화합물	2g
-----------------	----

유당	1g
----	----

5 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

<제제예 2> 정제의 제조

화학식 1로 표시되는 화합물	100 mg
-----------------	--------

옥수수전분	100 mg
-------	--------

10 유당	100 mg
------------	--------

스테아린산 마그네슘	2 mg
------------	------

상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서
타정하여 정제를 제조하였다.

<제제예 3> 캡슐제의 제조

화학식 1로 표시되는 화합물	100 mg
-----------------	--------

옥수수전분	100 mg
-------	--------

유당	100 mg
----	--------

스테아린산 마그네슘	2 mg
------------	------

20 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서
젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

<제제예 4> 주사제의 제조

화학식 1로 표시되는 화합물	100 mg
-----------------	--------

25 만니톨	180 mg
-------------	--------

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	26 mg
---	-------

증류수	2974 mg
-----	---------

통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된
함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.

<제제예 5> 건강식품의 제조

화학식 1로 표시되는 화합물	500ng
-----------------	-------

비타민 혼합물	적량
---------	----

비타민 A 아세테이트	70mg
-------------	------

35 비타민 E	1.0mg
---------------	-------

비타민	0.13mg
-----	--------

비타민 B2	0.15mg
--------	--------

비타민 B6	0.5mg
--------	-------

비타민 B12	0.2mg
---------	-------

40 비타민 C	10mg
---------------	------

비오틴	10mg
-----	------

니코틴산아미드	1.7mg
---------	-------

	엽산	50mg
	판토텐산 칼슘	0.5mg
	무기질 혼합물	적량
	황산제1철	1.75mg
5	산화아연	0.82mg
	탄산마그네슘	25.3mg
	제1인산칼륨	15mg
	제2인산칼슘	55mg
	구연산칼륨	90mg
10	탄산칼슘	100mg
	염화마그네슘	24.8mg

상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

【산업상 이용가능성】

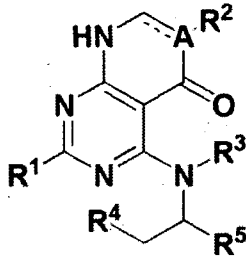
본 발명에 따른 헥테로아릴 유도체는 PI3 키나아제에 대하여 선택적으로 억제하므로 혈액암, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 대장암, 간암, 위암, 췌장암, 결장암, 복막 전이암, 피부암, 방광암, 전립선암, 폐암, 골육종, 섬유성 종양, 뇌종양 등과 같은 암, 류머티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 갑상선 기능 항진증, 근무력증, 크론병, 강직성 척추염, 건선, 자가면역성 악성빈혈, 쇼그렌 증후군 등과 같은 자가면역 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 비염, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐형 사르코이드증, 흉막염, 폐포염, 혈관염, 기종, 폐렴, 기관지 확장증 등과 같은 호흡기 질환 등의 PI3 키나아제 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는
이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

-----는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고;

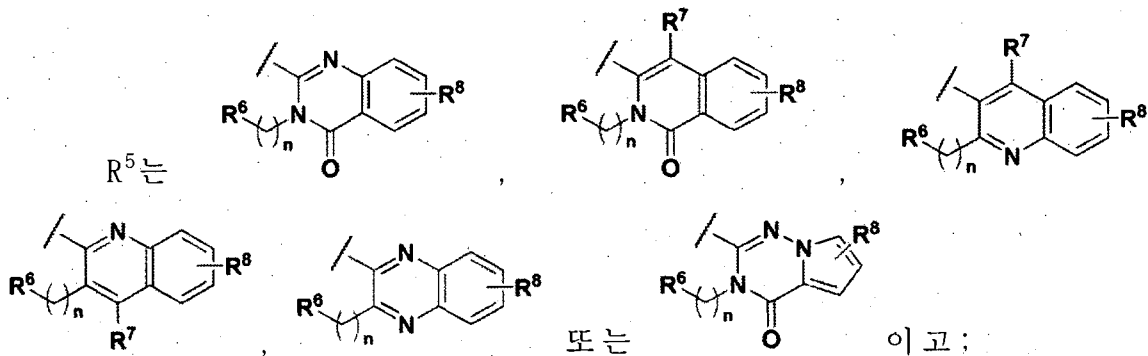
A는 탄소(C) 또는 질소(N)이고;

R¹는 수소, -NH₂ 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬티오이고;

R²는 수소, -CN, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C₃₋₇의 사이클로알킬 또는 할로겐이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 또는

R³ 및 R⁴는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 N의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및



여기서, n은 0 내지 3의 정수이고,

상기 R⁶은 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로겐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬설폰일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, -OH, 비치환

또는 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬설폰닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬티오 또는 -NR⁹R¹⁰이고, 여기서, 상기 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 디C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬아미노 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴 및 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 할로젠 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있다).

【청구항 2】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

-----는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고;

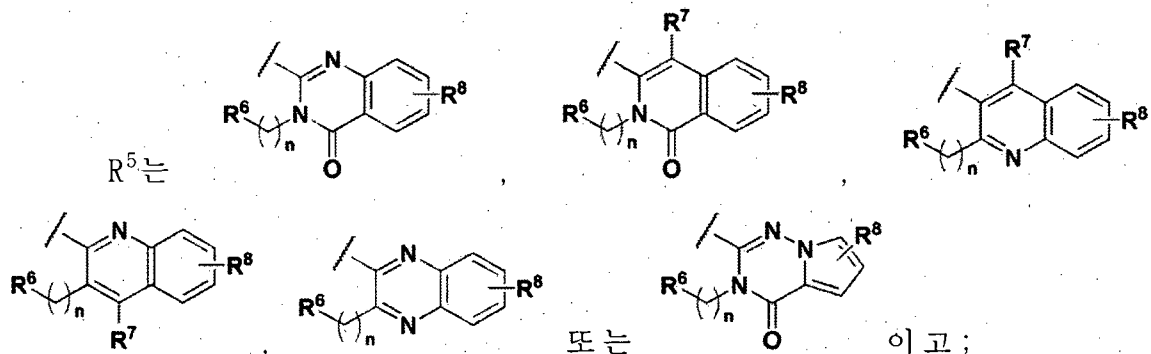
A는 탄소(C) 또는 질소(N)이고;

R¹는 수소, -NH₂ 또는 메틸티오이고;

R²는 수소, -CN, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C₃₋₅의 사이클로알킬 또는 할로젠이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 또는

R³ 및 R⁴는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 N의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및



여기서, n은 0 또는 1이고,

상기 R^6 은 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로젠 및 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

R^7 은 수소, 할로젠, 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 7 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로젠 및 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

R^8 은 수소, 할로젠, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 3】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

----는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고;

A는 탄소(C) 또는 질소(N)이고;

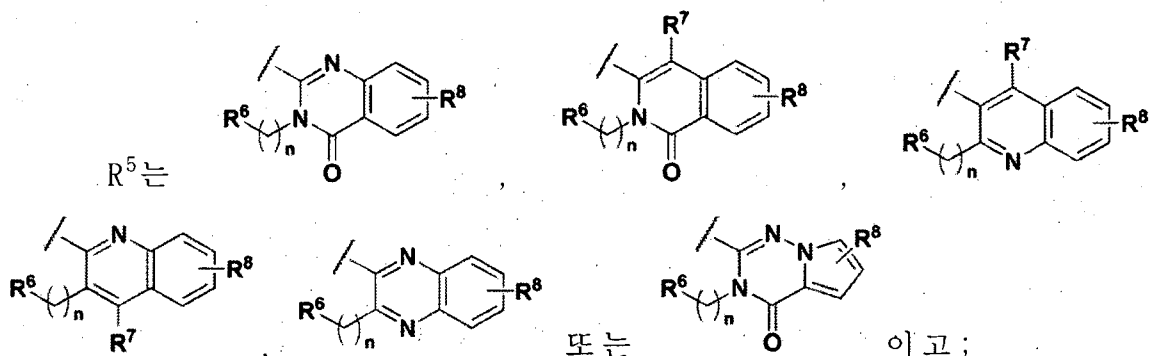
R^1 은 수소 또는 $-NH_2$ 이고;

R^2 은 수소, $-CN$, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{3-5} 의 사이클로알킬 또는 할로젠이고;

R^3 은 수소이고;

R^4 은 수소 또는 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 또는

R^3 및 R^4 은 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 N의 헤테로원자를 하나 포함하는 5 내지 7 원자의 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및



상기 R^6 은 비치환 또는 치환된 페닐 또는 피리디닐이고,

상기 치환된 페닐 및 피리디닐은 독립적으로 할로젠 및 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고; 및

R⁷은 수소, 할로젠, 페닐, N의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 7 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로젠 및 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

R⁸은 수소, 할로젠 또는 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 4】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

----는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고;

A는 탄소(C) 또는 질소(N)이고;

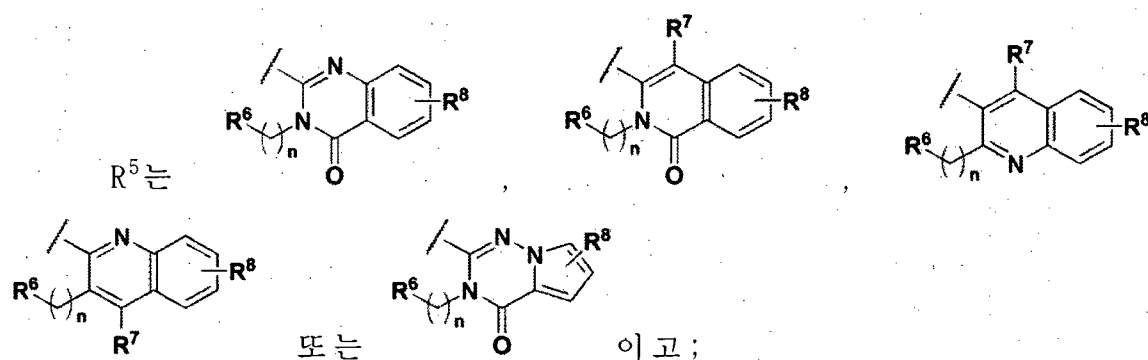
R¹은 수소 또는 -NH₂이고;

R²은 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 사이클로프로필 또는 사이클로펜틸이고;

R³은 수소이고;

R⁴은 수소 또는 메틸이고; 또는

R³ 및 R⁴은 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 피롤리딘을 형성할 수 있고; 및



여기서, n은 0 또는 1이고,

상기 R⁶은 비치환 또는 치환된 페닐 또는 피리디닐이고, 상기 치환된 페닐 및 피리디닐은 독립적으로 -F, -Cl 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고;

R⁷은 수소, -F, -Cl 또는 피리디닐이고; 및

R⁸은 수소, -F 또는 -Cl인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의

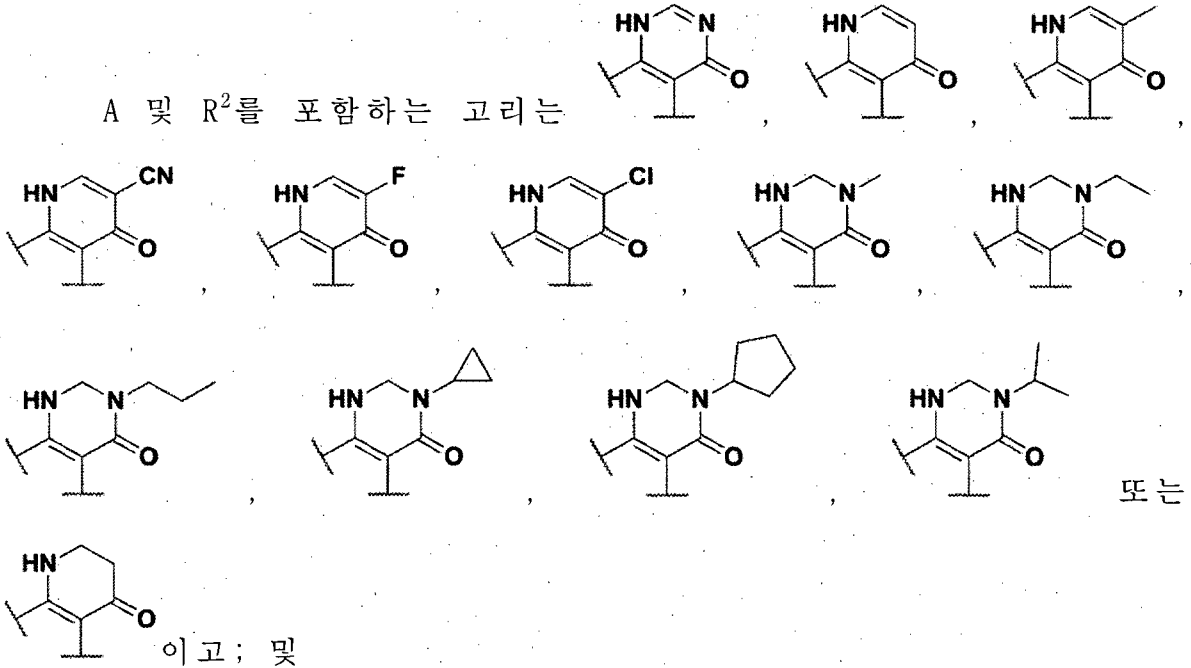
광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 5】

제1항에 있어서,
상기 화학식 1에서,

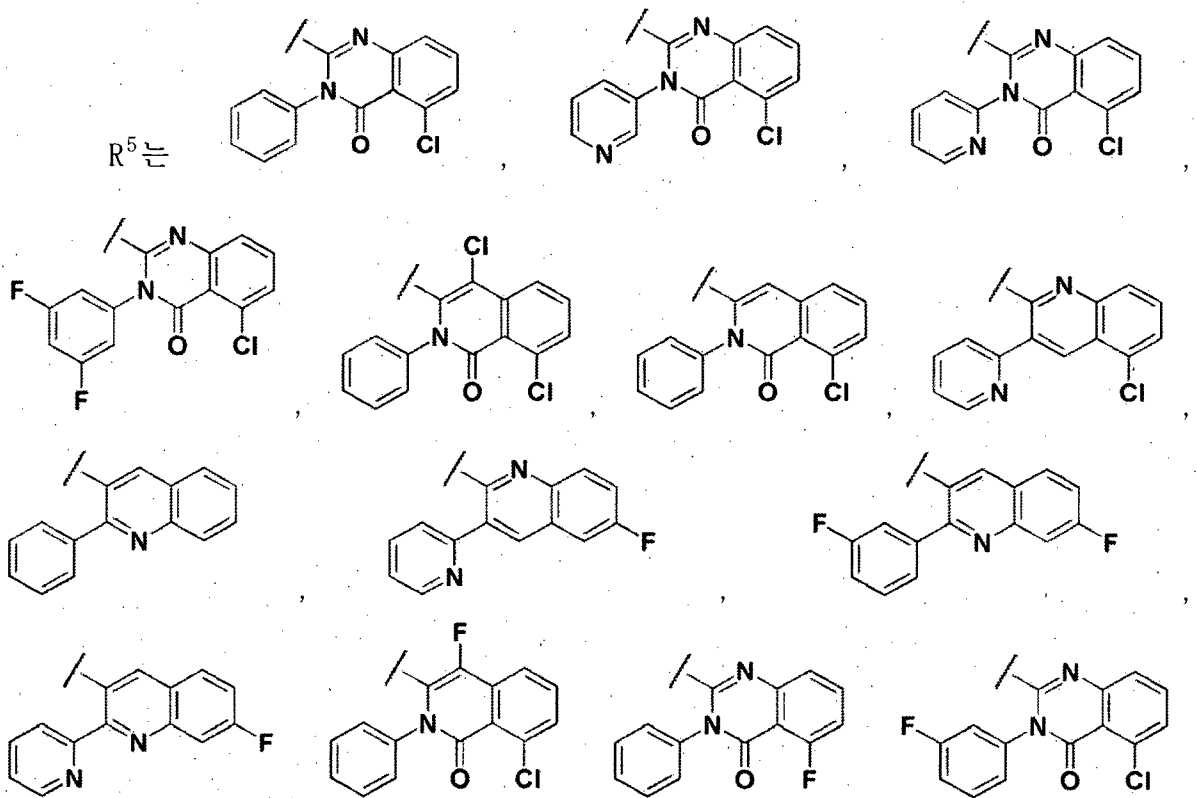
5

A 및 R²를 포함하는 고리는

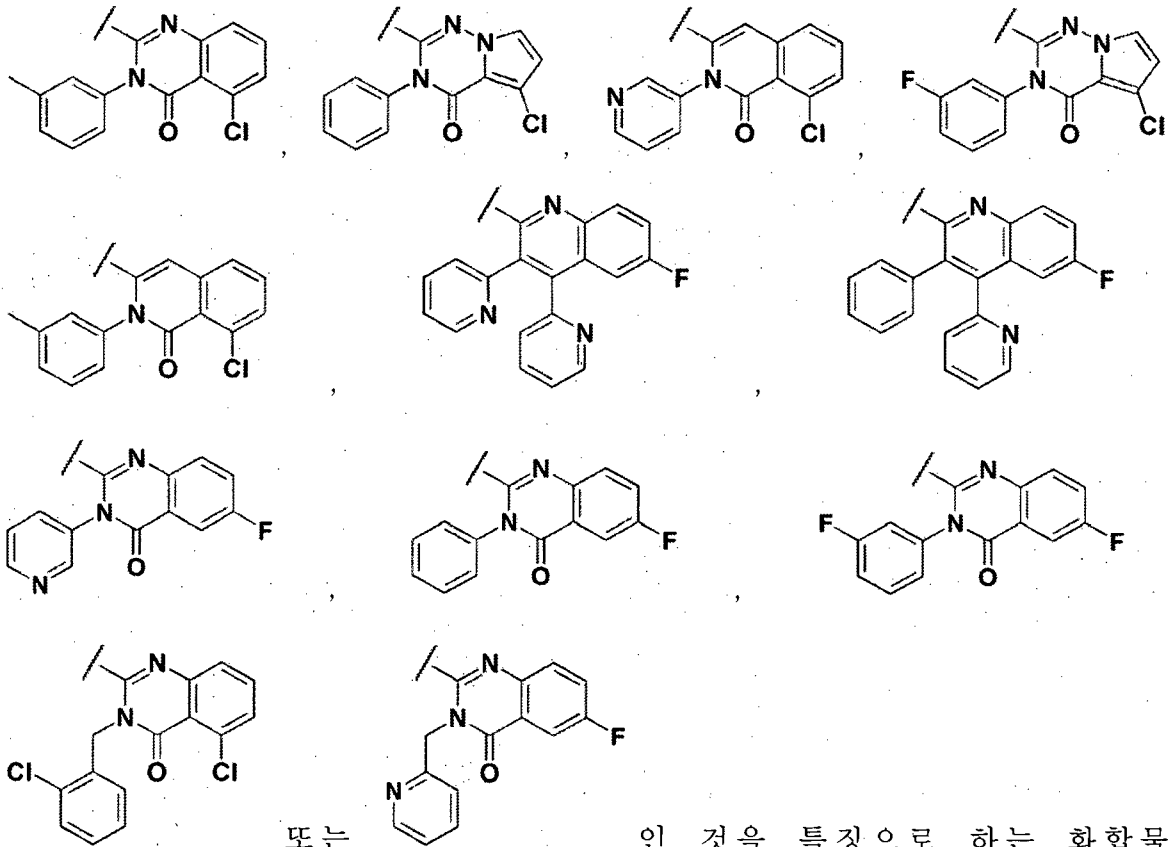


10

R⁵는



217



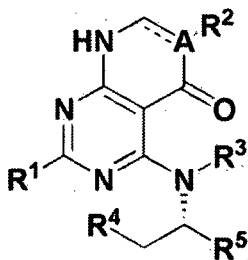
5 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 6】

제1항에 있어서,

10 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1A로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1A]



(상기 화학식 1A에서,

15 --- , A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

【청구항 7】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- 5 <1> 4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <2> 4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- 10 <3> 4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <4> 4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- 15 <5> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <6> 4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- 20 <7> 4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <8> 4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <9> 4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- 25 <10> 4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <11> 4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- 30 <12> 4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <13> 4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <14> 4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- 40 <15> 2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

- <16> 2-아미노-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <17> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <18> 2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <19> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-5-옥소-5,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴;
- <20> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <21> 4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <22> 6-클로로-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <23> 6-클로로-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <24> 6-클로로-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <25> 2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <26> 4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <27> 4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <28> 4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <29> 4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <30> 4-((1-(6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <31> 4-((1-(5-클로로-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;
- <32> 4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-3,4-

디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<33> 4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<34> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

5 다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<35> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

10 <36> 5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<37> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

15 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<38> 5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<39> 3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-

20 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<40> 5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<41> 5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

25 다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<42> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-

d]피리미딘-4(1H)-온;

30 <43> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<44> 5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

35 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<45> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<46> 5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

40 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<47> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<48> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

5. 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<49> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<50> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-

10 3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<51> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

15 <52> 7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<53> 7-아미노-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

20 <54> 7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<55> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

25 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<56> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<57> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

30 다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<58> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

35 <59> 7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<60> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-메틸-2,3-

40 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<61> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<62> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

5 <63> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<64> 5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-2,3-

10 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<65> 5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<66> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

15 다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-

4(1H)-온;

<67> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-

4(1H)-온;

20 <68> 5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-

4(1H)-온;

<69> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-

25 4(1H)-온;

<70> 5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-

d]피리미딘-4(1H)-온;

<71> 5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

30 다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-

일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<72> 5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-

d]피리미딘-4(1H)-온;

<73> 5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

35 다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-

4(1H)-온;

<74> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<75> 5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-(피리딘-3-일)-1,2-

40 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-

d]피리미딘-4(1H)-온;

<76> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<77> 5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-

5 4(1H)-온;

<78> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<79> 5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<80> 5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<81> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<81> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<83> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<84> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<85> 7-아미노-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<86> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<87> 7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<88> 7-아미노-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<89> 7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<90> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-

4(1H)-온;

<91> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

5 <92> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<93> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

10 <94> 7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<95> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<96> 7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

20 <97> 4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온; 및

<98> 4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온.

【청구항 8】

제1항에 있어서,

30 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

<1> (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

35 <2> (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<3> (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

40 <4> (S)-4-((1-(5-클로로-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-

5(8H)-온;

<5>

(S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<6>

(S)-4-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<7>

(S)-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<8>

(S)-4-((1-(7-플루오로-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<9>

(S)-4-(1-(7-플루오로-2-(피리딘-2-일)퀴놀린-3-일)에틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<10>

(S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-

5(8H)-온;

<11>

(S)-4-((1-(8-클로로-4-플루오로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-

5(8H)-온;

<12>

(S)-4-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-

5(8H)-온;

<13>

(S)-4-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-

5(8H)-온;

<14>

(S)-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-

d]피리미딘-5(8H)-온;

<15>

(S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-

5(8H)-온;

<16>

(S)-2-아미노-4-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리도[2,3-

d]피리미딘-5(8H)-온;

<17>

(S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-

d]피리미딘-5(8H)-온;

<18>

(S)-2-아미노-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-메틸피리도[2,3-

d]피리미딘-5(8H)-온;

<19>

(S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-5-옥소-5,8-

다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보나이트릴;

<20> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<21> (S)-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-6-플루오로피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<22> (S)-6-클로로-4-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<23> (S)-6-클로로-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<24> (S)-6-클로로-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<25> (S)-2-아미노-4-((1-(6-플루오로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<26> (S)-4-((1-(6-플루오로-3,4-디(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<27> (S)-4-((1-(6-플루오로-3-페닐-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<28> (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<29> (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<30> (S)-4-((1-(6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<31> (S)-4-((1-(5-클로로-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<32> (S)-4-((1-(6-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<33> (S)-4-((1-(5-클로로-3-(피리딘-2-일)퀴놀린-2-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

<34> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<35> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<36> (S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<37> (S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

5 <38> (S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<39> (S)-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

10 <40> (S)-5-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<41> (S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

15 <42> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

20 <43> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<44> (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

25 <45> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<46> (S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

30 <47> (S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

35 <48> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<49> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

40 <50> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<51> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<52> (S)-7-아미노-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-3-메틸-2,3-

5 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<53> (S)-7-아미노-3-메틸-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-

일)에틸)아미노)-2,3-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<54> (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)-3-메틸-2,3-

10 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<55> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<56> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-

15 3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<57> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-

3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

20 <58> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<59> (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-2,3-

25 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<60> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-메틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<61> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

30 다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<62> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

35 <63> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-사이클로펜틸-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<64> (S)-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)-3-아이소프로필-2,3-

40 다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<65> (S)-5-(1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-

다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필아미노)-3-아이소프로필-2,3-

다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<66>

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

5

<67>

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<68>

(S)-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

10

<69>

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<70>

15

(S)-5-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<71>

(S)-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

20

<72>

(S)-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<73>

(S)-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

25

<74>

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<75>

30

(S)-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-(피리딘-3-일)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<76>

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<77>

35

(S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<78>

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

40

<79>

(S)-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<80> (S)-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<81> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<81> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<83> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<84> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<85> (S)-7-아미노-5-(1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<86> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<87> (S)-7-아미노-5-((1-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<88> (S)-7-아미노-5-((1-(2-페닐퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<89> (S)-7-아미노-5-((1-(5-플루오로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)프로필)아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<90> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<91> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<92> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<93> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-(m-톨릴)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<94> (S)-7-아미노-5-(2-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-

다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<95> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

<96> (S)-7-아미노-5-(2-(5-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-1-일)피리미도[4,5-d]피리미딘-4(1H)-온;

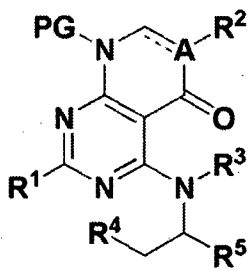
<97> (S)-4-((1-(8-클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온; 및

<98> (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-5(6H)-온.

【청구항 9】

하기 화학식 1B로 표시되는 중간체 화합물 또는 이의 광학 이성질체:

[화학식 1B]



(상기 화학식 1B에서,

....., A, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고; 및

PG는 t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐(Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종의 아민 보호기이다).

【청구항 10】

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 2A로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 4로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을

제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조된 화학식 5로 표시되는 화합물과 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

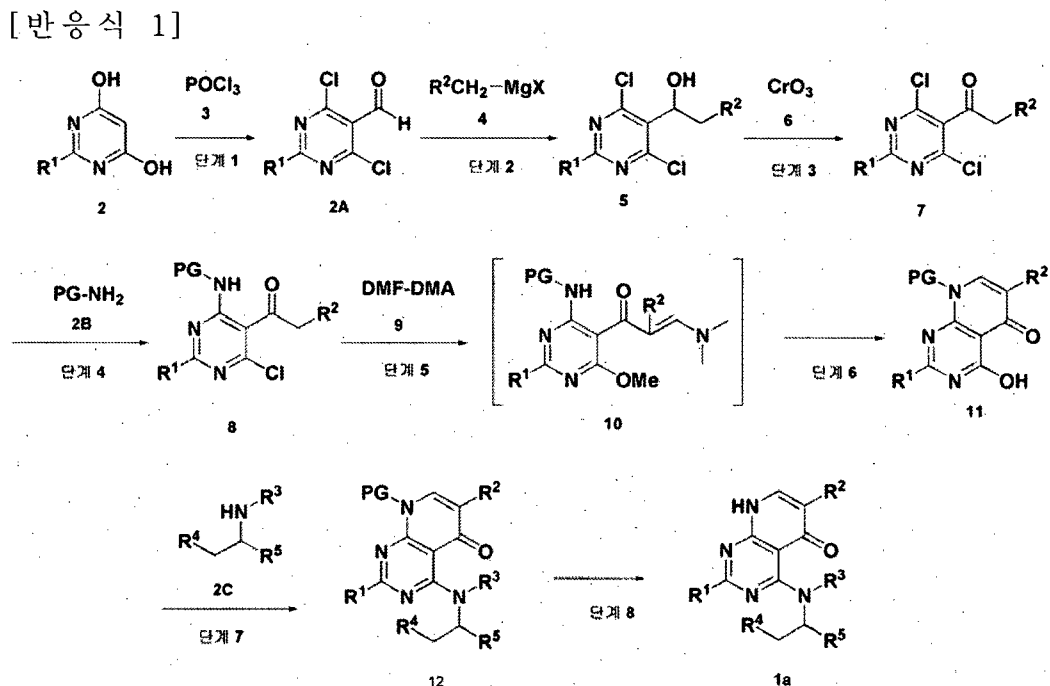
5 상기 단계 3에서 제조된 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 2B로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 제조된 화학식 8로 표시되는 화합물과 화학식 9로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5); 및

10 상기 단계 5에서 제조된 화학식 10으로 표시되는 화합물을 산 조건 하에 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 6);

15 상기 단계 6에서 제조된 화학식 11로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 7);

상기 단계 7에서 제조된 화학식 12로 표시되는 화합물을 아민 보호기를 산 조건 하에 제거하여 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 8);를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:



(상기 반응식 1에서,

PG는 아민 보호기(Protecting group)이고;

25 화학식 1a로 표시되는 화합물은 제1항의 화학식 1에서, $\equiv$ 가 이중결합이고, A가 탄소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 제1항에서 정의한 바와 같다).

【청구항 11】

하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 14로 표시되는 화합물을
반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 15로 표시되는 화합물과 화학식
16으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 17로 표시되는 화합물을
제조하는 단계(단계 2);

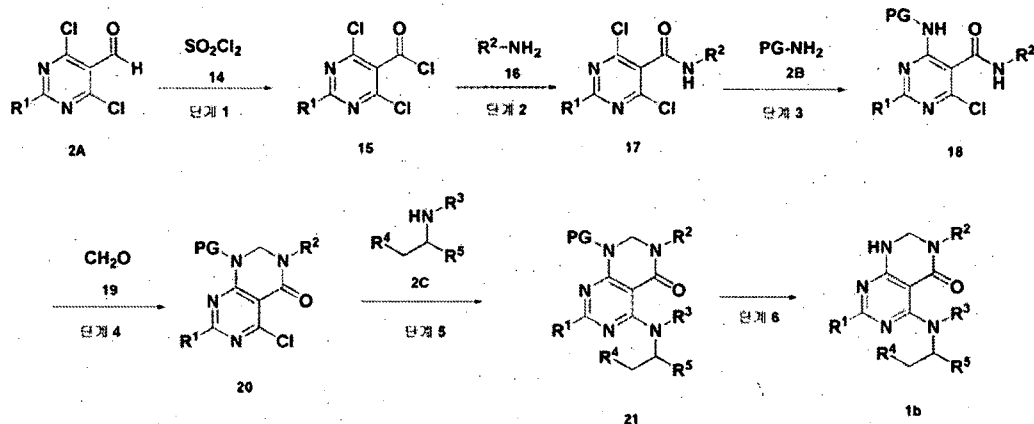
상기 단계 2에서 제조된 화학식 17로 표시되는 화합물과 화학식
2B로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 18로
표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 제조된 화학식 18로 표시되는 화합물과 화학식
19로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 20으로 표시되는 화합물을
제조하는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 제조된 화학식 20으로 표시되는 화합물과
화학식 2C로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 21로
표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5); 및

상기 단계 5에서 제조된 화학식 21로 표시되는 화합물의 아민
보호기를 산 조건 하에 제거하여 화학식 1b로 표시되는 화합물을
제조하는 단계(단계 6);를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는
화합물의 제조방법;

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서,

PG는 아민 보호기(Protecting group)이고;

화학식 1b로 표시되는 화합물은 제1항의 화학식 1에서, --- 가
단일결합이고, A가 질소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및
 R^5 는 제1항에서 정의한 바와 같다).

【청구항 12】

하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이,

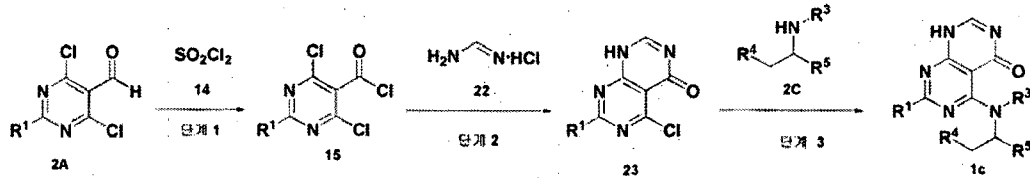
화학식 2A로 표시되는 화합물과 화학식 14로 표시되는 화합물을

반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 15로 표시되는 화합물과 화학식 22로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 23으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

5 상기 단계 2에서 제조된 화학식 23으로 표시되는 화합물과 화학식 2C로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 3]



(상기 반응식 3에서,

화학식 1c로 표시되는 화합물은 제1항의 화학식 1에서, --- 가 이중결합이고, A가 질소인 화학식 1의 유도체이며, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 제1항에서 정의한 바와 같다).

【청구항 13】

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 14】

제13항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 PI3K α , PI3K β , PI3K δ 및 PI3K γ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 PI3 키나아제에 대하여 선택적으로 억제하는 것을 특징으로 하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 15】

제13항에 있어서,

상기 PI3 키나아제 관련 질환은 암, 자가면역 질환 및 호흡기 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 16】

제15항에 있어서,

상기 암은 혈액암, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 대장암, 간암, 위암, 췌장암, 결장암, 복막 전이암, 피부암, 방광암, 전립선암,

갑상선암, 폐암, 골육종, 섬유성 종양 및 뇌종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

5 【청구항 17】

제15항에 있어서,

상기 자가면역 질환은 류머티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 갑상선 기능 항진증, 근무력증, 크론병, 강직성 척추염, 건선, 자가면역성 악성빈혈 및 쇼그렌 증후군으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

15 【청구항 18】

제15항에 있어서,

상기 호흡기 질환은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 비염, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐형 사르코이드증, 흉막염, 폐포염, 혈관염, 기종, 폐렴 및 기관지 확장증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

20 【청구항 19】

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PI3 키나아제 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

25 【청구항 20】

제19항에 있어서,

상기 PI3 키나아제 관련 질환은 암, 자가면역 질환 및 호흡기 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/005798**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C07D 403/12(2006.01)i, C07D 471/04(2006.01)i, C07D 487/04(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, A61K 31/506(2006.01)i, A23L 1/30(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 403/12; A61K 31/4375; A01N 43/90; A61K 31/4985; C07D 471/04; A61K 31/519; C07D 487/04; A61K 31/506; A23L 1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN(Registry, CAplus), Google & Keywords: heteroaryl, pyrido-pyrimidinone, optical isomer, P13 kinase, cancer, autoimmune disease, respiratory disease

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014-015675 A1 (HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED) 30 January 2014 See abstract; claim 1; and pages 1, 2, 3, 5, 15, 16, 70, 71.	1-8,13-20
A		9-12
A	WO 2009-099801 A1 (IRM LLC.) 13 August 2009 See abstract; claim 1; and table 1.	1-20
A	WO 2011-053861 A1 (GENOSCO et al.) 05 May 2011 See abstract; and claim 1.	1-20
A	WO 2014-167347 A1 (ALMAC DISCOVERY LIMITED) 16 October 2014 See abstract; claim 1; and page 1.	1-20
A	CN 104151311 A (HUAZHONG NORMAL UNIVERSITY) 19 November 2014 See abstract; and claim 1.	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 SEPTEMBER 2016 (09.09.2016)

Date of mailing of the international search report

12 SEPTEMBER 2016 (12.09.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/005798

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2014-015675 A1	30/01/2014	AU 2013-295906 B2	17/09/2015
		CA 2880251 A1	30/01/2014
		CN 104640862 A	20/05/2015
		EA 201590281 A1	30/07/2015
		EP 2877472 A1	03/06/2015
		EP 2877472 A4	06/01/2016
		IN 827DEN2015 A	12/06/2015
		JP 2015-526421 A	10/09/2015
		KR 10-2015-0036738 A	07/04/2015
		MX 2015001207 A	28/09/2015
		TW 201404779 A	01/02/2014
		US 2015-0291593 A1	15/10/2015
		US 2015-0307520 A1	29/10/2015
		WO 2014-015523 A1	30/01/2014
		WO 2014-015830 A1	30/01/2014
WO 2009-099801 A1	13/08/2009	AR 070521 A1	14/04/2010
		AR 070522 A1	14/04/2010
		AU 2009-209304 A1	06/08/2009
		AU 2009-209304 B2	12/04/2012
		AU 2009-210517 A1	13/08/2009
		AU 2009-210517 B2	24/05/2012
		BR P10906973 A2	14/07/2015
		CA 2711937 A1	13/08/2009
		CA 2713807 A1	06/08/2009
		CN 101983198 A	02/03/2011
		CN 101990539 A	23/03/2011
		EA 201001236 A1	28/02/2011
		EA 201001238 A1	29/04/2011
		EP 2238137 A1	13/10/2010
		EP 2250169 A1	17/11/2010
		JP 2011-510990 A	07/04/2011
		JP 2011-511779 A	14/04/2011
		KR 10-2010-0110888 A	13/10/2010
		KR 10-2010-0118989 A	08/11/2010
		MX 2010008418 A	23/08/2010
		MX 2010008421 A	14/01/2011
		PA 8814301 A1	26/05/2010
		PA 8814401 A1	26/05/2010
		PE 14082009 A1	19/10/2009
		PE 15622009 A1	03/11/2009
		TW 200938542 A	16/09/2009
		TW 200942537 A	16/10/2009
		US 2011-0003790 A1	06/01/2011
		US 2011-0003798 A1	06/01/2011
		US 8354526 B2	15/01/2013
		US 8546370 B2	01/10/2013
		UY 31623 A1	31/08/2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/005798

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2011-053861 A1	05/05/2011	UY 31624 A1	31/08/2009
		WO 2009-097287 A1	06/08/2009
		WO 2009-097287 A8	14/01/2010
		WO 2009-097287 A8	12/08/2010
		WO 2009-097287 A9	01/10/2009
WO 2011-053861 A1	05/05/2011	AU 2010-313240 A1	19/04/2012
		CA 2779105 A1	05/05/2011
		CN 102695416 A	26/09/2012
		EA 201290237 A1	30/04/2013
		EP 2493313 A1	05/09/2012
		EP 2493313 A4	15/05/2013
		JP 2013-509438 A	14/03/2013
		KR 10-2012-0140643 A	31/12/2012
		MX 2012004846 A	05/10/2012
		NZ 599040 A	28/11/2014
		NZ 630860 A	31/03/2016
		SG 10201407012 A	27/11/2014
		US 2011-0269739 A1	03/11/2011
		US 8404677 B2	26/03/2013
		WO 2011-053861 A8	27/10/2011
		ZA 201203842 B	30/01/2013
WO 2014-167347 A1	16/10/2014	AU 2014-252828 A1	05/11/2015
		CA 2909365 A1	16/10/2014
		CN 105209463 A	30/12/2015
		EP 2984090 A1	17/02/2016
		JP 2016-516763 A	09/06/2016
		KR 10-2015-0143668 A	23/12/2015
		SG 11201508405 A	27/11/2015
		US 2016-0060258 A1	03/03/2016
CN 104151311 A	19/11/2014	NONE	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 403/12(2006.01)I, C07D 471/04(2006.01)I, C07D 487/04(2006.01)I, A61K 31/519(2006.01)I, A61K 31/506(2006.01)I, A23L 1/30(2006.01)I

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 403/12; A61K 31/4375; A01N 43/90; A61K 31/4985; C07D 471/04; A61K 31/519; C07D 487/04; A61K 31/506; A23L 1/30

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, CAPLUS), Google & 키워드: 헤테로 아릴, 피리도-피리미딘온, 광학이성질체, PI3 키나아제, 암, 자가면역 질환, 호흡기 질환

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2014-015675 A1 (HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED) 2014.01.30 요약; 청구항 1; 및 페이지 1, 2, 3, 5, 15, 16, 70, 71 참조.	1-8, 13-20
A		9-12
A	WO 2009-099801 A1 (IRM LLC) 2009.08.13 요약; 청구항 1; 및 표 1 참조.	1-20
A	WO 2011-053861 A1 (GENOSCO 등) 2011.05.05 요약; 및 청구항 1 참조.	1-20
A	WO 2014-167347 A1 (ALMAC DISCOVERY LIMITED) 2014.10.16 요약; 청구항 1; 및 페이지 1 참조.	1-20
A	CN 104151311 A (HUAZHONG NORMAL UNIVERSITY) 2014.11.19 요약; 및 청구항 1 참조.	1-20

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 09월 09일 (09.09.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 09월 12일 (12.09.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

조한솔

전화번호 +82-42-481-5580



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2014-015675 A1	2014/01/30	AU 2013-295906 A1 AU 2013-295906 B2 CA 2880251 A1 CN 104640862 A EA 201590281 A1 EP 2877472 A1 EP 2877472 A4 IN 827DEN2015 A JP 2015-526421 A KR 10-2015-0036738 A MX 2015001207 A TW 201404779 A US 2015-0291593 A1 US 2015-0307520 A1 WO 2014-015523 A1 WO 2014-015830 A1	2015/02/19 2015/09/17 2014/01/30 2015/05/20 2015/07/30 2015/06/03 2016/01/06 2015/06/12 2015/09/10 2015/04/07 2015/09/28 2014/02/01 2015/10/15 2015/10/29 2014/01/30 2014/01/30
WO 2009-099801 A1	2009/08/13	AR 070521 A1 AR 070522 A1 AU 2009-209304 A1 AU 2009-209304 B2 AU 2009-210517 A1 AU 2009-210517 B2 BR PI0906973 A2 CA 2711937 A1 CA 2713807 A1 CN 101983198 A CN 101990539 A EA 201001236 A1 EA 201001238 A1 EP 2238137 A1 EP 2250169 A1 JP 2011-510990 A JP 2011-511779 A KR 10-2010-0110888 A KR 10-2010-0118989 A MX 2010008418 A MX 2010008421 A PA 8814301 A1 PA 8814401 A1 PE 14082009 A1 PE 15622009 A1 TW 200938542 A TW 200942537 A US 2011-0003790 A1 US 2011-0003798 A1 US 8354526 B2 US 8546370 B2 UY 31623 A1	2010/04/14 2010/04/14 2009/08/06 2012/04/12 2009/08/13 2012/05/24 2015/07/14 2009/08/13 2009/08/06 2011/03/02 2011/03/23 2011/02/28 2011/04/29 2010/10/13 2010/11/17 2011/04/07 2011/04/14 2010/10/13 2010/11/08 2010/08/23 2011/01/14 2010/05/26 2010/05/26 2009/10/19 2009/11/03 2009/09/16 2009/10/16 2011/01/06 2011/01/06 2013/01/15 2013/10/01 2009/08/31

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		UY 31624 A1	2009/08/31
		WO 2009-097287 A1	2009/08/06
		WO 2009-097287 A8	2010/01/14
		WO 2009-097287 A8	2010/08/12
		WO 2009-097287 A9	2009/10/01
WO 2011-053861 A1	2011/05/05	AU 2010-313240 A1	2012/04/19
		CA 2779105 A1	2011/05/05
		CN 102695416 A	2012/09/26
		EA 201290237 A1	2013/04/30
		EP 2493313 A1	2012/09/05
		EP 2493313 A4	2013/05/15
		JP 2013-509438 A	2013/03/14
		KR 10-2012-0140643 A	2012/12/31
		MX 2012004846 A	2012/10/05
		NZ 599040 A	2014/11/28
		NZ 630860 A	2016/03/31
		SG 10201407012 A	2014/11/27
		US 2011-0269739 A1	2011/11/03
		US 8404677 B2	2013/03/26
		WO 2011-053861 A8	2011/10/27
		ZA 201203842 B	2013/01/30
WO 2014-167347 A1	2014/10/16	AU 2014-252828 A1	2015/11/05
		CA 2909365 A1	2014/10/16
		CN 105209463 A	2015/12/30
		EP 2984090 A1	2016/02/17
		JP 2016-516763 A	2016/06/09
		KR 10-2015-0143668 A	2015/12/23
		SG 11201508405 A	2015/11/27
		US 2016-0060258 A1	2016/03/03
CN 104151311 A	2014/11/19	없음	