



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월29일
 (11) 등록번호 10-1432316
 (24) 등록일자 2014년08월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/12 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7027593
 (22) 출원일자(국제) 2007년04월12일
 심사청구일자 2012년04월12일
 (85) 번역문제출일자 2008년11월11일
 (65) 공개번호 10-2008-0109919
 (43) 공개일자 2008년12월17일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/009006
 (87) 국제공개번호 WO 2007/120752
 국제공개일자 2007년10월25일
 (30) 우선권주장
 60/791,327 2006년04월12일 미국(US)
 60/838,720 2006년08월18일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2002076985 A1
 WO2004030635 A2
 WO2005123736 A1
 전체 청구항 수 : 총 33 항

(73) 특허권자
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
 미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15층 플로어 노
 단 에비뉴 50
 (72) 발명자
샤리에, 장-다미앵
 영국 오엑스12 7엘엘 옥스포드셔 완티지 그로브
 이스터필드 2
카이, 데이비드
 영국 에스엔5 9디알 윌트셔 퍼튼 처치 패쓰 4
네그텔, 로날드
 영국 오엑스14 5엔더블유 옥스포드셔 아빙돈 안더
 시 웨이 92
 (74) 대리인
김영, 양영준

심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 **중식성 장애의 치료를 위한 단백질 키나제 P L K1 억제제로서의 4,5-디히드로- [1,2,4] 트리 아졸로 [4,3-F] 프테리딘**

(57) 요약

본 발명은 단백질 키나제 억제제로서 유용한 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<화학식 I>



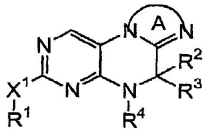
또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물 및 각종 질환, 질병 또는 장애의 치료에 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물:

<화학식 I>



상기 식에서,

고리 A는 C₁₋₆할로알킬, 할로, NO₂, -OH, -CN 또는 C₁₋₆알킬로 치환될 수 있는 트리아졸릴 고리이고;

X¹은 -NR⁸-이고;

R¹은 H, C₁₋₁₀ 지방족, C₃₋₁₀ 지환족, C₆₋₁₀ 아릴, O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 R¹은 0 내지 5개의 J¹로 치환될 수 있고;

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H 또는 C₁₋₁₀ 지방족이고, 여기서 각각의 R² 및 R³은 각각 0 내지 5개의 J² 및 J³으로 독립적으로 치환될 수 있고;

R⁴는 C₃₋₁₀ 지환족이고, 여기서 상기 R⁴는 0 내지 5개의 J⁴로 치환될 수 있고;

R⁸은 H, C₁₋₆ 지방족, C₃₋₈ 지환족, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고;

각각의 J¹은 독립적으로 C₁₋₆ 할로알킬, 할로, NO₂, CN, Q, 또는 -Z-Q이거나, 또는 2개의 J¹이 함께 =O를 형성할 수 있고;

각각의 Z는 독립적으로 C₁₋₆ 지방족이고, 여기서 상기 C₁₋₆ 지방족 중의 0 내지 3개의 -CH₂- 단위는 -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-로 대체될 수 있고, 상기 C₁₋₆ 지방족 중 임의의 대체되지 않은 -CH₂- 단위는 0 내지 2개의 J²로 치환될 수 있고;

각각의 Q는 독립적으로 H, C₁₋₆ 지방족, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 방향족 또는 비방향족 모노시클릭 고리, 또는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 12원 방향족 또는 비방향족 바이시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 Q는 독립적으로 0 내지 5개의 J⁰로 치환될 수 있고;

각각의 J² 및 J³은 독립적으로 C₁₋₆ 지방족, C₃₋₆ 지환족, 또는 -(C₁₋₄알킬)_n-V¹이고, 여기서,

n은 0 또는 1이고,

각각의 V¹은 독립적으로 할로(C₁₋₄ 지방족), -O(할로C₁₋₄ 지방족), 할로, NO₂, CN, OH, OR", SH, SR", NH₂, NHR", N(R")₂, COH, COR", CO₂H, CO₂R", CONH₂, CONHR", CONR"₂, OCOR", OCONH₂, OCONHR", OCON(R")₂, NHCOR", NR"OR", NHCOR", NR"CO₂R", NHCO₂H, NR"CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR", NHCON(R")₂, SO₂NH₂, SO₂NHR", SO₂N(R")₂, NHSO₂R", NR"SO₂R"이거나,

V^1 은 C_{3-6} 지환족, 페닐, O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 여기서 상기 시클릭 기는 0 내지 3개의 J^V 로 치환될 수 있고;

각각의 R"는 독립적으로 비치환된 C_{1-4} 지방족이거나, 또는 동일한 원자에 결합된 동일한 J^2 및 J^3 두 개가 함께 =O를 형성할 수 있고;

각각의 J^Z 및 J^V 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 지방족, C_{3-6} 지환족, NO_2 , CN, OH, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 지방족), $N(C_{1-4}$ 지방족)₂, $-O(C_{1-4}$ 지방족), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족), $-O(\text{할로}C_{1-4}$ 지방족), 또는 할로(C_{1-4} 지방족)이고;

각각의 J^Q 및 J^4 는 독립적으로 -M 또는 -Y-M이고;

각각의 Y는 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 지방족이고, 여기서 상기 C_{1-6} 지방족 중의 0 내지 3개의 $-CH_2-$ 단위는 $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 로 대체될 수 있고;

각각의 M은 독립적으로 H, C_{1-6} 지방족, C_{3-6} 지환족, 할로(C_{1-4} 지방족), O($\text{할로}C_{1-4}$ 지방족), O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클릴, 할로, NO_2 , CN, OH, OR' , SH, SR' , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, COH, COR' , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $OCOR'$, $OCNH_2$, $OCNHR'$, $OCN(R')_2$, $NHCOR'$, $NR'COR'$, $NHCO_2R'$, $NR'CO_2R'$, $NHCO_2H$, $NR'CO_2H$, $NHCONH_2$, $NHCONHR'$, $NHCON(R')_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR' , $SO_2N(R')_2$, $NHSO_2R'$, 또는 $NR'SO_2R'$ 이고;

각각의 R은 독립적으로 H 또는 비치환된 C_{1-6} 지방족이고;

각각의 R'는 비치환된 C_{1-6} 지방족이거나, 또는 2개의 R' 기가 이들이 결합된 원자와 함께 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 또는 1개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 고리를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A가 C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , OH, CN 또는 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, R^8 이 H 또는 $-C(O)OR$ 인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^8 이 H인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, R^8 이 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R⁸이 -C(O)OCH₃인 화합물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 H, C₆₋₁₀ 아릴, 아르알킬, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R¹이 H인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서, 각 R¹이 C₆₋₁₀ 아릴인 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, R¹이 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴인 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, R¹이 0 내지 3개의 -O-Q, 할로, -C(O)N(R)-Q, 또는 Q로 치환될 수 있고, 여기서 Q, -C(O)N(R)-Q 및 -O-Q 중의 각 Q가 독립적으로 0 내지 5개의 J⁰로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 15

제12항에 있어서, C₆₋₁₀ 아릴이, 파라 위치에서 -C(O)N(R)-Q로 치환되고 임의의 나머지 위치에서 -O-Q, 할로 또는 Q로 치환될 수 있는 페닐이고, 여기서 Q, -C(O)N(R)-Q 및 -O-Q 중의 각 Q가 독립적으로 0 내지 5개의 J⁰로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 16

제13항에 있어서, 헤테로아릴이 -C(O)N(R)-Q로 치환되고 임의의 나머지 위치에서 -O-Q, 또는 Q로 치환되고, 여기서 Q, -C(O)N(R)-Q 및 -O-Q 중의 각 Q가 독립적으로 0 내지 5개의 J⁰로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 17

제15항에 있어서, -C(O)N(R)-Q 중의 Q가 H, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 할로지방족, C₃₋₇ 지환족, O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C₃₋₇ 헤테로지환족, C₁₋₆ 알콕시, (C₁₋₆ 알콕시)C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로알콕시인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 페닐이 임의의 나머지 위치에서 할로, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 할로지방족, C₃₋₇ 지환족, O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C₃₋₇ 헤테로지환족, C₁₋₆ 알콕시, (C₁₋₆ 알콕시)C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로알콕시로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 19

제17항에 있어서, -C(O)N(R)-Q 중의 Q가 메틸, 에틸, 1-메틸피페리딘-4-일, 시클로프로필, 시클로펜틸, 3-푸라닐, 3-플루오로피롤리딘-1-일 또는 3,3-디플루오로시클로부틸인 화합물.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₇ 시클로알킬인 화합물.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 H, 에틸, 시클로프로필 또는 시클로펜틸인 화합물.

청구항 22

제14항에 있어서, R¹이 페닐이고, 페닐의 파라 위치에서의 1개의 치환기가 Q 또는 -Z-Q인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 파라 위치에서의 치환기가 플루오로, 카르복시, 트리플루오로메틸, 4-메틸피페라진-1-일, 디플루오로메톡시, 모르폴린-1-일, 피라졸-1-일 또는 피롤리딘-1-일인 화합물.

청구항 24

제13항에 있어서, R¹이 티오펜-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 또는 6-트리플루오로메틸피리딘-3-일인 화합물.

청구항 25

제1항 또는 제2항에 있어서, R² 및 R³ 각각이 C₁₋₃ 알킬인 화합물.

청구항 26

제1항 또는 제2항에 있어서, R²가 H이고, R³이 C₁₋₃ 알킬인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R³이 에틸인 화합물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

제1항에 있어서, R⁴가 시클로펜틸인 화합물.

청구항 32

제1항에 있어서, 하기 화학식 II로 나타내어지는 화합물:

<화학식 II>



상기 식에서,

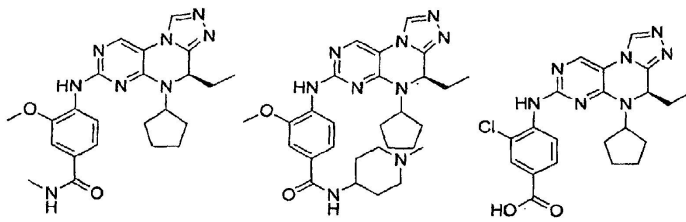
R¹은 C₆₋₁₀ 아릴 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴이고;

J^A는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이며;

X¹, R², R³ 및 R⁴는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 33

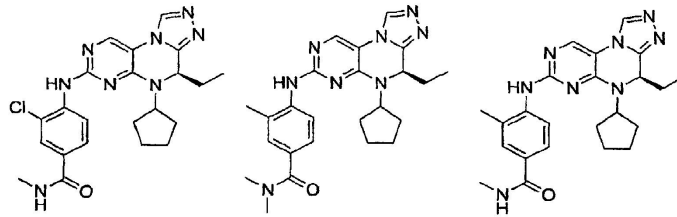
하기 군으로부터 선택된 화합물:



I-1

I-2

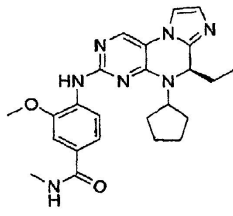
I-3



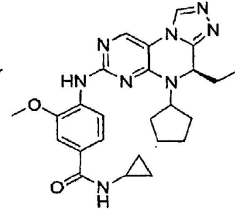
I-4

I-5

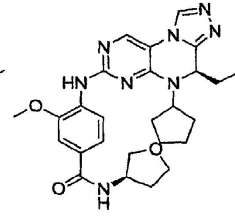
I-6



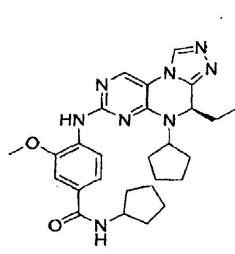
I-7



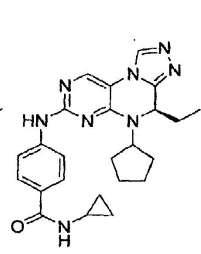
I-8



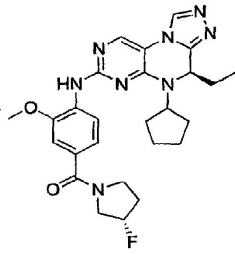
I-9



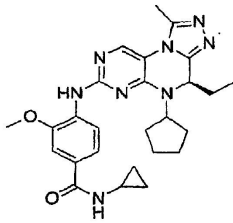
I-10



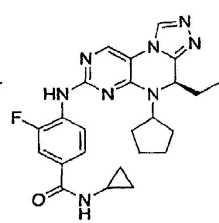
I-11



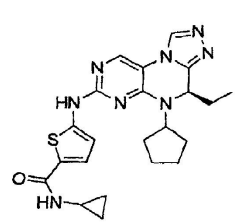
I-12



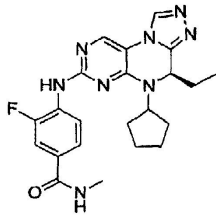
I-13



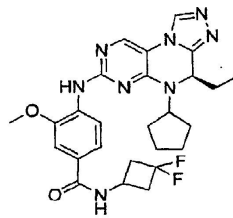
I-14



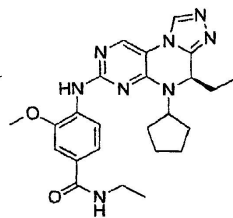
I-15



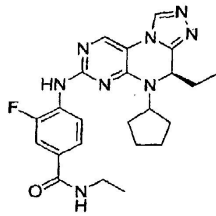
I-16



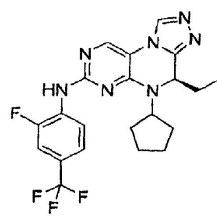
I-17



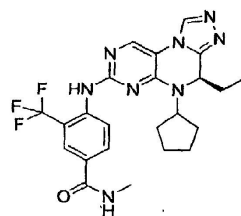
I-18



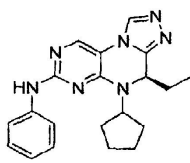
I-19



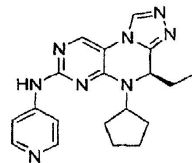
I-20



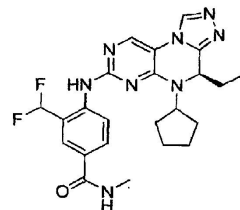
I-21



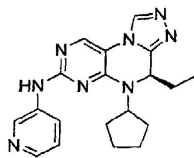
I-22



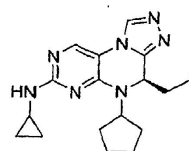
I-23



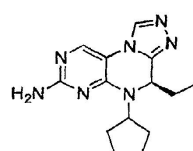
I-24



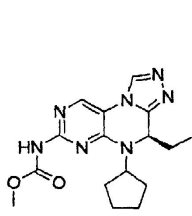
I-25



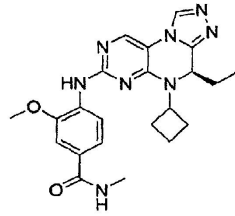
I-26



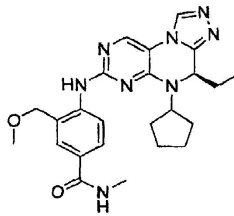
I-27



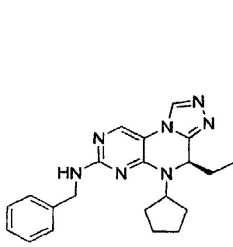
I-28



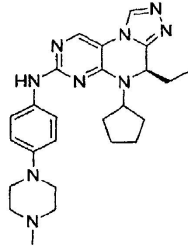
I-29



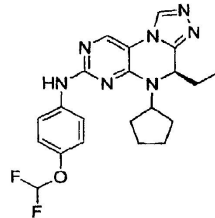
I-30



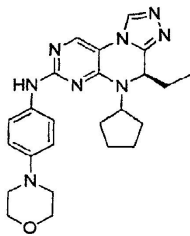
I-31



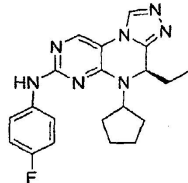
I-32



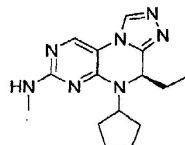
I-33



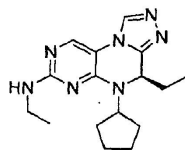
I-34



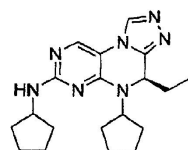
I-35



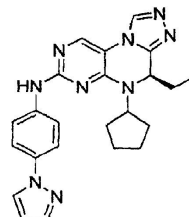
I-36



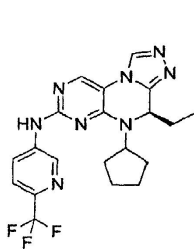
I-37



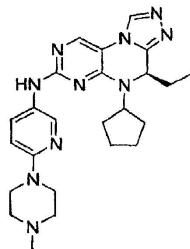
I-38



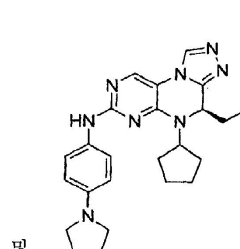
I-39



I-40



I-41



I-42

청구항 34

제33항의 화합물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함하는, 환자에서 증식성 장애, 신경퇴

행 장애, 자가면역 장애, 염증성 장애, 또는 면역학적 매개 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 35

삭제

청구항 36

환자로부터 분리된 생물학적 샘플을 제33항의 화합물 또는 제34항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 생물학적 샘플에서 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법.

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

제34항에 있어서, 화학요법제 또는 항증식제, 소염제, 면역조절제 또는 면역억제제, 항신경성 인자, 심혈관 질환 치료제, 파괴성 뼈 장애의 치료제, 간질환 치료제, 항바이러스제, 혈액 장애의 치료제, 당뇨 치료제, 또는 면역결핍 장애의 치료제로부터 선택된 추가의 치료제와 함께 또는 별도로 투여되는 제약 조성물.

청구항 41

제34항에 있어서, 환자에서 흑색종, 골수종, 백혈병, 림프종, 신경모세포종, 또는 결장암, 유방암, 위암, 난소암, 자궁경부암, 폐암, 중추신경계 (CNS)암, 신장암, 전립선암, 방광암 또는 췌장암으로부터 선택된 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 42

제34항에 있어서, 환자에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, PLK를 억제함으로써 암 세포의 유사분열을 파괴하기 위한 제약 조성물.

명세서

[0001] 본 출원은 2006년 4월 12일자로 출원된 미국 출원 제60/791,327호 및 2006년 8월 18일자로 출원된 미국 출원 제 60/838,720호를 우선권으로 청구하며, 이 둘은 모두 본원에 참고로 포함된다.

기술분야

[0002] 본 발명은 단백질 키나제의 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물 및 각종 질환의 치료에서 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

배경기술

[0003] 질환과 관련된 효소 및 기타 생체물질의 구조를 보다 잘 이해함으로써 새로운 치료제에 대한 탐구가 최근 수 년 크게 고무되었다. 집중적인 연구 대상이었던 효소 중 한가지 중요한 부류는 단백질 키나제이다.

[0004] 단백질 키나제는 세포 내의 각종 신호 변환 과정의 조절에 관여하는 구조적으로 관련된 효소의 큰 일족을 이룬

다 (문헌 [Hardie, G and Hanks, S. The Protein kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995] 참조). 단백질 키나제들은 이들의 구조 및 촉매적 기능의 보존 때문에 공통된 조상 유전자로부터 진화되었다고 여겨진다. 거의 모든 키나제가 유사한 250 내지 300개의 아미노산 촉매 도메인을 함유한다. 키나제들은 이들이 포스포릴화하는 기질에 의해 족으로 분류될 수 있다 (예를 들어 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등). 이들 키나제 족 각각에 전반적으로 상응하는 서열 모티프가 확인되었다 (예를 들어 문헌 [Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J. 1995, P5 576-596]; [Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al, Cell 1992, 70, 419-429]; [Kunz et al, Cell 1993, 73, 585-596]; [Garcia-Bustos et al, EMBO J 1994, 13, 2352-2361] 참조)

[0005] 일반적으로, 단백질 키나제는 뉴클레오타이드 트리포스페이트로부터 신호 변환 경로에 관련된 단백질 수용체로 포스포릴을 전달하는 작용을 함으로써 세포내 신호 변환을 매개한다. 이들 포스포릴화 현상은 표적 단백질의 생물학적 기능을 조정하거나 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치 역할을 한다. 이들 포스포릴화 현상은 궁극적으로 각종 세포의 및 기타 자극에 반응하여 촉발된다. 이러한 자극의 예로는 환경적 및 화학적 스트레스 신호 (예를 들어 충격, 열 충격, 자외선 조사, 세균의 내독소 및 H₂O₂), 사이토킨 (예를 들어 인터루킨-1 (IL-1), 및 종양 괴사 인자 알파 (TNF-α), 및 성장 인자 (예를 들어 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CSF), 및 섬유아세포 성장 인자 (FGF)가 포함된다. 세포의 자극은 세포 성장, 이동, 분화, 호르몬의 분비, 전사 인자의 활성화, 근육 수축, 글루코스 대사, 단백질 합성의 조절, 생존 및 세포 주기의 조절과 관련된 1개 이상의 세포 반응에 영향을 줄 수 있다.

[0006] 많은 질환이 상기 기재된 바와 같은 단백질 키나제-매개된 현상에 의해 촉발되는 비정상적 세포 반응과 관련이 있다. 이들 질환에는 암, 자가면역 질환, 염증성 질환, 골질환, 대사 질환, 신경학적 및 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환, 알레르기 및 천식, 알츠하이머병 및 호르몬 관련 질환이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 따라서, 치료제로서 효과적인 단백질 키나제 억제제를 발견하기 위하여 의약 화학에서 상당한 노력이 있어 왔다.

[0007] 폴로-유사 키나제 (P1k)는 효모에서 인간까지의 범위에 걸쳐 종을 거슬러 고도로 보존되는 세린/트레오닌 키나제의 족에 속한다 (문헌 [Lowery DM et al., Oncogene 2005, 24:248-259]에서 검토됨). P1k 키나제는 유사분열로의 진입 및 유사분열을 통한 진행의 제어를 비롯하여, 세포 주기에서 다중적 역할을 갖는다.

[0008] P1k1은 P1k 족 구성원 중 가장 특징적이다. P1k1은 널리 발현되며, 높은 유사분열 지수를 가진 조직에서 가장 풍부하다. P1k1의 단백질 수준은 유사분열시 상승하여 피크를 이룬다 (Hamanaka, R et al., J Biol Chem 1995, 270, 21086-21091). 보고된 P1k1의 기질은 모두 유사분열로의 진입 및 이를 통한 진행을 조절한다고 알려져 있는 분자이며, CDC25C, 사이클린 B, p53, APC, BRCA2 및 프로테아좀을 포함한다. P1k1은 다수의 암 유형에서 상향조절되며, 발현 수준은 질환의 중증도와 상관된다 (Macmillan, JC et al., Ann Surg Oncol 2001, 8, 729-740). P1k1은 종양유전자이며, NIH-3T3 세포를 변형시킬 수 있다 (Smith, MR et al., Biochem Biophys Res Commun 1997, 234, 397-405). siRNA, 안티센스, 항체의 미량주사, 또는 P1k1의 우성방식의 음성(dominant negative) 구조물의 세포로의 형질감염에 의한 P1k1의 결실 또는 억제 는 시험관 내에서 종양 세포의 증식 및 생존력을 감소시킨다 (Guan, R et al., Cancer Res 2005, 65, 2698-2704; Liu, X et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100, 5789-5794, Fan, Y et al., World J Gastroenterol 2005, JJ, 4596-4599; Lane, HA et al., J Cell Biol 1996, 135, 1701-1713). P1k1이 고갈된 종양 세포는 활성화된 방추 검사점, 및 방추 형성, 염색체 정렬 및 분리 및 세포질분열에서의 결함을 갖는다. 생존력의 손실은 아포토시스 도입의 결과라고 보고되어 있다. 반대로, 정상 세포는 P1k1의 고갈에 대해 생존력을 유지한다고 보고되어 있다. siRNA 또는 우성방식의 음성 구조물의 사용에 의한 P1k1의 생체내 삭감(knock down)은 이중익식 모델에서 종양의 성장 억제 또는 퇴보를 야기한다.

[0009] P1k2는 세포 주기의 G1상 동안 주로 발현되어 간기 세포에서의 중심체에 국재화된다. P1k2 녹아웃 마우스는 정상적으로 발달하고, 번식력이 있고, 정상적인 생존율을 가지나, 야생형 마우스보다 대략 20% 더 작다. 녹아웃 동물로부터 얻은 세포는 정상 마우스에서보다 더 느리게 세포 주기를 진행한다 (Ma, S et al., Mol Cell Biol 2003, 23, 6936-6943). siRNA 또는 키나제 불활성화 돌연변이의 세포로의 형질감염에 의한 P1k2의 고갈은 중심체 복제를 차단한다. P1k2의 하향조절은 또한 종양 세포를 탁술에 민감하게 하고, 부분적으로 p53 반응의 억제에 의해 유사분열 과속을 촉진한다 (Bums TF et al., Mol Cell Biol 2003, 23, 5556-5571).

[0010] P1k3은 세포 주기 전반에 걸쳐 발현되며, G1에서 유사분열까지 증가된다. 발현은 난소 종양 및 유방암을 고도로 증식시킴에 있어 상향조절되며, 보다 나쁜 예후와 관련된다 (Weichert, W et al., Br J Cancer 2004, 90, 815-821; Weichert, W et al., Virchows Arch 2005, 446, 442-450). 유사분열의 조절 이외에, P1k3은 세포 주

기 동안의 골지(Golgi) 단편화 및 DNA-손상 반응에 관련된다고 여겨진다. 우성방식의 음성 발현에 의한 P1k3의 억제제는 DNA 손상 후 p53-독립적 아포토시스를 촉진한다고 보고되어 있으며, 종양 세포의 콜로니 생성을 억제한다 (Li, Z et al., J Biol Chem 2005, 280, 16843-1685).

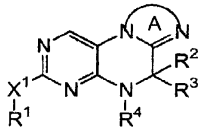
[0011] P1k4는 다른 P1k 족 구성원과 구조적으로 더욱 상이하다. 상기 키나제의 고갈은 암 세포에서 아포토시스를 유발한다 (Li, J et al., Neoplasia 2005, 7, 312-323). P1k4 녹아웃 마우스는 E7.5에서 정지되어, 유사분열 중의 세포 및 부분적으로 격리된 염색체의 높은 분율을 가진다 (Hudson, JW et al., Current Biology 2001, 11, 441-446).

[0012] 단백질 키나제 족의 분자는 종양 세포 성장, 증식 및 생존과 연관되어 있다. 따라서, 단백질 키나제의 억제체로서 유용한 화합물을 개발하려는 매우 큰 필요성이 존재한다. P1k 키나제가 세포 분열에 필수적임을 암시하는 증거들은 강력하다. 세포 주기의 차단은 종양 세포 증식 및 생존력을 억제하기 위한 임상적으로 검증된 접근법이다. 그러므로, 특히 암의 새로운 치료법을 개발하려는 강한 의학적 필요성이 존재하기 때문에, 단백질 키나제의 P1k 족 (예를 들어 P1k1, P1k2, P1k3 및 P1k4)의 억제체로서 유용하여 종양 세포의 증식을 억제하고 종양 세포의 생존력을 감소시킬 수 있는 화합물을 개발하는 것이 바람직할 수 있다.

[0013] **발명의 요약**

[0014] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

화학식 I



- [0015]
- [0016] 상기 식에서,
- [0017] 고리 A는 C₁₋₆할로알킬, 할로, NO₂, -OH, -CN 또는 임의로 치환된 C₁₋₆알킬로 치환될 수 있는 5-원 헤테로아릴 고리이고;
- [0018] X¹은 결합, -O-, -NR⁸-, -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-이고;
- [0019] R¹은 H, C₁₋₁₀ 지방족, C₃₋₁₀ 지환족, C₆₋₁₀ 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 3 내지 10원 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 R¹은 0 내지 5개의 J¹로 치환될 수 있고;
- [0020] 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, C₁₋₁₀ 지방족, 또는 C₃₋₁₀ 지환족이고, 여기서 각각의 R² 및 R³은 각각 0 내지 5개의 J² 및 J³으로 독립적으로 치환될 수 있거나, 또는
- [0021] R² 및 R³은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 고리를 형성하고, 여기서 R² 및 R³에 의해 형성된 상기 모노시클릭 고리는 0 내지 4개의 J²³으로 치환될 수 있고;
- [0022] R⁴는 H, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', C₁₋₁₀ 지방족, C₃₋₁₀ 지환족, C₆₋₁₀ 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 10원 헤테로시클릴, (C₁₋₆ 지방족)-(C₃₋₁₀ 지환족), (C₁₋₆ 지방족)-(C₆₋₁₀ 아릴), 또는 (C₁₋₆ 지방족)-(5 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 상기 R⁴는 0 내지 5개의 J⁴로 치환될 수 있고;
- [0023] R⁸은 H, C₁₋₆ 지방족, C₃₋₈ 지환족, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR' 이고;
- [0024] 각각의 J¹은 독립적으로 C₁₋₆ 할로알킬, 할로, NO₂, CN, Q, 또는 -Z-Q이거나, 또는 2개의 J¹이 함께 =O를 형성할 수 있고;

- [0025] 각각의 Z는 독립적으로 C₁₋₆ 지방족이고, 상기 C₁₋₆ 지방족 중의 0 내지 3개의 -CH₂- 단위는 -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-로 대체될 수 있고, 여기서 상기 C₁₋₆ 지방족 중 임의의 대체되지 않은 -CH₂- 단위는 0 내지 2개의 J²로 치환될 수 있고;
- [0026] 각각의 Q는 독립적으로 H, C₁₋₆ 지방족, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 방향족 또는 비방향족 모노시클릭 고리, 또는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 12원 방향족 또는 비방향족 바이시클릭 고리이고, 여기서 각각의 Q는 독립적으로 0 내지 5개의 J⁰로 치환될 수 있고;
- [0027] 각각의 J² 및 J³은 독립적으로 C₁₋₆ 지방족, C₃₋₆ 지환족, 또는 -(C₁₋₄알킬)_n-V¹이고, 여기서,
- [0028] n은 0 또는 1이고,
- [0029] 각각의 V¹은 독립적으로 할로(C₁₋₄ 지방족), -O(할로C₁₋₄ 지방족), 할로, NO₂, CN, OH, OR", SH, SR", NH₂, NHR", N(R")₂, COH, COR", CO₂H, CO₂R", CONH₂, CONHR", CONR"₂, OCOR", OCONH₂, OCONHR", OCON(R")₂, NHCOR", NR"COR", NHCOR", NR"CO₂R", NHCO₂H, NR"CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR", NHCON(R")₂, SO₂NH₂, SO₂NHR", SO₂N(R")₂, NHSO₂R", NR"SO₂R"이거나,
- [0030] V¹은 C₃₋₆ 지환족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 3 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 여기서 상기 시클릭 기는 0 내지 3개의 J^V로 치환될 수 있고;
- [0031] 각각의 R"는 독립적으로 비치환된 C₁₋₄ 지방족이거나, 또는 동일한 원자에 결합된 동일한 J² 및 J³ 두 개가 함께 =O를 형성할 수 있고;
- [0032] 각각의 J^Z 및 J^V는 독립적으로 할로, C₁₋₆ 지방족, C₃₋₆ 지환족, NO₂, CN, OH, NH₂, NH(C₁₋₄ 지방족), N(C₁₋₄ 지방족)₂, -O(C₁₋₄ 지방족), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 지방족), -O(할로C₁₋₄ 지방족), 또는 할로(C₁₋₄ 지방족)이고;
- [0033] 각각의 J⁰, J⁴, 및 J²³은 독립적으로 -M 또는 -Y-M이고;
- [0034] 각각의 Y는 독립적으로 비치환된 C₁₋₆ 지방족이고, 상기 C₁₋₆ 지방족 중의 0 내지 3개의 -CH₂- 단위는 -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-로 대체될 수 있고;
- [0035] 각각의 M은 독립적으로 H, C₁₋₆ 지방족, C₃₋₆ 지환족, 할로(C₁₋₄ 지방족), O(할로C₁₋₄ 지방족), 3 내지 6원 헤테로시클릴, 할로, NO₂, CN, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', N(R')₂, COH, COR', CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, OCOR', OCONH₂, OCONHR', OCON(R')₂, NHCOR', NR'COR', NHCO₂R', NR'CO₂R', NHCO₂H, NR'CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR', NHCON(R')₂, SO₂NH₂, SO₂NHR', SO₂N(R')₂, NHSO₂R', 또는 NR'SO₂R'이고;
- [0036] 각각의 R은 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁₋₆ 지방족이고;
- [0037] 각각의 R'는 비치환된 C₁₋₆ 지방족이거나, 또는 2개의 R' 기가 이들이 결합된 원자와 함께 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 또는 1개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 고리를 형성한다.
- [0038] 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 조성물은 단백질 키나제의 억제제로서 유효하다. 몇몇 실시양태에서, 이들 화합물은 PLK 단백질 키나제의 억제제로서 유효하며, 몇몇 실시양태에서, PLK1 단백질 키나제의 억제제로서 유효하다. 이들 화합물은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0039] 이들 화합물 및 그의 제약상 허용되는 조성물은 자가면역, 염증성, 증식성, 또는 과다증식성 질환, 신경퇴행 질환, 또는 면역학적 매개 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 질환, 장애 또는 질병을 치료 또는 예방하

는 데에 유용하다. 본 발명에 의해 제공되는 화합물은 또한 생물학적 및 병리학적인 현상에서의 키나제의 연구; 이러한 키나제로 매개되는 세포내 신호 변환 경로의 연구; 및 신규 키나제 억제제의 비교 평가에 유용하다.

- [0040] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 것을 포함하며, 본원에 개시된 부류, 하위부류 및 종 (예를 들어 실시양태 1 내지 22 참조)에 의해 추가로 예시된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 달리 기재하지 않는 한 다음과 같은 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적상, 화학 원소는 원소 주기율표 [CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리는 문헌 ["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999], 및 ["March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0041] 본원에 기재된 원자의 특정 수의 범위는 그 안의 임의의 정수를 포함한다. 예를 들면, 1 내지 4개의 원자를 갖는 기는 1, 2, 3, 또는 4개의 원자를 가질 수 있다.
- [0042] 본원에 기재된 본 발명의 화합물은 위에서 일반적으로 예시하거나 본 발명의 특정 부류, 하위부류 및 종에 의해 예시된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. "임의로 치환된"은 "치환 또는 비치환된"과 상호교환적으로 사용됨을 이해할 것이다. 일반적으로, "임의로"가 선행되는 선행되지 않은 "치환된"이란 용어는 주어진 구조에서의 수소 라디칼이 특정 치환기 라디칼로 대체됨을 의미한다. 달리 기재하지 않는 한, 임의로 치환된 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조의 하나 이상의 위치가 특정된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 포함된 치환기들의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 적합한 화합물을 형성시키는 것들이다.
- [0043] 본원에 사용된 용어 "안정한"은 화합물의 제조, 검출, 회수, 정제 및 본원에 기재된 하나 이상의 목적을 위한 사용을 허용하는 조건에 적용된 경우 실질적으로 변하지 않는 화합물을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 적합한 화합물은 40°C 이하의 온도에서 수분 또는 기타 화학 반응성 조건의 부재하에 1주일 이상 유지하는 경우에 실질적으로 변하지 않는 화합물이다.
- [0044] 본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는 완전히 포화되거나 분자의 나머지에 대한 단일 부착점을 갖는 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄 (즉 비분지형) 또는 분지형 치환 또는 비치환 탄화수소쇄를 의미한다.
- [0045] 달리 기재하지 않는 한, 지방족 기는 지방족 탄소 원자수가 1 내지 20이다. 몇몇 실시양태에서, 지방족 기는 지방족 탄소 원자수가 1 내지 10이다. 또다른 실시양태에서, 지방족 기는 지방족 탄소 원자수가 1 내지 8이다. 또다른 실시양태에서, 지방족 기는 지방족 탄소 원자수가 1 내지 6이고, 또다른 실시양태에서는 지방족 탄소 원자수가 1 내지 4이다. 적합한 지방족 기로는 선형 또는 분지형 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐기가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 구체적인 예로는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, sec-부틸, 비닐, n-부테닐, 에틸닐 및 tert-부틸이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0046] 용어 "지환족" (또는 "카르보사이클" 또는 "카르보시클릴" 또는 "시클로알킬")은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 분자의 나머지에 대한 단일 부착점을 갖는 방향족은 아닌 모노시클릭 C3-C8 탄화수소 또는 바이시클릭 C8-C12 탄화수소 (여기서, 바이시클릭 고리계의 개별 고리는 3 내지 7원 고리임)이다. 적합한 지환족 기로는 시클로알킬 및 시클로알케닐기가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 구체적인 예로는 시클로헥실, 시클로펜테닐 및 시클로부틸이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0047] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 하나 이상의 고리원이 독립적으로 선택된 헤테로원자인 비방향족 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭" 기는 하나 이상의 고리원이 산소, 황, 질소 또는 인으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자인 3 내지 14개의 고리원을 갖고, 상기 고리계의 각각의 고리가 3 내지 7개의 고리원을 함유한다.
- [0048] 적합한 헤테로사이클로는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-온, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 2-모르폴리노, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-테트라히드로피페라지닐, 2-테트라히드로피페라지닐, 3-테트라히드로피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-

피페리디닐, 1-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 4-피라졸리닐, 5-피라졸리닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2-티아졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 4-티아졸리디닐, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 벤조티올란, 벤조티안, 및 1,3-디히드로-이미다졸-2-온이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

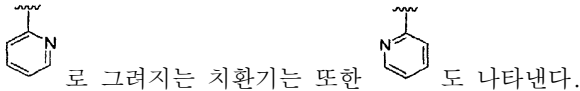
- [0049] 시클릭 기 (예를 들어 지환족 및 헤테로사이클)은 선형으로 융합, 브릿지 또는 스피로사이클화될 수 있다.
- [0050] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 (산화된 형태의 질소, 황, 인 또는 규소; 4급화된 형태의 임의의 염기성 질소; 또는 헤테로시클릭 고리의 치환가능한 질소, 예를 들면, N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH (피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR⁺ (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이))를 의미한다.
- [0051] 본원에 사용된 용어 "불포화"는 잔기가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.
- [0052] 본원에 사용된 용어 "비방향족"은 포화 또는 부분 불포화된 고리를 기재한다.
- [0053] 본원에 사용된 용어 "알콕시" 또는 "티오알킬"은 주요 탄소쇄에 산소 ("알콕시") 또는 황 ("티오알킬") 원자를 통해 부착된 상기 정의한 바와 같은 알킬 기를 의미한다.
- [0054] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족" 및 "할로알콕시"는 경우에 따라 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되는 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 용어 "할로겐", "할로" 및 "hal"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0055] 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 큰 잔기의 일부분으로서 사용된 용어 "아릴"은 고리원이 총 5 내지 14개인 모노시클릭, 바이시클릭 및 트리시클릭 고리계를 의미하고, 상기 고리계의 하나 이상의 고리는 방향족이고 고리계의 각각의 고리는 고리원이 3 내지 7개이다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0056] 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 큰 잔기의 일부분으로서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 고리원이 총 5 내지 14개인 모노시클릭, 바이시클릭 및 트리시클릭 고리계를 의미하고, 상기 고리계에서 하나 이상의 고리는 방향족이고, 상기 고리계에서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 상기 고리계에서 각각의 고리는 고리원이 3 내지 7개이다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리" 또는 용어 "헤테로방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 적합한 헤테로아릴 고리로는 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 피리다지닐 (예를 들어 3-피리다지닐), 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 테트라졸릴 (예를 들어 5-테트라졸릴), 트리아졸릴 (예를 들어 2-트리아졸릴 및 5-트리아졸릴), 2-티에닐, 3-티에닐, 벤조푸릴, 벤조티오펜, 인돌릴 (예를 들어 2-인돌릴), 피라졸릴 (예를 들어 2-피라졸릴), 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 퓨리닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐 (예를 들어 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐), 및 이소퀴놀리닐 (예를 들어 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐, 또는 4-이소퀴놀리닐)이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "보호기" 및 "보호성 기"는 상호교환적이며, 다중 반응성 부위를 갖는 화합물 내 하나 이상의 원하는 관능기를 일시적으로 차단하기 위해 사용되는 작용제를 의미한다. 특정 실시양태에서, 보호기는 하기 특성 중 하나 이상, 또는 바람직하게는 모두를 갖는다: a) 관능기에 선택적으로 양호한 수율로 첨가되어 보호된 기질을 제공하고, b) 상기 기질은 하나 이상의 다른 반응성 부위에서 발생하는 반응에 안정하고, c) 재생된 탈보호된 관능기를 공격하지 않는 시약에 의해 양호한 수율로 선택적으로 제거가능하다. 당업자가 이해할 수 있듯이, 몇몇 경우에, 시약은 화합물의 다른 반응성 기를 공격하지 않는다. 다른 경우에, 시약은 또한 화합물의 다른 반응성 기와 반응할 수 있다. 예시적인 보호기는 문헌 [Greene, T. W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999] (및 이 책의 다른 판)에 상술되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다. 본원에 사용된 용어 "질소 보호기"는 다관능성 화합물에서 하나 이상의 원하는 질소 반응성 부위를 일시적으로 차단하기 위해 사용되는 작용제를 의미한다. 바람직한 질소 보호기는 또한 상기 예시한 특성을 가지며, 특정 예시적 질소 보호기는 문헌 [Greene, T. W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999]의 7장에 상술되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0058] 몇몇 실시양태에서, 알킬 또는 지방족 쇠는 다른 원자 또는 기로 대체될 수 있다. 이는 알킬 또는 지방족 쇠의

메틸렌 단위가 상기 다른 원자 또는 기로 대체될 수 있음을 의미한다. 이러한 원자 또는 기의 예로는 -NR-, -O-, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂-가 포함될 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 상기 원자 또는 기는 결합하여 더 큰 기를 형성할 수 있다. 이러한 기의 예로는 -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO₂-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, 및 -NRSO₂NR- (여기서 R은 본원에 정의됨)이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0059] 달리 특정하지 않는 한, 임의의 대체는 화학적으로 안정한 화합물을 형성한다. 임의의 대체는 쇠 내에서 및 쇠의 끝에서 모두, 즉 부착점 및/또는 말단에서 모두 발생할 수 있다. 화학적으로 안정한 화합물이 얻어지는 한, 2개의 임의의 대체는 쇠 내에서 서로 인접할 수도 있다. 임의의 대체는 또한 쇠 내의 모든 탄소 원자를 완전히 대체할 수 있다. 예를 들어, C₃ 지방족은 -NRC(O)NR- (우레아)를 형성하기 위하여 -NR-, -C(O)-, 및 -NR-로 대체될 수 있다.

[0060] 달리 특정하지 않는 한, 대체가 말단에서 발생하는 경우, 대체 원자는 말단의 H에 결합한다. 예를 들어, -CH₂CH₂CH₃이 -O-로 대체될 수 있다면, 생성된 화합물은 -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, 또는 -CH₂CH₂OH일 수 있다.

[0061] 달리 기재하지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 모든 이성질체 (예를 들면, 상기 구조의 거울이성질체, 부분입체이성질체, 기하, 구조 및 회전 형태)를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대해서 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체 및 (Z) 및 (E) 구조 이성질체가 본 발명에 포함한다. 당업자에게 이해될 수 있듯이, 치환기는 임의의 회전가능한 결합 주위에서 자유롭게 회전할 수 있다. 예를 들어,



[0062] 그러므로, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성질체 뿐만 아니라 거울이성질체, 부분입체이성질체, 기하, 구조 및 회전 혼합물도 본 발명의 범위에 속한다.

[0063] 달리 기재하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위에 속한다.

[0064] 또한, 달리 기재하지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원소의 존재만 상이한 화합물들을 포함한다. 예를 들면, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하는 것 또는 탄소를 ¹³C 또는 ¹⁴C 풍부한 탄소로 대체하는 것을 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위에 속한다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 생물학적 분석시 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0065] 본 발명의 화합물은 처리를 위해 유리 형태로, 또는 적절한 경우 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 의도된 사용에 적합한 화합물의 염을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 염은 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사용하기에 적합하고 적당한 이익/위험 비에 알맞다. 다른 실시양태에서, 상기 염은 시험관내 분석, 반응속도론적 연구, 결정학상의 연구 등에 사용하기에 적합할 수 있다.

[0067] 제약상 허용되는 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 에스. 엠. 버지(S.M. Berge) 등은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 제약상 허용되는 염에 대해서 상세히 기재하고 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 이들 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일 계내에서 제조될 수 있다. 산 부가염은 1) 정제된 화합물을 그의 유리 형태로 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시키고, 2) 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조할 수 있다.

[0068] 제약상 허용되는 비독성 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기 산을 사용하여 형성되거나 이온교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염으로는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스ulfate, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포에이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포

네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 과모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 등이 포함된다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유 기의 4급화를 고려한다. 수 또는 오일 가용성 또는 분산성 생성물은 4급화를 통해 수득할 수 있다.

[0069] 염기 부가염은 1) 정제된 화합물을 그의 유리 형태로 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, 2) 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조할 수 있다. 염기 부가염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속으로는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등이 포함된다. 추가로, 제약상 허용되는 염은 적합한 경우, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 다른 산 및 염기는 그 자체가 제약상 허용되지 않을 지라도, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 산 또는 염기 부가염을 수득하는 데에 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.

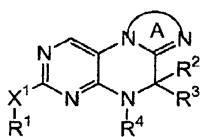
[0070] 하기 약어가 사용된다:

- [0071] LG 이탈기
- [0072] TBTU 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0073] DMSO 디메틸 술포사이드
- [0074] DMA 디메틸 아세트아미드
- [0075] TCA 트리클로로아세트산
- [0076] ATP 아데노신 트리포스페이트
- [0077] DEAD 디에틸아조디카르복실레이트
- [0078] HEPES 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술포산
- [0079] BSA 소 혈청 알부민
- [0080] DTT 디티오프레이틀
- [0081] MOPS 4-모르폴린프로판술포산
- [0082] NMR 핵 자기 공명
- [0083] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0084] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광계
- [0085] TLC 박층 크로마토그래피
- [0086] Rt 체류 시간

발명의 상세한 설명

[0087] 몇몇 측면에서, 본 발명은 단백질 키나제의 억제제로서 유용한 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0088] <화학식 I>



[0089] 상기 식에서,
[0090]

- [0091] 고리 A는 C₁₋₆할로알킬, 할로, NO₂, -OH, -CN 또는 임의로 치환된 C₁₋₆알킬로 치환될 수 있는 5-원 헤테로아릴 고리이고;
- [0092] X¹은 결합, -O-, -NR⁸-, -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-이고;
- [0093] R¹은 H, C₁₋₁₀ 지방족, C₃₋₁₀ 지환족, C₆₋₁₀ 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 3 내지 10원 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 R¹은 0 내지 5개의 J¹로 치환될 수 있고;
- [0094] 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, C₁₋₁₀ 지방족, 또는 C₃₋₁₀ 지환족이고, 여기서 각각의 R² 및 R³은 각각 0 내지 5개의 J² 및 J³으로 독립적으로 치환될 수 있거나, 또는
- [0095] R² 및 R³은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 고리를 형성하고, 여기서 R² 및 R³에 의해 형성된 상기 모노시클릭 고리는 0 내지 4개의 J²³으로 치환될 수 있고;
- [0096] R⁴는 H, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', C₁₋₁₀ 지방족, C₃₋₁₀ 지환족, C₆₋₁₀ 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 10원 헤테로시클릴, (C₁₋₆ 지방족)-(C₃₋₁₀ 지환족), (C₁₋₆ 지방족)-(C₆₋₁₀ 아릴), 또는 (C₁₋₆ 지방족)-(5 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 상기 R⁴는 0 내지 5개의 J⁴로 치환될 수 있고;
- [0097] R⁸은 H, C₁₋₆ 지방족, C₃₋₈ 지환족, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고;
- [0098] 각각의 J¹은 독립적으로 C₁₋₆ 할로알킬, 할로, NO₂, CN, Q, 또는 -Z-Q이거나, 또는 2개의 J¹이 함께 =O를 형성할 수 있고;
- [0099] 각각의 Z는 독립적으로 C₁₋₆ 지방족이고, 상기 C₁₋₆ 지방족 중의 0 내지 3개의 -CH₂- 단위는 -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-로 대체될 수 있고, 여기서 상기 C₁₋₆ 지방족 중 임의의 대체되지 않은 -CH₂- 단위는 0 내지 2개의 J²로 치환될 수 있고;
- [0100] 각각의 Q는 독립적으로 H, C₁₋₆ 지방족, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 방향족 또는 비방향족 모노시클릭 고리, 또는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 12원 방향족 또는 비방향족 바이시클릭 고리이고, 여기서 각각의 Q는 독립적으로 0 내지 5개의 J⁰로 치환될 수 있고;
- [0101] 각각의 J² 및 J³은 독립적으로 C₁₋₆ 지방족, C₃₋₆ 지환족, 또는 -(C₁₋₄알킬)_n-V¹이고, 여기서,
- [0102] n은 0 또는 1이고,
- [0103] 각각의 V¹은 독립적으로 할로(C₁₋₄ 지방족), -O(할로C₁₋₄ 지방족), 할로, NO₂, CN, OH, OR", SH, SR", NH₂, NHR", N(R")₂, COH, COR", CO₂H, CO₂R", CONH₂, CONHR", CONR"₂, OCOR", OCONH₂, OCONHR", OCON(R")₂, NHCOR", NR"COR", NHCOR", NR"CO₂R", NHCO₂H, NR"CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR", NHCON(R")₂, SO₂NH₂, SO₂NHR", SO₂N(R")₂, NHSO₂R", NR"SO₂R"이거나,
- [0104] V¹은 C₃₋₆ 지환족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 3 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 여기서 상기 시클릭 기는 0 내지 3개의 J^V로 치환될 수 있고;
- [0105] 각각의 R"는 독립적으로 비치환된 C₁₋₄ 지방족이거나, 또는 동일한 원자에 결합된 동일한 J² 및 J³ 두 개가 함께

=O를 형성할 수 있고;

- [0106] 각각의 J^z 및 J^v 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 지방족, C_{3-6} 지환족, NO_2 , CN, OH, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 지방족), $N(C_{1-4}$ 지방족) $_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족), $-O(\text{할로}C_{1-4}$ 지방족), 또는 할로(C_{1-4} 지방족)이고;
- [0107] 각각의 J^0 , J^4 , 및 J^{23} 은 독립적으로 -M 또는 -Y-M이고;
- [0108] 각각의 Y는 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 지방족이고, 상기 C_{1-6} 지방족 중의 0 내지 3개의 $-CH_2-$ 단위는 -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, 또는 -S(O) $_2$ -로 대체될 수 있고;
- [0109] 각각의 M은 독립적으로 H, C_{1-6} 지방족, C_{3-6} 지환족, 할로(C_{1-4} 지방족), O(할로 C_{1-4} 지방족), 3 내지 6원 헤테로시클릴, 할로, NO_2 , CN, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR', $N(R')$ $_2$, COH, COR', CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $OCOR'$, $OCONH_2$, $OCONHR'$, $OCON(R')$ $_2$, $NHCOR'$, $NR'COR'$, $NHCO_2R'$, $NR'CO_2R'$, $NHCO_2H$, $NR'CO_2H$, $NHCONH_2$, $NHCONHR'$, $NHCON(R')$ $_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR' , $SO_2N(R')$ $_2$, $NHSO_2R'$, 또는 $NR'SO_2R'$ 이고;
- [0110] 각각의 R은 독립적으로 H 또는 비치환된 C_{1-6} 지방족이고;
- [0111] 각각의 R'는 비치환된 C_{1-6} 지방족이거나, 또는 2개의 R' 기가 이들이 결합된 원자와 함께 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 또는 1개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 고리를 형성한다.
- [0112] 몇몇 실시양태에서, 고리 A는 C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , OH, CN 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있는 트리아졸 고리이다.
- [0113] 특정 실시양태에서, 고리 A는 C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , OH, CN 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있는 이미다졸 고리이다.
- [0114] 몇몇 실시양태에서, X^1 은 -O-, $-NR^8-$, 또는 -S-이다.
- [0115] 다른 실시양태에서, X^1 은 $-NR^8-$ 이다.
- [0116] 몇몇 실시양태에서, R^8 은 H 또는 $-C(O)OR$ 이고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬이고; 예를 들어 R^8 은 $-C(O)OCH_3$ 이다.
- [0117] 특정 실시양태에서, R^1 은 H, 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 C_{5-10} 헤테로아릴이다.
- [0118] 몇몇 실시양태에서, R^1 은 -O-Q, 할로, $-C(O)N(R)-Q$, 또는 Q로 치환될 수 있고, 여기서 Q, $-C(O)N(R)-Q$ 및 -O-Q 중의 각 Q는 독립적으로 0 내지 5개의 J^0 로 치환될 수 있다.
- [0119] 몇몇 실시양태에서, R^1 은 파라 위치에서 $-C(O)N(R)-Q$ 로, 임의의 나머지 위치에서 -O-Q, 할로 또는 Q로 치환될 수 있는 페닐이고, 여기서 Q, $-C(O)N(R)-Q$ 및 -O-Q 중의 각 Q는 독립적으로 0 내지 5개의 J^0 로 치환될 수 있다.
- [0120] 몇몇 실시양태에서, J^0 는 C_{3-6} 지환족, 할로(C_{1-4} 지방족), O(할로 C_{1-4} 지방족), 또는 3 내지 6원 헤테로시클릴로 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족이다.
- [0121] 몇몇 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)N(R)-Q$ 로 치환되고 임의의 나머지 위치에서 -O-Q, 또는 Q로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 Q, $-C(O)N(R)-Q$ 및 -O-Q 중의 각 Q는 독립적으로 0 내지 5개의 J^0 로 치환될 수 있다.
- [0122] 몇몇 실시양태에서, $-C(O)N(R)-Q$ 중의 Q는 H, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 할로지방족, C_{3-7} 지환족, C_{3-7} 헤테로지환족, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알콕시) C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알콕시이다.

- [0123] R^1 이 파라 위치에서 Q로 치환된 페닐인 몇몇 실시양태에서, 페닐은 임의의 나머지 위치에서 할로, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 할로지방족, C_{3-7} 지환족, C_{3-7} 헤테로지환족, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알콕시) C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알콕시로 치환될 수 있다.
- [0124] 몇몇 실시양태에서, $-C(O)N(R)-Q$ 중의 Q는 메틸, 에틸, 1-메틸피페리딘-4-일, 시클로프로필, 시클로펜틸, 3-푸라닐, 3-플루오로피롤리딘-1-일 또는 3,3-디플루오로시클로부틸이다.
- [0125] 몇몇 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다.
- [0126] 특정 실시양태에서, R^1 은 페닐의 파라 위치에서 1개 이상의 Q로 치환된 페닐이고, Q는 플루오로, 카르복시, 트리플루오로메틸, 4-메틸피페라진-1-일, 디플루오로메톡시, 모르폴린-1-일, 피라졸-1-일 또는 피롤리딘-1-일이다.
- [0127] 몇몇 예에서, R^1 은 $-C(O)N(R)-Q$ 로 치환되고 임의의 나머지 위치에서 $-O-Q$, 또는 Q로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 Q, $-C(O)N(R)-Q$ 및 $-O-Q$ 중의 각 Q는 독립적으로 0 내지 5개의 J^0 로 치환될 수 있다.
- [0128] 몇몇 실시양태에서, $-C(O)N(R)-Q$ 중의 Q는 H, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 할로지방족, C_{3-7} 지환족, C_{3-7} 헤테로지환족, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알콕시) C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알콕시이다.
- [0129] 추가의 실시양태에서, $-C(O)N(R)-Q$ 중의 Q는 메틸, 에틸, 1-메틸피페리딘-4-일, 시클로프로필, 시클로펜틸, 3-푸라닐, 3-플루오로피롤리딘-1-일 또는 3,3-디플루오로시클로부틸이다.
- [0130] 몇몇 예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다. 추가의 예에서, R^1 은 H, 에틸, 시클로프로필 또는 시클로펜틸이다.
- [0131] 몇몇 실시양태에서, R^1 은 파라 위치에서 Q 또는 $-ZQ$ 로 치환된 페닐이다. 몇몇 예에서, 파라 위치에서의 치환기는 플루오로, 카르복시, 트리플루오로메틸, 4-메틸피페라진-1-일, 디플루오로메톡시, 모르폴린-1-일, 피라졸-1-일 또는 피롤리딘-1-일이다.
- [0132] 몇몇 실시양태에서, R^1 은 티오펜-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 또는 6-트리플루오로메틸피리딘-3-일이다.
- [0133] 특정 실시양태에서, R^2 및 R^3 각각은 독립적으로 H이거나, 0 내지 5개의 J^2 및 J^3 으로 독립적으로 치환될 수 있는 C_{1-3} 알킬이다. 몇몇 예에서, R^2 는 H이고, R^3 은 C_{1-3} 알킬, 예를 들어 에틸이다.
- [0134] 다른 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^2 및 R^3 에 의해 형성된 상기 모노시클릭 고리는 0 내지 4개의 J^{23} 으로 치환될 수 있다.
- [0135] 몇몇 예에서, J^{23} 은 H, 할로, C_{1-4} 알킬, OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시 또는 아미노이다.
- [0136] 특정 실시양태에서, 각각의 J^2 및 J^3 은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, C_{3-6} 지환족, 또는 $-(C_{1-4}알킬)_n-V^1$ 이고, 여기서
- [0137] n은 0 또는 1이고,
- [0138] 각각의 V^1 은 독립적으로 할로(C_{1-4} 지방족), $-O$ (할로 C_{1-4} 지방족), 할로, NO_2 , CN, OH, OR", SH, SR", NH_2 , NHR", $N(R")_2$, COH, COR", CO_2H , $CO_2R"$, $CONH_2$, $CONHR"$, $CONR"2$, $OCOR"$, $OCNH_2$, $OCONHR"$, $OCON(R")_2$, $NHCOR"$, $NR"COR"$, $NHCO_2R"$, $NR"CO_2R"$, $NHCO_2H$, $NR"CO_2H$, $NHCONH_2$, $NHCONHR"$, $NHCON(R")_2$, SO_2NH_2 , $SO_2NHR"$, $SO_2N(R")_2$, $NHSO_2R"$, $NR"SO_2R"$ 이거나,
- [0139] V^1 은 C_{3-6} 지환족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 3 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 시클릭 기이고,

여기서 상기 시클릭 기는 0 내지 3개의 J^V 로 치환될 수 있고,

[0140] 각각의 R"는 독립적으로 비치환된 C_{1-4} 지방족이거나, 또는 동일한 원자에 결합된 동일한 J^2 및 J^3 두 개가 함께 =O를 형성할 수 있다.

[0141] 몇몇 예에서, 각각의 J^2 및 J^3 은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, C_{3-6} 지환족, 또는 $-(C_{1-4}\text{알킬})_n-V^1$ 이고, 여기서

[0142] n은 0 또는 1이고,

[0143] 각각의 V^1 은 독립적으로 할로(C_{1-4} 지방족), -O(할로 C_{1-4} 지방족), 할로, NO_2 , CN, OH, SH, NH_2 , COH, CO_2H , $CONH_2$, $OCONH_2$, $NHCO_2H$, $NHCONH_2$, SO_2NH_2 이거나, 또는 V^1 은 C_{3-6} 지환족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 3 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 여기서 상기 시클릭 기는 0 내지 3개의 J^V 로 치환될 수 있고;

[0144] 각각의 R"는 독립적으로 비치환된 C_{1-4} 지방족이거나, 또는 동일한 원자에 결합된 동일한 J^2 및 J^3 두 개가 함께 =O를 형성할 수 있다.

[0145] 다른 실시양태에서, 각각의 J^2 또는 J^3 은 독립적으로 아미노, 아미도, CN, OH, C_{1-4} 알콕시, 또는 C_{1-4} 할로알콕시이고, V^1 은 H, 할로, C_{1-4} 알킬, OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시 또는 아미노이다.

[0146] 몇몇 실시양태에서, R^4 는 각각 0 내지 5개의 J^4 로 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, C_{3-10} 지환족, C_{3-10} 헤테로지환족, C_{6-14} 아릴 또는 C_{5-14} 헤테로아릴이다.

[0147] 몇몇 실시양태에서, R^4 는 시클로펜틸이다.

[0148] 몇몇 실시양태에서, 각각의 J^0 , J^4 , 및 J^{23} 은 독립적으로 -M 또는 -Y-M이다.

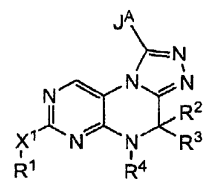
[0149] 특정 실시양태에서, 각각의 Y는 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 지방족이며, 여기서 상기 C_{1-6} 지방족 내의 0 내지 3개의 $-CH_2-$ 단위는 $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 로 대체될 수 있다.

[0150] 다른 실시양태에서, 각각의 M은 독립적으로 H, C_{1-6} 지방족, C_{3-6} 지환족, 할로(C_{1-4} 지방족), O(할로 C_{1-4} 지방족), 3 내지 6원 헤테로시클릴, 할로, NO_2 , CN, OH, OR' , SH, SR' , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, COH, COR' , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $OCOR'$, $OCONH_2$, $OCONHR'$, $OCON(R')_2$, $NHCOR'$, $NR'COR'$, $NHCO_2R'$, $NR'CO_2R'$, $NHCO_2H$, $NR'CO_2H$, $NHCONH_2$, $NHCONHR'$, $NHCON(R')_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR' , $SO_2N(R')_2$, $NHSO_2R'$, 또는 $NR'SO_2R'$ 이다.

[0151] 다른 예에서, 각각의 M은 독립적으로 H, C_{1-6} 지방족, C_{3-6} 지환족, 할로(C_{1-4} 지방족), O(할로 C_{1-4} 지방족), 3 내지 6원 헤테로시클릴이다.

[0152] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II로 나타내어질 수 있다:

화학식 II

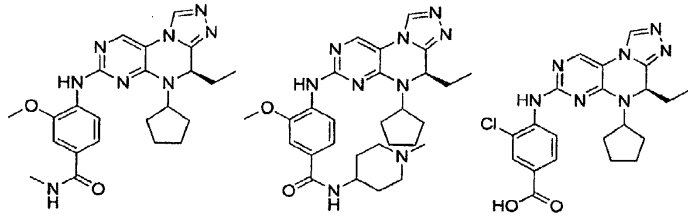


[0153]

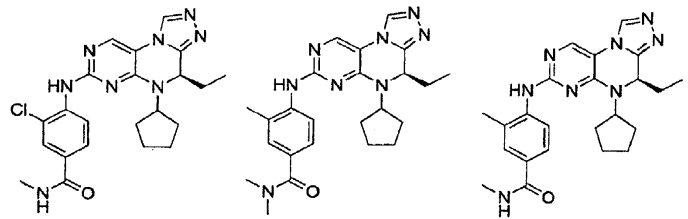
[0154] 상기 식에서, X^1 , R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기 기재한 바와 같고, J^A 는 H, C_{1-4} 알킬, 또는 OH이다.

[0155] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 표 1로 나타내어진다.

표 1

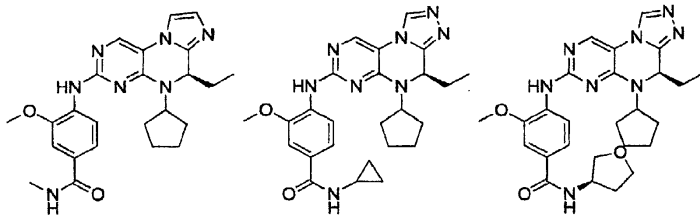


I-1 I-2 I-3

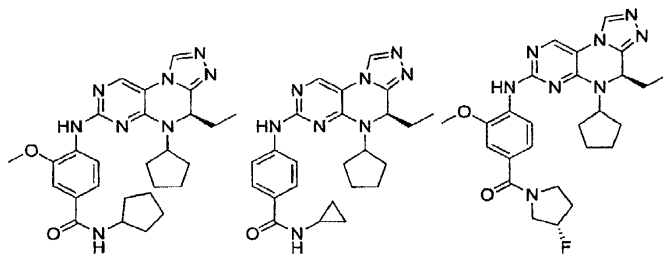


I-4 I-5 I-6

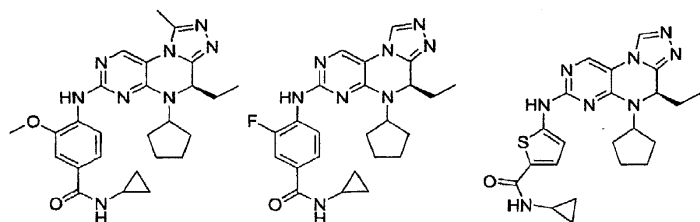
[0156]



I-7 I-8 I-9

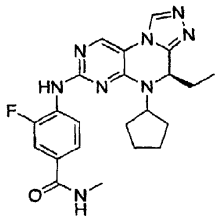


I-10 I-11 I-12

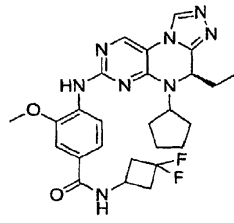


I-13 I-14 I-15

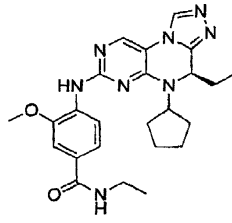
[0157]



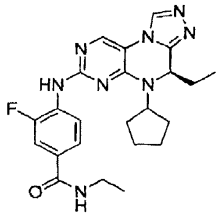
I-16



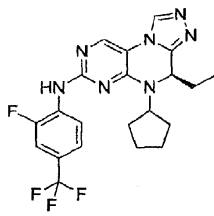
I-17



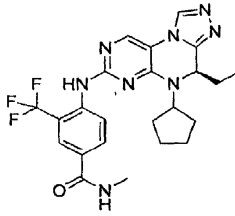
I-18



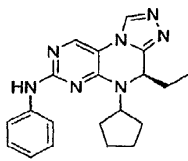
I-19



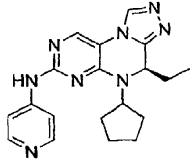
I-20



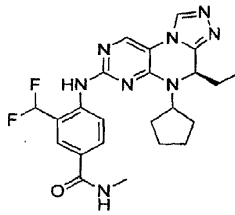
I-21



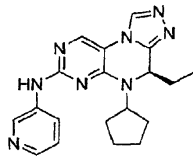
I-22



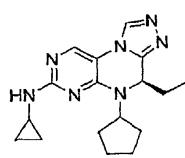
I-23



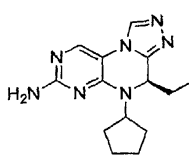
I-24



I-25

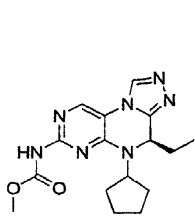


I-26

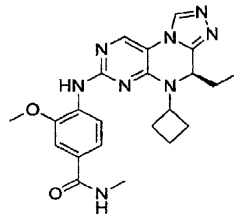


I-27

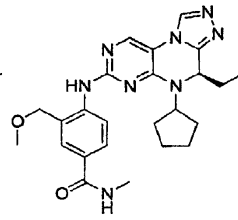
[0158]



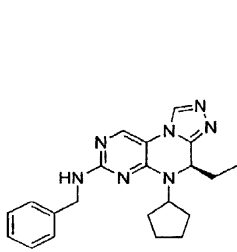
I-28



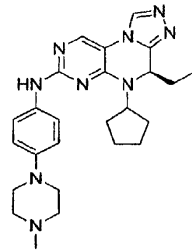
I-29



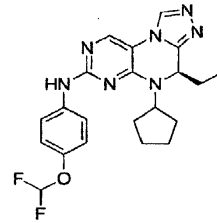
I-30



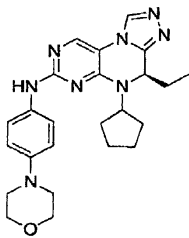
I-31



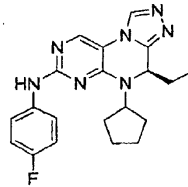
I-32



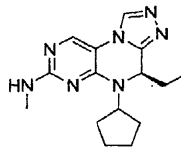
I-33



I-34

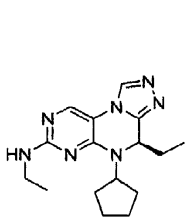


I-35

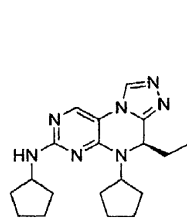


I-36

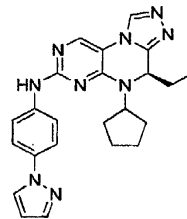
[0159]



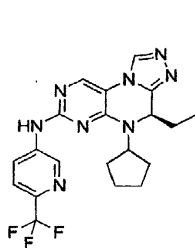
I-37



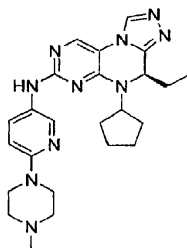
I-38



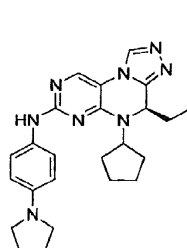
I-39



I-40



I-41



I-42

[0160]

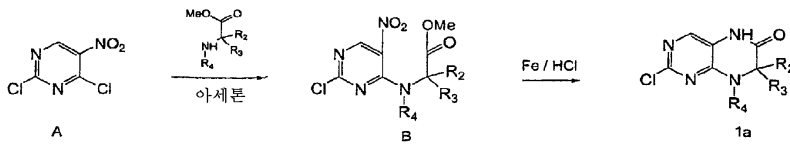
[0161]

일반적 합성 방법론

[0162]

본 발명의 화합물은 하기 일반적 반응식에 도시된 바와 같은 방법 및 뒤따르는 제조예에 의해 일반적으로 제조할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 하기 반응식의 모든 변수는 본원에 정의된 바와 같다

반응식 1

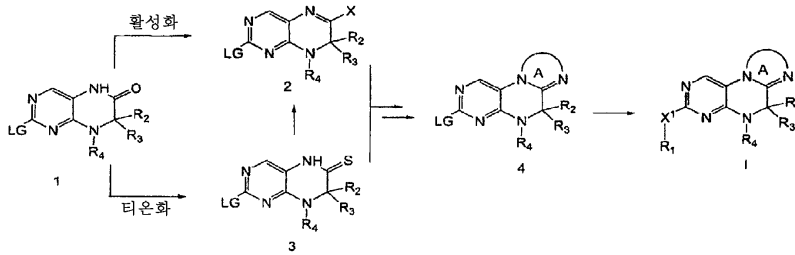


[0163]

[0164]

상기 반응식 1은 하기 도시된 순서에 대한 출발점 1a를 제공하는 합성 경로를 나타낸다 (US20040176380 참조). 화합물 A의 위치 4에 있는 클로로를 아세톤 (또는 헥산) 중의 아미노에스테르로 대체하여 B를 수득한다. 니트로기의 환원, 이어서 동일 계내에서의 분자내 고리화로 화합물 1a를 수득한다.

반응식 2

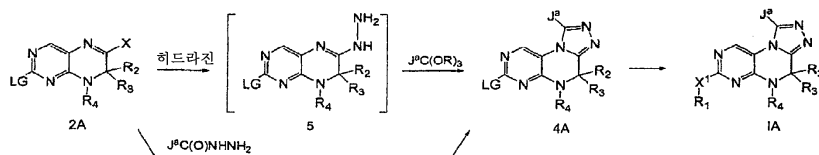


[0165]

[0166]

상기 반응식 2는 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적 합성 경로를 나타낸다. LG가 적합한 이탈기인 1 (US20040176380 참조) 중의 락탐 관능기를 공지된 조건하에서 활성화시켜 화합물 2 (X는 할로, 알콕시 및 포스페이트일 수 있으나 이에 제한되지 않음)를 수득한다. 이어서, 화합물 2를 (고리 A에 따라) 1 내지 2 연속 단계에 착수시켜 화합물 4를 수득한다. 다르게는, 1 중의 카르보닐 아미드를 티오카르보닐로 변환시켜 티오락탐 3을 수득할 수 있다. 이어서, 화합물 3을 화합물 2 (X = 알킬티오)로 변환시키거나, (고리 A에 따라) 1 내지 2 연속 단계에 착수시켜 화합물 4를 수득한다. LG는 최종적으로 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 수단으로서 사용할 수 있다. 상기 마지막 단계에서, 예를 들어, LG를 아민으로 대체하거나, 공지된 팔라듐 보조의 커플링 반응, 예컨대 스즈끼(Suzuki), 스틸(Stille) 또는 부흐발트(Buchwald) 반응에 착수시킬 수 있다.

반응식 3



[0167]

[0168]

상기 반응식 3은 고리 A가 트리아졸인 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적 합성 경로를 나타낸다. 2A 중의 클로로이미데이트 (X=Cl) 또는 2A 중의 포스페이트 (X=OP(O)(OEt)₂)를 히드라진과 반응시켜 중간체 5를 수득한다. 5와 오르토에스테르 J^aC(OR)₃의 반응으로 고리 A가 트리아졸인 화합물 4A를 수득한다. 다르게는, 2A 중의 클로로이미데이트 또는 포스페이트 (X=OP(O)(OEt)₂)를 아실히드라진 J^aC(O)NHNH₂와 반응시켜 고리 A가 트리아졸인 화합물 4A를 직접 수득할 수 있다. LG는 최종적으로 화학식 IA의 화합물의 제조를 위한 수단으로서 사용할 수 있다. 상기 마지막 단계에서, 예를 들어, LG를 아민으로 대체하거나, 당업자에게 공지된 팔라듐 보조의 커플링 반응 (예컨대 스즈끼, 스틸 또는 부흐발트 반응)에 착수시킬 수 있다.

[0169]

아미드 R¹-NH-CO-R²를 R¹-트리아졸-R²로 변환시키는 유사한 접근법이 문헌에 보고되어 있으며, 예를 들면 하기와 같다.

[0170]

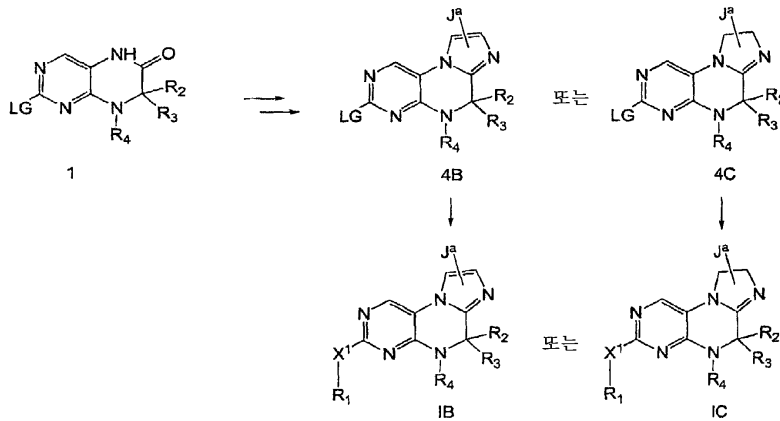
• Trends in Het Chem, 8, 49-60, 2002

[0171]

• J Org Chem, 70(7), 2878-2880, 2005

[0172] · Bioorg Med Chem Lett, 15(19), 4359-4362, 2005

반응식 4



[0173]

[0174] 상기 반응식 4는 고리 A가 이미다졸 1B, 또는 이미다졸린 1C일 수 있으나 이에 제한되지 않는 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적 합성 경로를 나타낸다.

[0175] 아미드 R¹-NH-CO-R²를 R¹-이미다졸-R²로 변환시키는 유사한 접근법이 문헌에 보고되어 있으며, 예를 들면 하기와 같다.

[0176] · Afinidad, 45 (417), 443-446, 1988

[0177] · J Org Chem, 59 (7), 5084-5087, 1994

[0178] · Hev. Chim. Acta, 80 (3), 979-987, 1997

[0179] · US2004132708

[0180] · Bioorg Med Chem Lett, 12 (21), 3219-3222, 2002

[0181] 아미드 R¹-NH-CO-R²를 R¹-이미다졸린-R²로 변환시키는 유사한 접근법이 문헌에 보고되어 있으며, 예를 들면 하기와 같다.

[0182] · Afinidad, 45 (417), 443-446, 1988

[0183] · J Het Chem, 19 (1), 193-200, 1982

[0184] · J Org Chem, 50 (13), 2220-2224, 1985

[0185] · Indian J Chem, 12 (3), 263-269, 1974

[0186] · Heterocycles, 60 (6), 1425-1432, 2003

[0187] 아미드 R¹-NH-CO-R²를 R¹-테트라히드로피리미딘-R²로 변환시키는 유사한 접근법이 문헌에 보고되어 있으며, 예를 들면 하기와 같다.

[0188] · J Am Chem Soc, 126 (7), 1971-1979, 2004

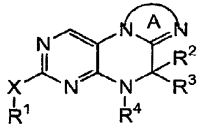
[0189] · Angew Chemie, 43 (4), 478-482, 2004

[0190] · J Am Chem Soc, 103 (14), 4186-4194, 1981

[0191] · Indian J Chem, 12 (3), 263-269, 1974

[0192] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0193] <화학식 I>



[0194]

[0195] 상기 식에서,

[0196] X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 및 고리 A는 본원에 정의된 바와 같다.

[0197] 본원에 사용된 용어 "커플링 반응"은 탄소-탄소 결합이 금속 촉매의 도움으로 형성되는 반응을 의미한다. 보통, 탄소 원자 중 하나는 관능기 ("교차-커플링기")에 결합하는 반면, 다른 탄소 원자는 할로겐에 결합한다. 커플링 반응의 예로는 스즈키 커플링, 스틸 커플링, 네기쉬 및 부흐발트 커플링이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0198] 본원에 사용된 용어 "커플링 기"는 커플링 반응 내의 다른 관능기 (예컨대 할로)와 반응하여 탄소-탄소 ("C-C") 결합 또는 탄소-질소 ("C-N") 결합을 형성할 수 있는 관능기를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, C-C 결합은 2개의 방향족 기 사이에서 형성된다.

[0199] 본원에 사용된 용어 "커플링 조건"은 커플링 반응이 일어나게 하기 위해 요구되는 화학적 조건 (예컨대 온도, 반응 시간의 길이, 요구되는 용매의 부피)을 의미한다.

[0200] 커플링 기 및 그의 각각의 커플링 조건의 예로는 보론산 및 보론산 에스테르와 스즈키 커플링 조건, SnBu_3 과 스틸 커플링 조건 및 ZnX 와 네기쉬 커플링 조건이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0201] 상기 세 가지 커플링 조건 모두는 전형적으로 촉매, 적합한 용매, 및 경우에 따라 염기의 사용을 포함한다. 스즈키 커플링 조건은 팔라듐 촉매, 적합한 염기 및 적합한 용매의 사용을 포함한다. 적합한 팔라듐 촉매의 예로는 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 적합한 염기로는 K_2CO_3 및 Na_2CO_3 이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 적합한 용매로는 테트라히드로푸란, 톨루엔 및 에탄올이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0202] 스틸 커플링 조건은 촉매 (보통은 팔라듐, 그러나 때때로 니켈), 적합한 용매, 및 다른 임의의 시약의 사용을 포함한다. 적합한 촉매의 예로는 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 적합한 용매로는 테트라히드로푸란, 톨루엔 및 디메틸포름아미드가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0203] 네기쉬 커플링 조건은 촉매 (팔라듐 또는 니켈) 및 적합한 용매의 사용을 포함한다. 적합한 촉매의 예로는 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 및 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ 가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 적합한 용매로는 테트라히드로푸란, 톨루엔, 및 디메틸포름아미드가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 스즈키, 스틸 및 네기쉬 조건은 당업자에게 공지되어 있고, ["March's Advanced Organic Chemistry"]를 비롯한 다양한 문헌에 보다 상세히 기재되어 있다.

[0204] 부흐발트 커플링 조건은 팔라듐 촉매, 적합한 염기 및 적합한 용매의 사용을 포함한다. 적합한 팔라듐 촉매의 예로는 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 와 크산트포스, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 적합한 염기로는 Cs_2CO_3 , K_2CO_3 및 Na_2CO_3 이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 적합한 용매로는 디옥산, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 및 에탄올이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0205] 당업자가 이해할 수 있듯이, 커플링 기는 커플링 기 전구체로부터 형성된다. "커플링 기 전구체"는 교차-커플링 기를 형성하기 위해 사용되는 시약 또는 시약의 군이다. 예로는 네기쉬 커플링 반응에서 보로네이트 에스테르의 형성을 위한 비스(피나콜레이트)디보란, 보론산의 형성을 위한 트리메틸보레이트, 스타난의 형성을 위한 Bu_3SnCl , 및 아연산염의 형성을 위한 ZnCl_2 가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 적합한 커플링 기 형성 조건의 예로는 팔라듐-매개 촉매반응을 통한 보론산 에스테르의 제조; 보론산 에스테르의 가수분해에 의한 보론산의 제조; 하기 2단계 과정: 1) 할로겐 금속 교환, 이어서 2) Bu_3SnCl 과의 금속교환반응을 통한 스타난의 제조; 및 하기 2단계 과정: 1) 할로겐 금속 교환, 이어서 2) ZnCl_2 의 부가를 통한 아연산염의 제조가 포함되나 이에 제한되

지 않는다.

- [0206] 본 발명의 다른 측면은, 단백질 키나제의 억제제이므로 본원에 기재된 다른 용도와 함께 질환, 장애 및 질병의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명의 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 화합물을 포함하고, 임의로 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 임의로 하나 이상의 추가의 치료제를 더 포함한다.
- [0207] 본 발명은 단백질 키나제의 억제제로서 유용한 화합물 및 조성물을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 단백질 키나제는 PLK이다. 몇몇 실시양태에서, 이는 PLK1이다.
- [0208] 단백질 키나제의 억제제로서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 단백질 키나제가 연관된 질환, 질병 또는 장애를 치료하거나 그의 중증도를 감소시키기 위해 특히 유용하다. 한 측면에서, 본 발명은 단백질 키나제가 질환 상태에 연관된 질환, 질병 또는 장애를 치료하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 효소 활성의 억제가 질환의 치료에 연관된 키나제 질환, 질병 또는 장애를 치료하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 단백질 키나제와의 결합에 의해 효소 활성을 억제하는 화합물로 질환, 질병 또는 장애를 치료하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 방법을 제공한다. 다른 측면은 단백질 키나제 억제제로 키나제의 효소 활성을 억제함으로써 질환, 질병 또는 장애를 치료하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 방법을 제공한다.
- [0209] 몇몇 실시양태에서, 상기 단백질 키나제 억제제는 PLK 억제제이다.
- [0210] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0211] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 자가면역 질환, 염증성 질환, 증식성 및 과다증식성 질환, 면역학적 매개 질환, 골질환, 대사성 질환, 신경계 및 신경퇴행 질환, 심혈관 질환, 호르몬 관련 질환, 알레르기, 천식, 및 알츠하이머병으로부터 선택된 질병을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 단백질 키나제는 PLK이다. 다른 실시양태에서, 상기 질병은 증식성 장애 및 신경퇴행 장애로부터 선택된다.
- [0212] 치료 또는 예방할 특정 단백질 키나제-매개 질병에 따라, 상기 질병을 치료 또는 예방하기 위해 보통 투여되는 추가의 약물을 본 발명의 억제제와 함께 투여할 수 있다. 예를 들어, 화학요법제 또는 다른 항증식제를 증식성 질환을 치료하기 위해 본 발명의 단백질 키나제 억제제와 조합할 수 있다.
- [0213] 상기 추가 약제들은 단백질 키나제 억제제-함유 화합물 또는 조성물과 별도로, 다중 투여량 처방계획의 일부로서 투여할 수 있다. 다르게는, 상기 약제는 단일 조성물 중에서 단백질 키나제 억제제와 함께 혼합된 단일 투여형의 일부일 수 있다.
- [0214] 단백질 키나제의 억제제로서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 생물학적 샘플에 유용하다. 본 발명의 한 측면은 생물학적 샘플을 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 생물학적 샘플에서 단백질 키나제 활성의 억제에 관한 것이다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유 동물로부터 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물 또는 기타 체액 또는 이들의 추출물을 포함하나 이에 제한되지 않는 시험관내 또는 생체의 샘플을 의미한다.
- [0215] 생물학적 샘플에서 단백질 키나제 활성의 억제는 당업자에게 공지된 각종 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예로는 수혈, 장기 이식 및 생물학적 시험편 저장이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0216] 본 발명의 다른 측면은 생물학적 및 병리학적 현상에서의 단백질 키나제의 연구; 이러한 단백질 키나제로 매개되는 세포내 신호 변환 경로의 연구; 및 신규 단백질 키나제 억제제의 비교 평가에 관한 것이다. 이러한 용도의 예로는 생물학적 분석, 예컨대 효소 분석 및 세포-기재 분석이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0217] 단백질 키나제 억제제로서의 화합물의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주에서 분석할 수 있다. 시험관내 분석으로는 키나제 활성 또는 활성화된 키나제의 ATPase 활성의 억제를 결정하는 분석이 포함된다. 다른 시험관내 분석은 단백질 키나제에 결합하는 억제제의 능력을 정량하며, 결합 전 억제제를 방사능표지하고, 억제제/키나제 복합체를 단리하고, 결합된 방사능표지의 양을 결정하거나, 신규 억제제를 공지된 방사능리간드에 결합된 키나제와 함께 인큐베이션하는 경쟁 실험을 수행함으로써 측정할 수 있다. PLK1, PLK2, PLK3, 및 PLK4의 억제제로서 본 발명에 사용된 화합물을 분석하기 위한 상세한 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다.

- [0218] 본 발명의 한 측면은 과도한 또는 비정상적 세포 증식을 특징으로 하는 질환, 장애, 및 질병의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 이러한 질환으로는 증식성 또는 과다증식성 질환, 및 신경퇴행 질환이 포함된다.
- [0219] 증식성 및 과다증식성 질환의 예로는 암이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0220] 용어 "암"에는 하기 암: 유방암; 난소암; 자궁경부암; 전립선암; 고환암, 비뇨생식관암; 식도암; 후두암, 아교모세포종; 신경모세포종; 위암; 피부암, 각화극세포종; 폐암, 표피모양 암종, 거대 세포 암종, 소세포 암종, 폐 샘암종; 골암; 결장암; 결장직장암; 샘종; 췌장암, 샘암종; 갑상선암, 소포 암종, 미분화된 암종, 유두상 암종; 고환종; 흑색종; 육종; 방광 암종; 간 암종 및 담즙관암; 신장 암종; 골수성 장애; 림프성 장애, 호지킨병, 모발상 세포; 구강 및 인두 (구부) 암, 입술암, 설암, 입암, 인두암; 소장암; 결장-직장암, 대장암, 직장암; 뇌암 및 중추신경계 암; 만성 골수성 백혈병 (CML), 및 백혈병이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0221] 신경퇴행 질환의 예로는 알츠하이머병이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0222] 본 발명의 다른 측면은 유효량의 화합물, 또는 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 증식성 또는 과다증식성 질환 또는 신경퇴행 질환으로부터 선택된 질환의 치료 또는 그의 중증도 감소가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 또는 그의 중증도 감소 방법을 제공한다.
- [0223] 특정 실시양태에서, 화합물 또는 제약상 허용되는 조성물의 "유효량"은 상기 질환을 치료하기 위해 유효한 양이다. 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 상기 질환을 치료하거나 그의 중증도를 감소시키는 데에 유효한 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 이용하여 투여될 수 있다.
- [0224] 몇몇 실시양태에서, 상기 질환은 단백질-키나제 매개 질병이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 질환은 PLK-매개 질환이다.
- [0225] 본원에 사용된 용어 "단백질 키나제-매개 질병"은 단백질 키나제가 역할을 하는 임의의 질환 또는 다른 유해한 질병을 의미한다. 이러한 질병으로는 자가면역 질환, 염증성 질환, 증식성 및 과다증식성 질환, 면역학적 매개 질환, 골질환, 대사성 질환, 신경계 및 신경퇴행 질환, 심혈관 질환, 호르몬 관련 질환, 알레르기, 천식, 및 알츠하이머병이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0226] 본원에 사용된 용어 "PLK-매개 질병"은 PLK가 역할을 하는 임의의 질환 또는 다른 유해한 질병을 의미한다. 이러한 질병으로는 증식성 또는 과다증식성 질환, 또는 신경퇴행 질환이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0227] 본 발명의 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 화합물을 포함하고, 임의로 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.
- [0228] 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 더 포함할 수 있다.
- [0229] 예를 들어, 화학요법제 또는 다른 항증식제를 본 발명의 화합물과 조합하여 증식성 질환 및 암을 치료할 수 있다.
- [0230] 공지된 화학요법제의 예로는 글리벡(Gleevec)TM, 아드리아마이신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인테페론 및 백금 유도체가 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0231] 본 발명의 억제제와 또한 조합될 수 있는 약제의 다른 예로는 알츠하이머병의 치료제, 예컨대 아리셉트(Aricept)[®] 및 엑셀론(Excelon)[®]; 파킨슨병의 치료제, 예컨대 L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골린, 트리헥세펜딜 및 아만타딘; 다발 경화증 (MS) 치료제, 예컨대 베타 인터페론 (예를 들어 아보넥스(Avonex)[®] 및 레비프(Rebif)[®]), 코팍손(Copaxone)[®], 및 미토크산트론; 천식 치료제, 예컨대 알부테롤 및 싱글레이어(Singular)[®]; 정신분열증의 치료제, 예컨대 자이프렉사, 리스페르달, 세로켈 및 할로페리돌; 소염제, 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 및 설파살라진; 면역조절제 및 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인테페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 및 설파살라진; 향신경성 인자, 예컨대 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인테페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 틸루졸, 및 항파킨슨제; 심혈관 질환 치료제, 예컨대 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제 및 스타틴; 간질환 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스테릴아민, 인테페론, 및 항바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 항백혈병제, 및 성장 인자; 및 면역결핍 장애 치료제, 예컨대 감마 글로불린이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

- [0232] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 제약상 허용되는 염은 본 발명에 사용된 바와 같은 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 추가로 포함하는데, 상기 담체, 아주반트 또는 비히클로는 원하는 특정 투여형에 적합한 용매, 희석제 또는 기타 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 계면 활성제, 등장제, 등장제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등이 포함된다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)에는 제약상 허용되는 조성물의 제제화에 사용되는 각종 담체 및 이의 공지된 제조 기술이 기재되어 있다. 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 제약상 허용되는 조성물의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 것과 같이 임의의 통상적인 담체가 본 발명의 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고는, 이의 사용은 본 발명의 범위에 포함된다고 고려된다.
- [0233] 제약상 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇몇 예로는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질 (예를 들어 인간 혈청 알부민), 완충 물질 (예를 들어 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 칼륨 소르베이트), 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질 (예를 들어 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨)의 부분 글리세라이드 혼합물, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 양모 지방, 당 (예를 들어 락토즈, 글루코즈, 및 수크로즈), 전분 (예를 들어 옥수수 전분 및 감자 전분), 셀룰로즈 및 이의 유도체 (예를 들어 나트륨 카르복시메틸 셀룰로즈, 에틸 셀룰로즈 및 셀룰로즈 아세테이트), 분말화된 트라가칸트, 맥아, 젤라틴, 탈크, 부형제 (예를 들어 코코아 버터 및 좌제 왁스, 오일 (예를 들어 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참기름, 올리브유, 옥수수 오일 및 대두유), 글리콜 (예를 들어 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜), 에스테르 (예를 들어 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트), 한천, 완충제 (예를 들어 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄), 알긴산, 발열물질 비함유 수, 등장성 염수, 링거액, 에틸 알콜 및 인산염 완충액 뿐만 아니라 기타 비독성 상용성 윤활제 (예를 들어 나트륨 라우릴 술페이트 및 마그네슘 스테아레이트)가 포함되나 이에 제한되지 않으며, 착색제, 방출제, 피복제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 제제업자의 판단에 따라 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다.
- [0234] 단백질 키나제 억제제 또는 그의 약제학적 염은 동물 또는 인간에게 투여하기 위하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 단백질 키나제-매개 질병을 치료 또는 예방하는 데에 유효한 양의 단백질 억제제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 상기 제약 조성물은 본 발명의 또다른 실시양태이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 단백질 키나제-매개 질병은 PLK-매개 질병이다.
- [0235] 치료에 요구되는 화합물의 정확한 양은 대상체의 종, 연령 및 일반적인 상태, 감염 중증도, 특정 제제, 그의 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여 용이성 및 용량 균일성 면에서 투여량 단위 형태로 제제화된다. 본원에 사용된 용어 "투여량 단위 형태"는 치료할 환자에게 적합한 제제의 물리적으로 분리된 단위를 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 1일 총 사용량은 정상적인 의학적 판단 범위 내에서 담당의에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다. 특정 환자 또는 장기에 대한 특정 유효 용량 수준은 치료 대상 장애 및 상기 장애의 중증도, 사용되는 특정 화합물의 활성도, 사용되는 특정 조성물, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 사용되는 특정 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물과 함께 또는 동시 사용되는 약물 및 의학 분야에 잘 알려진 인자를 비롯한 각종 인자에 좌우될 것이다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유 동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.
- [0236] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 인간 또는 다른 동물에게 치료될 감염의 중증도에 따라 경구, 직장, 비경구, 수조내(intracisternally), 질내, 복막내, 국소 (산제, 연고 또는 점적제를 통해), 협측 (구강 또는 비측 분무로서) 등으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해서 1일당 대상체의 체중 kg당 약 0.01 mg 내지 약 50 mg, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 25 mg의 투여량으로 경구적으로 또는 비경구적으로 1일 1회 이상 투여될 수 있다.
- [0237] 경구 투여를 위한 액체 투여형으로는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서제가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 액체 투여형은 활성 화합물 이외에 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일 (특히, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 경구 투여용 조성물은 불활성 희석제 이외에 습윤제, 유화 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향

제와 같은 아주반트를 또한 포함할 수 있다.

- [0238] 주사가능한 제제, 예를 들면, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라서 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비경구적으로 허용되는 비독성 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매로는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 온화한 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가능한 제제의 제조에 사용된다
- [0239] 주사가능한 제제는, 예를 들면, 박테리아-유지 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균시킬 수 있다.
- [0240] 본 발명의 화합물의 효과를 지속시키기 위해서, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 불량한 결정 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 화합물의 흡수 속도는 용해 속도에 좌우되는데, 이는 차례로 결정 크기 및 결정 형태에 또한 좌우될 수 있다. 다르게는, 비경구적으로 투여된 화합물 형태의 지연 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성할 수 있다. 주사가능한 데포(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에 화합물의 미세캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조될 수 있다. 중합체에 대한 화합물의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 화합물의 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 주사가능한 데포 제제는 또한 화합물을 리포솜 또는 생체 조직에 적합한 마이크로에멀전에 포획시킴으로써 제조된다.
- [0241] 직장 또는 질내 투여용 조성물은 바람직하게는, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체로 되어 직장 또는 질내에서 용용되어 활성 화합물을 방출시키는 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 본 발명의 화합물을 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.
- [0242] 경구 투여용 고체 투여형으로는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 하나 이상의 제약상 허용되는 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 인산 이칼슘 및/또는 (a) 전분, 락토즈, 수크로즈, 글루코즈, 만니톨 및 실리산과 같은 충전제 또는 연장제, (b) 카르복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로즈 및 아카시아와 같은 결합제, (c) 글리세롤과 같은 보습제, (d) 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, (e) 파라핀과 같은 용해 지연제, (f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, (g) 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, (h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡착제 및 (i) 탈크, 칼슘스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트와 같은 윤활제, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 완충제를 포함할 수도 있다.
- [0243] 유사한 형태의 고체 조성물이 또한 락토즈 또는 젓당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 제약 제제 분야에서 잘 알려진 장용 피복재 또는 기타 피복재와 같은 피복재 및 셀제를 사용하여 제조할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 장관의 특정 부분에서 활성 화합물(들)만 방출하거나 활성 화합물(들)을 우선적으로 경우에 따라 지연 방식으로 방출시킬 수 있는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스가 포함된다. 유사한 형태의 고체 조성물이 또한 락토즈 또는 젓당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0244] 활성 화합물은 또한 상기 언급한 하나 이상의 부형제와의 미세캡슐화된 형태로 존재할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 제약 제제 분야에서 잘 알려진 장용 피복재, 방출 제어 피복재 또는 기타 피복재와 같은 피복재 및 셀제를 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 수크로즈, 락토즈 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은 또한 일반적인 실습에서와 같이 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정 셀룰로즈와 같은 타정 윤활제 및 기타 타정 보조제를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 장관의 특정 부분에서 활성 화합물(들)만 방출하거나 활성 화합물(들)을 우선적으로 경우에 따라 지연 방식으로 방출시킬 수 있는 조성물일 수도 있다.

사용될 수 있는 포매 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스가 포함된다.

- [0245] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여형은 연고, 페이스트제, 크림제, 로션제, 겔제, 산제, 용액제, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건하에 제약상 허용되는 담체와 혼합되며, 임의의 필요한 보존제 또는 완충제가 요구될 수 있다. 안과용 제제, 귀 점적제 및 눈 점적제 또한 본 발명의 범위에 속한다고 여겨진다. 또한, 본 발명은 화합물의 체내로의 제어 전달을 제공한다는 추가의 잇점을 갖는 경피용 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여형은 화합물을 적합한 매질에 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키기 위해 흡수 향상제가 또한 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 화합물을 분산시킴으로써 제어할 수 있다.
- [0246] 본 발명의 화합물 이외에, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 유도체 또는 프로드럭을 또한 조성물 내에 사용하여 상기 확인된 장애를 치료 또는 예방할 수 있다.
- [0247] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 유도체로서 존재할 수도 있다.
- [0248] "제약상 허용되는 유도체"는 필요로 하는 환자에게 투여시 본원에 달리 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 대사산물 또는 잔기를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 부가물 또는 유도체이다. 제약상 허용되는 유도체의 예로는 에스테르 및 이러한 에스테르의 염이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0249] "제약상 허용되는 유도체 또는 프로드럭"은 수용자에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 그의 억제 활성 대사산물 또는 잔기를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다. 특히 바람직한 유도체 또는 프로드럭은 본 발명의 화합물이 환자에게 투여될 때 (예를 들어 경구 투여된 화합물이 혈액으로 보다 쉽게 흡수되게 함으로써) 이러한 화합물의 생체이용률을 증가시키거나 모 중에 비해 모 화합물의 생물학적 구획 (예를 들어 뇌 또는 림프계)으로의 전달을 향상시키는 것이다.
- [0250] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 프로드럭은 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스페이트 에스테르, 금속 염 및 술포네이트 에스테르가 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0251] 상기 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체로는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질 (예를 들어 인간 혈청 알부민), 완충 물질 (예를 들어 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 칼륨 소르베이트), 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질 (예를 들어 프로타민 술포에이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨), 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0252] 본 발명의 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비측으로, 협측으로, 질내로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"에는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 경막내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 조성물은 경구로, 복막내로 또는 정맥내로 투여된다.
- [0253] 본 발명의 조성물의 멸균 주사가 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 상기 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 이용하여 당업계에서 공지된 기술에 따라 제제화할 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비경구로 허용되는 비독성 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용할 수 있는 허용되는 비히클 및 용매로는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 상기 목적으로, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 비롯한 임의의 온화한 고정 오일을 사용할 수 있다. 천연의 제약상 허용되는 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유와 같이, 지방산, 예컨대 올레산 및 그의 글리세리드 유도체는 특히 그의 폴리옥시에틸화된 형태로 주사제의 제제화에 유용하다. 상기 오일 용액 또는 현탁액은 또한 에멀전 및 현탁액을 비롯한 제약상 허용되는 투여형의 제제화에 통상적으로 사용되는 장쇄 알콜 희석제 또는 세제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 기타 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween), 스팬(Span), 및 제약상 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여형의 제조에 통상적으로 사용되는 기타 유화제 또는 생체이용률 향상제가 또한 제제화의 목적으로 사용될 수 있다.
- [0254] 본 발명의 제약 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 경구로 허용되는 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체로는 락

토즈 및 옥수수 전분이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제도 전형적으로 사용된다. 캡슐제 형태로의 경구 투여에서, 유용한 희석제로는 락토즈 및 건조 옥수수 전분이 포함된다. 경구 투여에 수성 현탁액이 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합된다. 원한다면, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제를 첨가할 수도 있다.

- [0255] 다르게는, 본 발명의 제약 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이는 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체로 되어 직장에서 용용되어 활성 화합물을 방출시키는 적합한 비자극성 부형제와 약제를 혼합함으로써 제조할 수 있다. 이러한 물질에는 코코아 버터, 비즈왁스 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0256] 본 발명의 제약 조성물은, 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 비롯하여 국소 적용으로 쉽게 접근가능한 구역 또는 장기를 포함하는 경우, 국소로 투여될 수도 있다. 적합한 국소 제제는 상기 구역 또는 장기 각각에 대해 쉽게 제조된다.
- [0257] 하부 장관용 국소 적용은 직장 좌제 (상기 참조) 또는 적합한 관장 제제로 수행할 수 있다. 국소 피하 패치도 사용할 수 있다.
- [0258] 국소 적용을 위해, 제약 조성물은 하나 이상의 담체 중에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체로는 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 다르게는, 제약 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 중에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림 중에 제제화될 수 있다. 적합한 담체로는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세틸아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0259] 안구 적용을 위하여, 제약 조성물은 벤질알코늄 클로라이드와 같은 보존제와 함께 또는 보존제 없이 등장성 pH 조정된 멸균 염수 중의 미분화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 등장성 pH 조정된 멸균 염수 중의 용액으로서 제제화될 수 있다. 다르게는, 안구 용도를 위하여, 제약 조성물은 바셀린과 같은 연고 중에 제제화될 수 있다.
- [0260] 본 발명의 제약 조성물은 또한 비취 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 업계에 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로 제조될 수 있다.
- [0261] 단일 투여형을 제조하기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 단백질 키나제 억제제의 양은 치료 대상 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 조성물은 1일당 체중 kg당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg 투여량의 억제제가 상기 조성물을 투여받는 환자에게 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.
- [0262] 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 투여량 및 치료 계획은 사용되는 특정 화합물의 활성도, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합 및 치료의 판단 및 치료할 질환의 중증도를 비롯한 각종 인자에 좌우될 것임을 또한 이해해야 한다. 억제제의 양은 조성물 내 특정 화합물에 따라서도 좌우될 것이다.
- [0263] 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 기재된 제약 조성물 중 하나를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 단백질 키나제-매개 질병 (몇몇 실시양태에서, PLK-매개 질병)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 인간을 의미한다.
- [0264] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 증식성 장애, 예컨대 암, 신경퇴행 장애, 자가면역 장애, 염증성 장애, 및 면역학적 매개 장애로부터 선택된 질병을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 암, 예컨대 유방암, 결장암, 전립선암, 피부암, 췌장암, 뇌암, 비뇨생식관암, 림프계암, 위암, 후두암, 및 폐샘암종 및 소세포 폐암을 비롯한 폐암; 줄종, 당뇨, 골수종, 간비대, 심비대, 알츠하이머병, 남성 섬유증, 및 바이러스 질환, 또는 상기 기재된 임의의 특정 질환으로부터 선택된 질병을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다.
- [0265] 본 발명의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 상기 화합물은 LCMS (액체 크로마토그래피 질량 분광계) 및 NMR (핵 자기 공명)을 포함하나 이에 제한되지 않는 공지된 방법으로 분석할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 본 실시예에 따라 검사할 수 있다. 하기 나타낸 특정 조건은 단지 예이며,

본 발명의 화합물의 제조, 분석 또는 시험에 사용될 수 있는 조건의 범위를 제한하는 것을 의미하지 않음을 이해해야 한다. 대신에, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조, 분석 또는 시험을 위하여 당업자에게 공지된 조건도 또한 포함한다.

실시예

[0266] 본원에 사용된 용어 "Rt(분)"은 화합물에 관련된 분 단위의 HPLC 체류 시간을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, 보고된 체류 시간을 얻기 위해 사용된 HPLC 방법은 다음과 같다:

[0267] 컬럼: ACE C8 컬럼, 4.6 x 150 mm

[0268] 구배: 0-100% 아세트니트릴+메탄올 60:40 (20 mM 트리스 포스페이트)

[0269] 유속: 1.5 mL/분

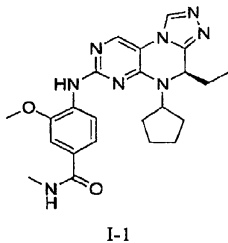
[0270] 검출: 225 nm.

[0271] 질량 분광계. 샘플을 전기분무 이온화와 함께 단일 MS 모드로 작동되는 마이크로매스 쿼트로 마이크로 (MicroMass Quattro Micro) 질량 분광계 상에서 분석하였다. 샘플을 크로마토그래피를 이용하여 질량 분광계로 도입시켰다.

[0272] ¹H-NMR 스펙트럼을 브루커(Bruker) DPX 400 기구를 이용하여 400 MHz에서 기록하고, ppm δ 단위로 보고하였다. 하기 화학식 I의 화합물을 제조하고, 하기와 같이 분석하였다.

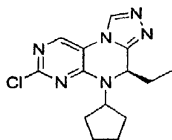
[0273] **실시예 1:**

[0274] 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-메톡시-N-메틸벤즈아미드 (I-1)



[0275]

[0276] **방법 A:** (R)-7-클로로-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘



[0277]

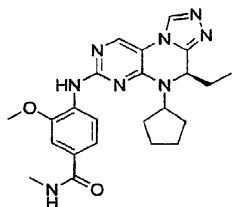
[0278] 옥시염화인 (3.0 ml) 중의 (R)-2-클로로-8-시클로펜틸-7-에틸-7,8-디히드로프테리딘-6(5H)-온 (100 mg, 0.357 mmol)을 110°C에서 3시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 무수 디클로로메탄 중에 용해시키고, THF 중의 1.0 M 히드라진 (3.6 ml, 3.57 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트에 녹이고, 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고 농축하였다. 조 히드라진 잔류물을 트리메틸 오르토포르메이트 (2.0 ml) 중에 용해시키고, 110°C에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고, 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (R)-7-클로로-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘 (68 mg, 63%)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

¹H

[0279] NMR (DMSO D₆) 0.75 (3H, t), 1.50-1.64 (2H, m), 1.80-2.08 (8H, m), 4.22-4.33 (1H, m), 5.28-5.35 (1H, m), 8.68 (1H, s), 9.35 (1H, s); MS (ES⁺) 305.

[0280] **방법 B:** 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-메톡시-

N-메틸벤즈아미드 (I-1)



[0281]

[0282]

에탄올/물 혼합물 (1/4, 5 mL) 중 (R)-7-클로로-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘 (80 mg, 0.263 mmol)의 용액에 4-아미노-3-메톡시-N-메틸벤즈아미드 (72 mg, 0.394 mmol), 이어서 촉매량의 농축 HCl (0.04 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 24시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 염기성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (92 mg, 78% 수율)로서 수득하였다.

[0283]

유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR (DMSO D₆) 0.75 (3H, t), 1.43-1.60 (4H, m), 1.80-2.07 (6H, m), 2.80 (3H, d), 3.88 (3H, s), 4.19 (1H, m), 5.38 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.47 (1H, m), 8.67 (1H, s), 9.31 (1H, s), 9.40 (1H, br s); MS (ES⁺) 449.

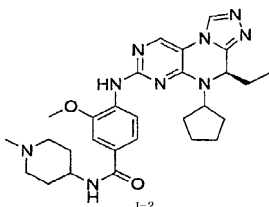
[0284]

[0285]

실시예 2:

[0286]

4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드 (I-2)



[0287]

[0288]

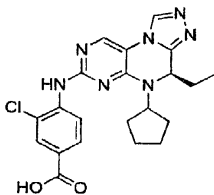
방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR (DMSO D₆) 0.73 (3H, t), 1.52-2.11 (15H, m), 2.25 (3H, s), 2.80-2.92 (2H, m), 3.27-3.32 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.37-4.47 (1H, m), 5.16-5.22 (1H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.61 (1H, s), 9.25 (1H, s); MS (ES⁺) 532.

[0289]

[0290]

실시예 3: 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-클로로벤조산 (I-3)



I-3

[0291]

[0292]

방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

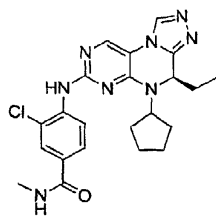
[0293]

MS (ES⁺) 440; (ES⁻) 438.

[0294]

실시예 4

[0295] **방법 C:** 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-클로로-N-메틸벤즈아미드 (I-4)



I-4

[0296]

[0297] 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-클로로벤조산 (I-3) (27 mg)을 DMF (0.4 ml) 중에 용해시키고, 카르보닐 디이미다졸 (12 mg, 0.077 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 용액을 빙조에서 냉각시키고, 메틸아민 기체를 2분 동안 버블링하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압하에 증발시키고, 크로마토그래피로 정제하여 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-클로로-N-메틸벤즈아미드 (15 mg)를 무색 고체로서 수득하였다.

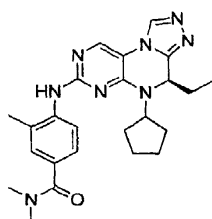
[0298] 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR (DMSO D₆) 0.71 (3H, t), 1.37-2.05 (10H, m), 2.80 (3H, s), 4.12-4.25 (1H, m), 5.20-5.31 (1H, m), 7.88 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.50-8.55 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.97 (1H, br s), 9.35 (1H, s); MS (ES⁺) 453, (ES⁻) 451.

[0299]

[0300] **실시예 5:**

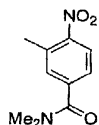
[0301] 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N,N,3-트리메틸벤즈아미드 (I-5)



I-5

[0302]

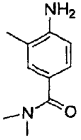
[0303] **방법 D:** N,N,3-트리메틸-4-니트로벤즈아미드



[0304]

[0305] DMF (30 mL) 중의 3-메틸-4-니트로벤조산 (3.0 g, 16.56 mmol)을 카르보닐 디이미다졸 (3.22 g, 1.2 당량)과 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 디메틸아민 (THF 중의 2 M, 25 mL, 3 당량)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (200 ml)에 붓고, EtOAc (x 6)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 에테르로 연화처리한 후 여과하여 N,N,3-트리메틸-4-니트로벤즈아미드 (2.6 g, 무색 고체)를 수득하였다. MS (ES⁺) 209.

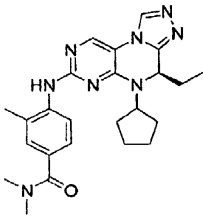
[0306] **방법 E: 4-아미노-N,N,3-트리메틸벤즈아미드**



[0307]

[0308] 메탄올 중의 N,N,3-트리메틸-4-니트로벤즈아미드 (0.6 g, 2.88 mmol)를 H-큐브 기구 (1.2 mL/분, 실온, 주위 압력)를 이용하여 수소첨가하였다. 45분 후, 반응을 종료하였다. 용매를 진공중에 제거하여 4-아미노-N,N,3-트리메틸벤즈아미드를 무색 고체 (정량적 수율)로서 수득하였다. MS (ES⁺) 179.

[0309] **4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3]프테리딘-7-일아미노)-N,N,3-트리메틸벤즈아미드 (I-5)**



I-5

[0310]

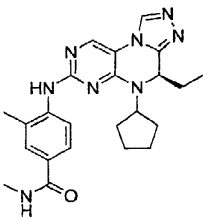
[0311] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR (DMSO D₆) 0.69 (3H, t), 1.25-1.45 (4H, m), 1.70-2.05 (6H, m), 2.27 (3H, s), 2.97 (6H, s), 4.08-4.15 (1H, m), 5.30-5.37 (1H, m), 7.29 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.46 (1H, d), 8.62 (1H, s), 9.33 (1H, s), 9.75 (1H, br s); MS (ES⁺) 447, (ES⁻) 445.

[0312]

[0313] **실시예 6:**

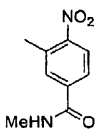
[0314] **4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3]프테리딘-7-일아미노)-N,3-디메틸벤즈아미드 (I-6)**



I-6

[0315]

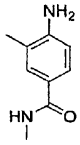
[0316] **N,3-디메틸-4-니트로벤즈아미드**



[0317]

[0318] 방법 D를 이용하여 제조하였다.

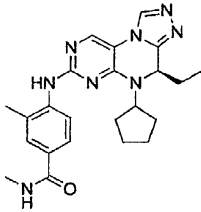
[0319] 4-아미노-N,3-디메틸벤즈아미드



[0320]

[0321] 방법 E를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

[0322] 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3]프테리딘-7-일아미노)-N,3-디메틸벤즈아미드 (I-6)



I-6

[0323]

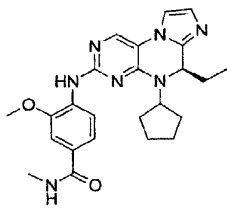
[0324] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR (DMSO D₆) 0.68 (3H, t), 1.15-1.35 (4H, m), 1.65-2.05 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.78 (3H, s), 4.03-4.17 (1H, m), 5.36-5.43 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.52-8.57 (1H, m), 8.74 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.13 (1H, s); MS (ES⁺) 433, (ES⁻) 431.

[0325]

[0326] 실시예 7:

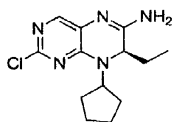
[0327] 4-((R)-5-시클로펜틸-6-에틸-5,6-디히드로이미다조[1,2-f]프테리딘-3-일아미노)-3-메톡시-N-메틸벤즈아미드 (I-7)



I-7

[0328]

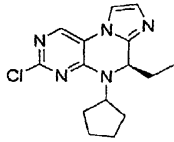
[0329] 방법 F: (R)-1-클로로-8-시클로펜틸-7-에틸-7,8-디히드로프테리딘-6-아민



[0330]

[0331] POCl₃ (6 mL) 중의 (R)-2-클로로-8-시클로펜틸-7-에틸-7,8-디히드로프테리딘-6(5H)-온 (200 mg, 0.714 mmol)을 4.5시간 동안 100°C로 가열하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 건조 톨루엔으로 2회 공비증류하였다. 잔류물을 건조 CH₂Cl₂ (1.5 mL) 중에 용해시키고, THF (5 mL) 및 액체 NH₃ (4.2 g)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc (x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공중에 농축하여 (R)-2-클로로-8-시클로펜틸-7-에틸-7,8-디히드로프테리딘-6-아민을 갈색 오일 (181 mg)로서 수득하였다. MS (ES⁺) 280, (ES⁻) 278.

[0332] **방법 G:** (R)-3-클로로-5-시클로펜틸-6-에틸-5,6-디히드로이미다조[1,2-f]프테리딘

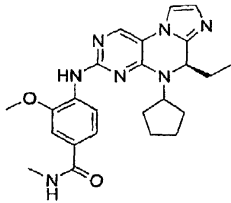


[0333]

[0334] MeOH (1.5 mL) 중의 (R)-2-클로로-8-시클로펜틸-7-에틸-7,8-디히드로프테리딘-6-아민 (177 mg, 0.64 mmol)을 50% 수성 클로로아세트알데히드 (131 μ L, 1.3 당량)로 처리하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 환류 가열하였다. 추가 부분의 50% 수성 클로로아세트알데히드 (400 μ L, 3.0 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 68°C로 밤새 가열하였다. NaHCO₃ (수성 포화) 및 EtOAc를 첨가하고, 수성 부분을 EtOAc로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고 진공중에 농축하였다.

[0335] MS (ES⁺) 304.

[0336] 4-((R)-5-시클로펜틸-6-에틸-5,6-디히드로이미다조[1,2]프테리딘-3-일아미노)-3-메톡시-N-메틸벤즈아미드 (I-7)



I-7

[0337]

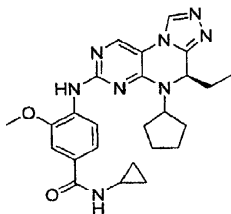
[0338] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR (DMSO D₆) 0.66 (3H, t), 1.55-2.13 (10H, m), 2.79 (3H, d), 3.94 (3H, s), 4.35-4.48 (1H, m), 4.98-5.07 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.45-7.53 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.25-8.38 (2H, m), 8.45 (1H, s); MS (ES⁺) 448, MS (ES⁻) 446.

[0339]

[0340] **실시예 8;**

[0341] (R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N-시클로프로필-3-메톡시벤즈아미드 (I-8)



[0342]

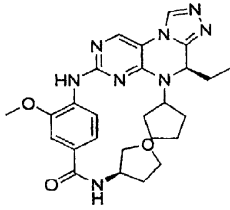
[0343] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D₆ 0.56-0.59 (2H, m), 0.68-0.73 (5H, m), 1.55-2.10 (10H, m), 2.82 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.42 (1H, m), 5.21 (1H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.59 (1H, s), 9.25 (1H, s); HPLC rt(min): 8.91; MS (ES⁺) 475, (ES⁻) 474.

[0344]

[0345] **실시예 9:**

[0346] 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-메톡시-N-((R)-테트라히드로푸란-3-일)벤즈아미드 (I-9)



[0347]

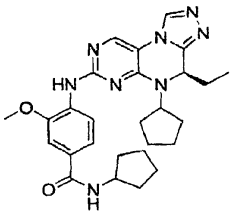
[0348] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.71 (3H, t), 1.55-2.20 (12H, m), 3.60 (1H, dd), 3.72 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.40-4.53 (2H, m), 5.22 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.30 (1H, m), 8.42 (1H, d), 8.60 (1H, s), 9.25 (1H, s); HPLC rt(min): 8.63; MS (ES⁺) 505.

[0349]

[0350] 실시예 10:

[0351] (R)-N-시클로펜틸-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-메톡시벤즈아미드 (I-10)



[0352]

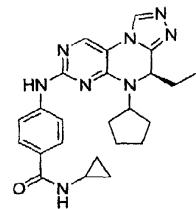
[0353] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.71 (3H, t), 1.48-1.65 (6H, m), 1.67-2.09 (12H, m), 3.93 (3H, s), 4.21-4.26 (1H, m), 4.42 (1H, quin), 5.20-5.22 (1H, m), 7.49-7.51 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.59 (1H, s), 9.25 (1H, s); HPLC rt(min): 9.76; MS (ES⁺) 503, (ES⁻) 501.

[0354]

[0355] 실시예 11:

[0356] (R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N-시클로프로필벤즈아미드 (I-11)



[0357]

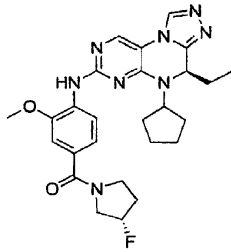
[0358] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.53-0.57 (2H, m), 0.63-0.73 (5H, m), 1.59-1.99 (9H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 4.48-4.55 (1H, m), 5.21 (1H, dd), 7.737.80 (4H, m), 8.26 (1H, d), 8.60 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.65 (1H, s); HPLC rt(min): 8.36; MS (ES⁺) 445, (ES⁻) 443.

[0359]

[0360] 실시예 12:

[0361] (4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-메톡시페닐)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논 (I-12)



[0362]

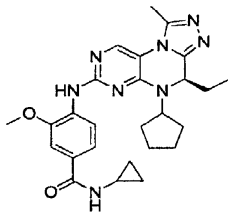
[0363] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.70 (3H, t), 1.50-1.62 (2H, m), 1.69-2.23 (10H, m), 3.53-3.84 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.38 (1H, t), 5.20 (1H, dd), 5.40 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.25 (1H, s); HPLC rt(min): 8.94; MS (ES⁺) 507, (ES⁻) 505.

[0364]

[0365] **실시예 13:**

[0366] (R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-1-메틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N-시클로프로필-3-메톡시벤즈아미드 (I-13)



[0367]

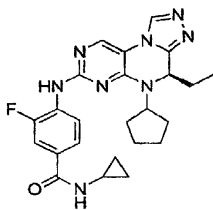
[0368] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.55-0.60 (2H, m), 0.69-0.78 (5H, m), 1.55-2.10 (10H, m), 2.68 (3H, s), 2.82 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.48 (1H, quint), 5.01 (1H, dd), 7.46-7.49 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.45 (1H, s); HPLC rt(min): 9.12; MS (ES⁺) 490, (ES⁻) 488.

[0369]

[0370] **실시예 14:**

[0371] (R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N-시클로프로필-3-플루오로벤즈아미드 (I-14)



[0372]

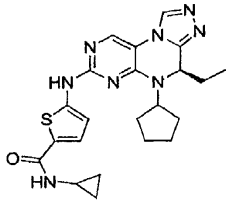
[0373] 방법 C를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.55-0.59 (2H, m), 0.67-0.73 (5H, m), 1.46-1.95 (10H, m), 2.84 (1H, m), 4.30 (1H, quint), 5.18 (1H, dd), 7.64-7.70 (2H, m), 7.91 (1H, t), 8.41 (1H, d), 8.55 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.24 (1H, s); HPLC rt(min): 8.58; MS (ES⁺) 464, (ES⁻) 462.

[0374]

[0375] **실시예 15:**

[0376] (R)-5-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N-시클로프로필티오펜-1-카르복스아미드 (I-15)



[0377]

[0378]

방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.48-0.54 (2H, m), 0.63-0.74 (5H, m), 1.65-1.95 (10H, m), 2.74 (1H, m), 4.83 (1H, br s), 5.24 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.63 (1H, s), 9.24 (1H, s), 10.83 (1H, br s); HPLC rt(min): 8.17; MS (ES⁺) 452, (ES⁻) 450.

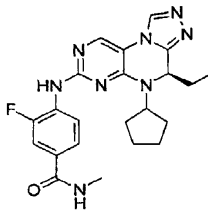
[0379]

[0380]

실시예 16;

[0381]

(R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (I-16)



[0382]

[0383]

방법 C를 이용하여 제조하고, 메실레이트 염으로서 추출하였다.

[0384]

방법 H; 메실레이트 형성

[0385]

유리 염기 (38.2 mg, 0.088 mmol)를 뜨거운 메탄올 (3 ml) 중에 용해시키고, 메탄 술폰산 (5.68 μL, 0.088 mmol)으로 처리하고, 감압하에 증발시키고, 디에틸 에테르로 3회 공비증류하였다. 잔류물을 에테르로 연화처리하고, 여과하여 메탄 술포네이트 염 (50.4 mg)을 수득하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.69 (3H, t), 1.35-1.55 (4H, m), 1.70-2.0 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.79 (3H, d), 4.24 (1H, quint), 5.25 (1H, dd), 7.69-7.73 (2H, m), 7.84 (1H, t), 8.48 (1H, q), 8.57 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.39 (1H, s); HPLC rt(min): 8.07; MS (ES⁺) 438, (ES⁻) 436.

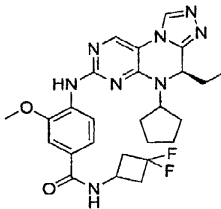
[0386]

[0387]

실시예 17;

[0388]

(R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N-(3,3-디플루오로시클로부틸)-3-메톡시벤즈아미드 (I-17)



[0389]

[0390]

방법 B를 이용하여 제조하고, 메실레이트 염으로서 추출하였다 (방법 H).

¹H NMR DMSO D⁶ 0.70 (3H, t), 1.42-1.70 (4H, m), 1.75-2.04 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.32 (2H, m), 5.33 (1H, dd), 7.52-7.56 (2H, m), 7.99 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.98 (1H, br s), 9.30 (1H, s); HPLC rt(min): 9.35; MS (ES⁺) 526, (ES⁻) 524.

[0391]

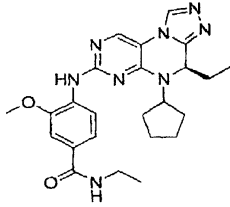
[0392]

실시예 18;

[0393]

(R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N-에틸-3-메톡시벤

즈아미드 (I-18)



[0394]

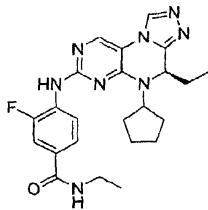
[0395] 방법 B를 이용하여 제조하고, 메실레이트 염으로서 제출하였다 (방법 H).

¹H NMR DMSO D⁶ 0.70 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.45-1.67 (4H, m), 1.77-2.30 (6H, m), 2.31 (3H, s), 3.31 (2H, quint), 3.91 (3H, s), 4.32 (1H, quint), 5.32 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 7.98 (1H, br d), 8.47 (1H, t), 8.58 (1H, s), 8.85 (1H, br s), 9.29 (1H, s); HPLC rt(min): 8.94; MS (ES⁺) 463, (ES⁻) 461.

[0396]

[0397] 실시예 19:

[0398] (R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N-에틸-3-플루오로 벤즈아미드 (I-19)



[0399]

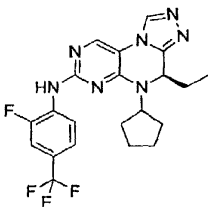
[0400] 방법 C를 이용하여 제조하고, 메실레이트 염으로서 제출하였다 (방법 H).

¹H NMR DMSO D⁶ 0.70 (3H, t), 1.13 (3H, t), 1.38-1.55 (4H, m), 1.75-2.00 (6H, m), 2.32 (3H, s), 3.29 (2H, quint), 4.23 (1H, quint), 5.27 (1H, dd), 7.70-7.77 (2H, m), 7.83 (1H, t), 8.51 (1H, t), 8.57 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.45 (1H, br s); HPLC rt(min): 8.64; MS (ES⁺) 452, (ES⁻) 450.

[0401]

[0402] 실시예 20:

[0403] (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-N-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-20)



[0404]

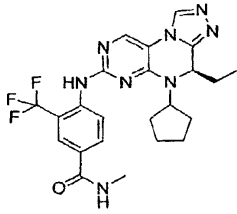
[0405] 방법 B를 이용하여 제조하고, 메실레이트 염으로서 제출하였다 (방법 H).

¹H NMR DMSO D⁶ 0.69 (3H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.73-2.00 (6H, m), 2.38 (3H, s), 4.16 (1H, quint), 5.31 (1H, dd), 7.63 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.91 (1H, t), 8.62 (1H, s), 9.34 (1H, s), 9.85 (1H, br s); HPLC rt(min): 10.44; MS (ES⁺) 448, (ES⁻) 446.

[0406]

[0407] 실시예 21:

[0408] 방법 I: (R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-N-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (I-21)



[0409]

[0410] 디옥산 (4 ml) 중 (R)-7-클로로-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘 (100 mg, 0.329 mmol), 4-아미노-3-트리플루오로메틸-N-메틸벤즈아미드, 아세트산팔라듐 (6 mg), 탄산세슘 (214 mg, 0.658 mmol) 및 크산트포스 (20 mg)의 혼합물을 마이크로파에서 150℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 0-12% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피로 정제하여 4-((R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-트리플루오로메틸-N-메틸벤즈아미드를 무색의 유리 (70 mg, 46%)로서 수득하였다.

[0411]

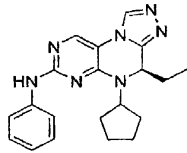
메실레이트 염으로서 제출하였다 (방법 H).

¹H NMR DMSO D⁶ 0.67 (3H, t), 0.96-1.35 (4H, m), 1.60-2.00 (6H, m), 2.34 (3H, s), 2.83 (3H, d), 3.90-4.03 (1H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 7.82 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.75 (1H, d), 9.30 (1H, s), 9.46-9.66 (1H, br s); HPLC rt(min): 8.94; MS (ES⁺) 487.

[0412]

[0413] 실시예 22:

[0414] (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-N-페닐-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-22)



[0415]

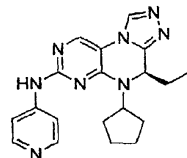
[0416] 방법 B를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.69-0.73 (3H, m), 1.59 (2H, m), 1.66-1.91 (7H, m), 2.06 (1H, m), 4.48 (1H, m), 5.18 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.25-7.28 (2H, m), 7.69-7.71 (2H, m), 8.55 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.37 (1H, s); HPLC rt(min): 9.75; MS (ES⁺) 362, (ES⁻) 360.

[0417]

[0418] 실시예 23:

[0419] (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-N-(피리딘-4-일)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-23)



[0420]

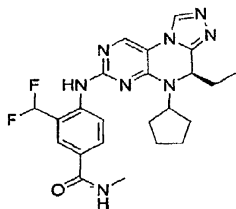
[0421] 방법 I를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.70-0.74 (3H, m), 1.62-1.63 (2H, m), 1.72-1.93 (7H, m), 2.11 (1H, m), 4.54 (1H, m), 5.23 (1H, m), 7.72 (2H, d), 8.33 (2H, d), 8.64 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.83 (1H, s); HPLC rt(min): 8.70; MS (ES⁺) 363, (ES⁻) 361.

[0422]

[0423] 실시예 24:

[0424] (R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-(디플루오로메틸)-N-메틸벤즈아미드 (I-24)



[0425]

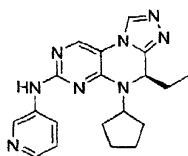
[0426] 방법 I를 이용하여 제조하고, 메실레이트 염으로서 추출하였다 (방법 H).

¹H NMR DMSO D₆ 0.69 (3H, t), 1.17-1.34 (4H, m), 1.71-1.89 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.81 (3H, d), 4.07-4.11 (1H, m), 5.27-5.29 (1H, m), 7.25 (1H, t), 7.70 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.63-8.65 (1H, m), 9.31 (1H, s), 9.60-9.64 (1H, m); HPLC rt(min): 8.28; MS (ES⁺) 469, (ES⁻) 467.

[0427]

[0428] 실시예 25:

[0429] (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-N-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-25)



[0430]

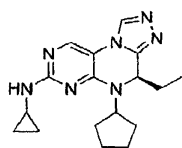
[0431] 방법 I를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D₆ 0.69-0.73 (3H, m), 1.57-1.58 (2H, m), 1.71-1.90 (7H, m), 2.07 (1H, m), 4.48 (1H, m), 5.20 (1H, m), 7.30 (1H, m), 8.113-8.15 (2H, m), 8.58 (1H, m), 8.87 (1H, d), 9.25 (1H, s), 9.55 (1H, s); HPLC rt(min): 8.50; MS (ES⁺) 363, (ES⁻) 361.

[0432]

[0433] 실시예 26:

[0434] 방법 J: (R)-5-시클로펜틸-N-시클로프로필-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-26)



[0435]

[0436] ⁿBuOH (2 ml) 중의 (R)-7-클로로-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘 (70 mg, 0.23 mmol), 시클로프로필아민 (0.5 ml, 7.18 mmol), DIPEA (0.16 ml, 0.918 mmol)를 마이크로파에서 140℃에서 90분 동안 밀봉 튜브에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공중에 농축하고, 역상 정제용 HPLC [워터스 선파이어(Waters Sunfire) C18, 10μM, 100 Å 컬럼, 구배 10% - 95% B (용매 A: 물 중의 0.05% TFA; 용매 B: CH₃CN), 16분에 걸쳐 25 mL/분으로]로 정제하여 표제 화합물을 희백색 분말로서 수득하였다. 중탄산염 수지를 사용하여 유리 염기를 생성시키고, 동결건조하여 표제 화합물을 무색 고체 (25.6 mg, 34% 수율)로서 수득하였다.

[0437]

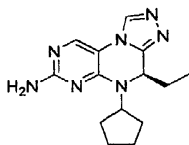
유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D₆ 0.46 (2H, m), 0.62-0.63 (2H, m), 0.67-0.71 (3H, m), 1.49 (2H, m), 1.60-2.00 (8H, m), 2.64 (1H, m), 4.22 (1H, br s), 5.11 (1H, m), 7.17 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.16 (1H, s); HPLC rt(min): 9.15; MS (ES⁺) 326, (ES⁻) 324.

[0438]

[0439] 실시예 27:

[0440] **방법 K:** (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-27)



[0441]

[0442] 수산화암모늄 (10 ml) 중 (R)-7-클로로-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘 (500 mg, 1.64 mmol)의 용액을 마이크로파 조사하에 140°C에서 30분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 냉수 (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 밝은 갈색 고체를 진공하에 여과하고, 냉수로 세척하여 표제 화합물 (170 mg, 36% 수율)을 수득하였다.

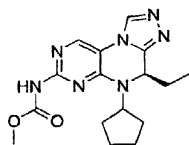
[0443] 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.69 (3H, t), 1.48-2.01 (10H, m), 4.40 (1H, dt), 5.06 (1H, dd), 6.40 (2H, s), 8.35 (1H, s), 9.15 (1H, s); HPLC rt(min): 7.43; MS (ES⁺) 286.

[0444]

[0445] **실시예 28:**

[0446] **방법 L:** (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-N-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-28)



[0447]

[0448] DMF (1 ml) 중의 (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (50 mg, 0.175 mmol)에 0°C에서 수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 60%, 7.7 mg, 0.193 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 메틸 클로로포르메이트 (13.6 μL, 0.175 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 (5 ml, 포화 수용액)을 첨가하고, EtOAc (3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (10 ml)로 세척하고, MgSO₄상에 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC [워터스 선파이어 C18, 10μM, 100 Å 컬럼, 구배 10% - 95% B (용매 A: 물 중의 0.05% TFA; 용매 B: CH₃CN), 16분에 걸쳐 25 mL/분으로]로 정제하여 표제 화합물을 희백색 분말 (25 mg, 31%)로서 수득하였다.

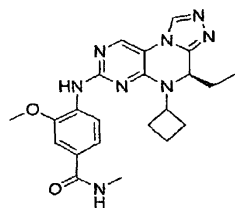
[0449] 트리플루오로아세트산 염으로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.69 (3H, t), 1.47-1.63 (2H, m), 1.78-2.18 (8H, m), 3.70 (3H, s), 4.28 (1H, dt), 5.30 (1H, dd), 8.58 (1H, s), 9.34 (1H, s), 10.69 (1H, br s); HPLC rt(min): 7.62; MS (ES⁺) 344, (ES⁻) 342.

[0450]

[0451] **실시예 29:**

[0452] (R)-4-(5-시클로부틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-메톡시-N-메틸벤즈아미드 (I-29)



[0453]

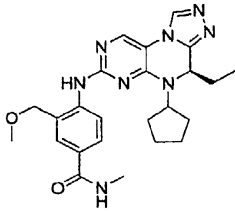
[0454] 방법 B를 이용하여 제조하고, 메실레이트 염으로서 제출하였다 (방법 H).

¹H NMR DMSO D₆ 0.72 (3H, t), 1.63-1.87 (4H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.80 (3H, d), 3.92 (3H, s), 4.47 (1H, quint), 5.32 (1H, dd), 7.50-7.55 (2H, m), 8.11 (1H, br d), 8.43 (1H, br q), 8.59 (1H, s), 8.82 (1H, br s), 9.30 (1H, s); HPLC rt(min): 8.32; MS (ES⁺) 435, (ES⁻) 433.

[0455]

[0456] 실시예 30:

[0457] (R)-4-(5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-일아미노)-3-(메톡시메틸)-N-메틸벤즈아미드 (I-30)



[0458]

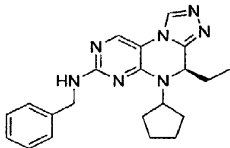
[0459] 방법 I를 이용하여 제조하고, 메실레이트 염으로서 제출하였다 (방법 H).

¹H NMR DMSO D₆ 0.69 (3H, t), 1.31-1.50 (4H, m), 1.72-2.03 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.79 (3H, d), 3.32 (3H, s), 4.09-4.20 (1H, m), 4.52 (2H, s), 5.28-5.35 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.41-8.49 (1H, m), 8.58 (1H, s), 9.20-9.35 (1H, br s), 9.30 (1H, s); HPLC rt(min): 8.39; MS (ES⁺) 463, (ES⁻) 461.

[0460]

[0461] 실시예 31:

[0462] (R)-N-벤질-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-31)



[0463]

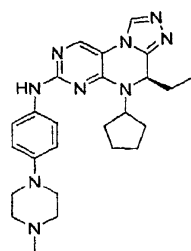
[0464] 방법 J를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D₆ 0.65-0.69 (3H, m), 1.48 (2H, m), 1.64-1.89 (8H, m), 4.10 (1H, m), 4.45 (2H, m), 5.07 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.28 (4H, m), 7.57 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 9.14 (1H, s); HPLC rt(min): 9.77; MS (ES⁺) 376, (ES⁻) 374.

[0465]

[0466] 실시예 32:

[0467] (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-32)



[0468]

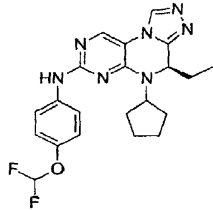
[0469] 방법 I를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.70-0.72 (3H, m), 1.56 (2H, m), 1.74-2.02 (8H, m), 2.23 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.06 (4H, m), 4.43 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.86 (2H, d), 7.50 (2H, d), 8.49 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.20 (1H, s); HPLC rt(min): 9.02; MS (ES⁺) 460, (ES⁻) 458.

[0470]

[0471] **실시예 33:**

[0472] (R)-5-시클로펜틸-N-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-33)



[0473]

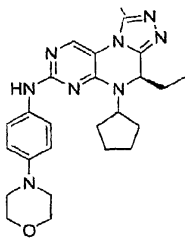
[0474] 방법 I를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.75 (3H, m), 1.59 (2H, m), 1.76-1.89 (8H, m), 2.07 (1H, m), 4.48 (1H, m), 5.18 (1H, m), 7.11 (2H, d), 7.72 (2H, d), 8.55 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.44 (1H, s); HPLC rt(min): 9.70; MS (ES⁺) 428, (ES⁻) 426.

[0475]

[0476] **실시예 34:**

[0477] (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-N-(4-모르폴리노페닐)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-34)



[0478]

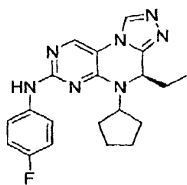
[0479] 방법 I를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.69-0.72 (3H, m), 1.57 (2H, m), 1.71-1.89 (7H, m), 2.00 (1H, m), 2.54 (4H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 4.43 (1H, m), 5.16 (1H, m), 6.87 (2H, d), 7.52 (2H, d), 8.50 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.21 (1H, s); HPLC rt(min): 9.12; MS (ES⁺) 447, (ES⁻) 445.

[0480]

[0481] **실시예 35:**

[0482] (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-N-(4-플루오로페닐)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-35)



[0483]

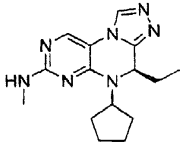
[0484] 방법 I를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.69-0.72 (3H, m), 1.60 (2H, m), 1.73-1.90 (7H, m), 2.06 (1H, m), 4.46 (1H, m), 5.19 (1H, m), 7.09 (2H, m), 7.67-7.70 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.38 (1H, s); HPLC rt(min): 9.78; MS (ES⁺) 380, (ES⁻) 378.

[0485]

[0486] **실시예 36:**

[0487] **방법 M:** (R)-5-시클로펜틸-4-에틸-N-메틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-36)



[0488]

[0489] (R)-7-클로로-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘 (70 mg, 0.23 mmol)을 함유하는 바이알에 에탄올 중의 메틸아민 용액 (2 mL, 2M 용액)을 첨가하였다. 용기를 밀봉한 후, 50°C에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 용매를 감압하에 제거하고, 조 생성물을 역상 정제용 HPLC [워터스 선파이어 C18, 10 μ M, 100 Å 컬럼, 구배 10% - 95% B (용매 A: 물 중의 0.05% TFA; 용매 B: CH₃CN), 16분에 걸쳐 25 mL/분으로]로 정제하였다. 아세토니트릴/물 중의 TFA 염을 탄산염 카트리지를 통과시킴으로써 유리 염기를 수득하여 표제 화합물을 백색 분말 (42 mg, 61% 수율)로서 수득하였다.

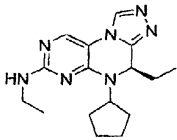
[0490] 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D₆ 0.68 (3H, t), 1.47-2.03 (10H, m), 2.77 (3H, d), 4.24-4.32 (1H, m), 5.09 (1H, d), 6.86 (1H, bs), 8.38 (1H, s), 9.15 (1H, s); HPLC rt(min): 8.57; MS (ES⁺) 300, (ES⁻) 298.

[0491]

[0492] **실시예 37:**

[0493] (R)-5-시클로펜틸-N,4-디에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-37)



[0494]

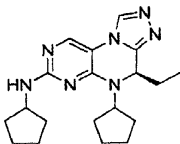
[0495] 방법 M을 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D₆ 0.69 (3H, t), 1.10 (3H, t), 1.47-1.99 (10H, m), 3.26 (2H, dt), 4.27 (1H, br s), 5.09 (1H, d), 6.94 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 9.15 (1H, s); HPLC rt(min): 9.14; MS (ES⁺) 314, (ES⁻) 312.

[0496]

[0497] **실시예 38:**

[0498] (R)-N,5-디시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-38)



[0499]

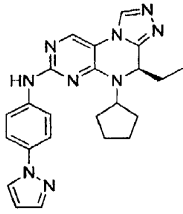
[0500] 방법 J를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

¹H NMR DMSO D₆ 0.69 (3H, t), 1.43-2.00 (18H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 4.17-4.34 (1H, m), 5.08 (1H, bs), 6.98 (1H, bs), 8.36 (1H, s), 9.14 (1H, s); HPLC rt(min): 10.2; MS (ES⁺) 354, (ES⁻) 352.

[0501]

[0502] **실시예 39:**

[0503] (R)-N-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-시클로펜틸-4-에틸-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-39)



[0504]

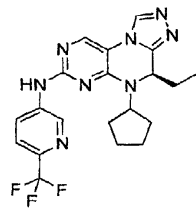
[0505] 방법 I를 이용하여 제조하고, 트리플루오로아세트산 염으로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.70 (3H, m), 1.58-1.59 (2H, m), 1.75-2.07 (7H, m), 2.33 (1H, m), 4.48 (1H, m), 5.22 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.71-7.81 (5H, m), 8.42 (1H, m), 8.58 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.64 (1H, s); HPLC rt(min): 9.32; MS (ES⁺) 428, (ES⁻) 426.

[0506]

[0507] 실시예 40:

[0508] (R)-5-시클로헥실-4-에틸-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-40)



[0509]

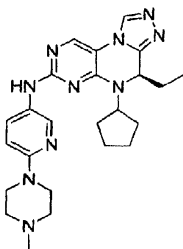
[0510] 방법 I를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.70 (3H, m), 0.70-0.74 (3H, m), 1.60-1.63 (2H, m), 1.71-1.92 (7H, m), 2.08 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.22 (1H, m), 7.82 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.64 (1H, s), 9.03 (1H, m), 9.27 (1H, s), 9.98 (1H, s); HPLC rt(min): 9.70; MS (ES⁺) 431, (ES⁻) 429.

[0511]

[0512] 실시예 41:

[0513] (R)-5-시클로헥실-4-에틸-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-41)



[0514]

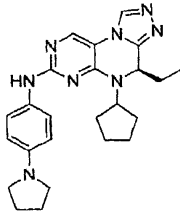
[0515] 방법 I를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 추출하였다.

¹H NMR DMSO D⁶ 0.68-0.72 (3H, m), 1.53 (2H, m), 1.69-1.97 (8H, m), 2.23 (3H, s), 2.42 (4H, m), 3.40 (4H, m), 4.35 (1H, m), 5.14 (1H, m), 6.80 (1H, d), 7.79 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.48 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.20 (1H, s); HPLC rt(min): 8.70; MS (ES⁺) 461, (ES⁻) 459.

[0516]

[0517] 실시예 42:

[0518] (R)-5-시클로헥실-4-에틸-N-(4-(피롤리딘-1-일)페닐)-4,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]프테리딘-7-아민 (I-42)



[0519]

[0520]

방법 I를 이용하여 제조하고, 유리 염기로서 제출하였다.

[0521]

¹H NMR DMSO D⁶ 0.69-0.72 (3H, m), 1.54 (2H, m), 1.60-1.81 (8H, m), 1.89-1.94 (4H, m), 3.19 (4H, m), 4.38 (1H, m), 5.13 (1H, m), 6.47-6.52 (2H, m), 7.42 (2H, d), 8.46 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.19 (1H, s); HPLC rt(min): 10.44; MS (ES⁺) 431, (ES⁻) 429.

[0522]

실시예 43: PLK1 분석

[0523]

본 발명의 화합물을 하기 분석법을 이용하여 인간 PLK 키나제의 억제제로서 평가할 수 있다.

[0524]

Plk1 억제 분석:

[0525]

방사능-인산염 혼입 분석을 이용하여 화합물을 Plk1를 억제하는 그 능력에 대해 스크리닝하였다. 분석은 25 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 및 1 mM DTT의 혼합물에서 수행하였다. 최종 기질 농도는 50 μM [γ-³³P]ATP (136mCi 33P ATP/ mmol ATP, 아머샴 파마시아 바이오테크(Amersham Pharmacia Biotech)/시그마 케미칼즈(Sigma Chemicals)) 및 10 μM 펩티드 (SAM68 단백질 Δ332-443)이었다. 25°C에서 15 nM Plk1 (A20-K338)의 존재하에 분석을 수행하였다. ATP 및 관심 시험 화합물을 제외한 상기 나열된 시약 모두를 함유하는 분석 완충 원액을 제조하였다. 원액 30 μL를 96 웰 플레이트에 넣고, 그 후 시험 화합물의 연속 희석액 (전형적으로 10 μM의 최종 농도로부터 시작하여 2배 연속 희석을 이용함)을 함유하는 DMSO 원액 2 μL를 두벌로 첨가하였다 (최종 DMSO 농도 5%). 플레이트를 10분 동안 25°C에서 예비인큐베이션하고, 8 μL [γ-³³P]ATP (최종 농도 50 μM)를 첨가하여 반응을 개시하였다.

[0526]

60분 후 0.14 M 인산 100 μL를 첨가하여 반응을 중단하였다. 멀티스크린 포스포셀룰로즈 필터 96-웰 플레이트 (밀리포어(Millipore), 카탈로그 번호 MAPHNOB50)를 100 μL 0.2 M 인산으로 예비처리한 후, 중단된 분석 혼합물 125 μL를 첨가하였다. 플레이트를 4 x 200 μL 0.2 M 인산으로 세척하였다. 건조한 후, 100 μL 옵티페이스(Optiphase) '수퍼믹스(SuperMix)' 액체 섬광 카테일 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))을 웰에 첨가한 후, 섬광을 계수하였다 (1450 마이크로메타 액체 섬광 계수기, 월락(Wallac)).

[0527]

데이터 점 모두에 대해 평균 배경값을 제한 후, 프리즘(Prism) 소프트웨어 팩키지 (매킨토시의 경우 그래프패드(GraphPad) 프리즘 버전 3.0cx, 그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 샌 디에고)를 이용하여 최초 비율 데이터의 비선형 회귀 분석으로부터 Ki(app) 데이터를 계산하였다.

[0528]

Plk1 억제 분석:

[0529]

방사능-인산염 혼입 분석을 이용하여 화합물을 Plk1를 억제하는 그 능력에 대해 스크리닝하였다. 분석은 25 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 및 2 mM DTT의 혼합물에서 수행하였다. 최종 기질 농도는 150 μM (1 nM 미만의 결정 값에 대해서는 350 μM) [γ-³³P]ATP (115mCi 33P ATP/mmol ATP, 아머샴 파마시아 바이오테크/시그마 케미칼즈) 및 300 μM (1 nM 미만의 결정 값에 대해서는 450 μM) 펩티드 (KKKISDELMDATFADQEAK) 서열 1이었다. 25°C에서 4 nM (1 nM 미만의 결정 값에 대해서는 1 nM) Plk1의 존재하에 분석을 수행하였다. ATP 및 관심 시험 화합물을 제외한 상기 나열된 시약 모두를 함유하는 분석 완충 원액을 제조하였다. 원액 30 μL를 96 웰 플레이트에 넣고, 그 후 시험 화합물의 연속 희석액 (전형적으로 10 μM의 최종 농도로부터 시작하여 2배 연속 희석을 이용함)을 함유하는 DMSO 원액 2 μL를 두벌로 첨가하였다 (최종 DMSO 농도 5%). 플레이트를 10분 동안 25°C에서 예비인큐베이션하고, 8 μL [γ-³³P]ATP (최종 농도 150 μM (1 nM 미만의 결정 값에 대해서는 350 μM))를 첨가하여 반응을 개시하였다.

[0530]

90분 (1 nM 미만의 결정 값에 대해서는 240분) 후 0.14 M 인산 100 μL를 첨가하여 반응을 중단하였다. 멀티스크린 포스포셀룰로즈 필터 96-웰 플레이트 (밀리포어, 카탈로그 번호 MAPHNOB50)를 100 μL 0.2 M 인산으로 예비처리한 후, 중단된 분석 혼합물 125 μL를 첨가하였다. 플레이트를 4 x 200 μL 0.2 M 인산으로 세척하였다. 건조한 후, 100 μL 옵티페이스 '수퍼믹스' 액체 섬광 카테일 (퍼킨 엘머)을 웰에 첨가한 후, 섬광을 계수하였

다 (1450 마이크로베타 액체 섬광 계수기, 왈락).

- [0531] 데이터 점 모두에 대해 평균 배경값을 제한 후, 프리즘 소프트웨어 패키지 (맥킨토시의 경우 그래프패드 프리즘 버전 3.0cx, 그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 샌 디에고)를 이용하여 최초 비율 데이터의 비선형 회귀 분석으로부터 Ki(app) 데이터를 계산하였다.
- [0532] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 P1k1의 억제에 유효하였다. 하기 화합물들은 방사능 혼입 분석에서 10 nM 미만의 Ki를 나타내었다: I-1, I-2, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-11, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-29, I-30, I-32, I-33, I-34, I-35, I-39, I-41, I-42. 하기 화합물은 방사능 혼입 분석에서 10 nM 내지 100 nM의 Ki를 나타내었다: I-31, I-40. 하기 화합물은 방사능 혼입 분석에서 100 nM 내지 4 μM의 Ki를 나타내었다: I-26, I-27, I-28, I-36, I-37, I-38.
- [0533] **P1k2 억제 분석:**
- [0534] 방사능-인산염 혼입 분석을 이용하여 화합물을 P1k2를 억제하는 그 능력에 대해 스크리닝하였다. 분석은 25 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 및 2 mM DTT의 혼합물에서 수행하였다. 최종 기질 농도는 200 μM [γ-33P]ATP (57mCi 33P ATP/mmol ATP, 아머삼 파마시아 바이오테크/시그마 케미칼즈) 및 300 μM 펩티드 (KKKISDELMDATFADQEAK) 서열 2이었다. 25°C에서 25 nM P1k2의 존재하에 분석을 수행하였다. ATP 및 관심 시험 화합물을 제외한 상기 나열된 시약 모두를 함유하는 분석 완충 원액을 제조하였다. 원액 30 μL를 96 웰 플레이트에 놓고, 그 후 시험 화합물의 연속 희석액 (전형적으로 10 μM의 최종 농도로부터 시작하여 2배 연속 희석을 이용함)을 함유하는 DMSO 원액 2 μL를 두벌로 첨가하였다 (최종 DMSO 농도 5%). 플레이트를 10분 동안 25°C에서 예비인큐베이션하고, 8 μL [γ-33P]ATP (최종 농도 200 μM)를 첨가하여 반응을 개시하였다.
- [0535] 90분 후 0.14 M 인산 100 μL를 첨가하여 반응을 중단하였다. 멀티스크린 포스포셀룰로즈 필터 96-웰 플레이트 (밀리포어, 카탈로그 번호 MAPHNOB50)를 100 μL 0.2 M 인산으로 예비처리한 후, 중단된 분석 혼합물 125 μL를 첨가하였다. 플레이트를 4 x 200 μL 0.2 M 인산으로 세척하였다. 건조한 후, 100 μL 옵티페이즈 '수퍼믹스' 액체 섬광 각테일 (퍼킨 엘머)을 웰에 첨가한 후, 섬광을 계수하였다 (1450 마이크로베타 액체 섬광 계수기, 왈락).
- [0536] 데이터 점 모두에 대해 평균 배경값을 제한 후, 프리즘 소프트웨어 패키지 (맥킨토시의 경우 그래프패드 프리즘 버전 3.0cx, 그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 샌 디에고)를 이용하여 최초 비율 데이터의 비선형 회귀 분석으로부터 Ki(app) 데이터를 계산하였다.
- [0537] **P1k3 억제 분석:**
- [0538] 방사능-인산염 혼입 분석을 이용하여 화합물을 P1k3을 억제하는 그 능력에 대해 스크리닝하였다. 분석은 25 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 및 1 mM DTT의 혼합물에서 수행하였다. 최종 기질 농도는 75 μM [γ-33P]ATP (60mCi 33P ATP/ mmol ATP, 아머삼 파마시아 바이오테크/시그마 케미칼즈) 및 10 μM 펩티드 (SAM68 단백질 Δ 332-443)이었다. 25°C에서 5 nM P1k3 (S38-A340)의 존재하에 분석을 수행하였다. ATP 및 관심 시험 화합물을 제외한 상기 나열된 시약 모두를 함유하는 분석 완충 원액을 제조하였다. 원액 30 μL를 96 웰 플레이트에 놓고, 그 후 시험 화합물의 연속 희석액 (전형적으로 10 μM의 최종 농도로부터 시작하여 2배 연속 희석을 이용함)을 함유하는 DMSO 원액 2 μL를 두벌로 첨가하였다 (최종 DMSO 농도 5%). 플레이트를 10분 동안 25°C에서 예비인큐베이션하고, 8 μL [γ-33P]ATP (최종 농도 75 μM)를 첨가하여 반응을 개시하였다.
- [0539] 60분 후 0.14 M 인산 100 μL를 첨가하여 반응을 중단하였다. 멀티스크린 포스포셀룰로즈 필터 96-웰 플레이트 (밀리포어, 카탈로그 번호 MAPHNOB50)를 100 μL 0.2 M 인산으로 예비처리한 후, 중단된 분석 혼합물 125 μL를 첨가하였다. 플레이트를 4 x 200 μL 0.2 M 인산으로 세척하였다. 건조한 후, 100 μL 옵티페이즈 '수퍼믹스' 액체 섬광 각테일 (퍼킨 엘머)을 웰에 첨가한 후, 섬광을 계수하였다 (1450 마이크로베타 액체 섬광 계수기, 왈락).
- [0540] 데이터 점 모두에 대해 평균 배경값을 제한 후, 프리즘 소프트웨어 패키지 (맥킨토시의 경우 그래프패드 프리즘 버전 3.0cx, 그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 샌 디에고)를 이용하여 최초 비율 데이터의 비선형 회귀 분석으로부터 Ki(app) 데이터를 계산하였다.
- [0541] **P1k4 억제 분석:**
- [0542] 방사능-인산염 혼입 분석을 이용하여 화합물을 P1k4를 억제하는 그 능력에 대해 스크리닝하였다. 분석은 8 mM

MOPS (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA 및 2 mM DTT의 혼합물에서 수행하였다. 최종 기질 농도는 15 μM [γ -33P]ATP (227mCi 33P ATP/mmol ATP, 아머삼 파마시아 바이오테크/시그마 케미칼즈) 및 300 μM 펩티드 (KKKMDATFADQ) 서열 3이었다. 25°C에서 25 nM P1k4의 존재하에 분석을 수행하였다. ATP 및 관심 시험 화합물을 제외한 상기 나열된 시약 모두를 함유하는 분석 완충 원액을 제조하였다. 원액 30 μL를 96 웰 플레이트에 넣고, 그 후 시험 화합물의 연속 희석액 (전형적으로 10 μM의 최종 농도로부터 시작하여 2배 연속 희석을 이용함)을 함유하는 DMSO 원액 2 μL를 두벌로 첨가하였다 (최종 DMSO 농도 5%). 플레이트를 10분 동안 25°C에서 예비인큐베이션하고, 8 μL [γ -33P]ATP (최종 농도 15 μM)를 첨가하여 반응을 개시하였다.

[0543] 180분 후 0.14 M 인산 100 μL를 첨가하여 반응을 중단하였다. 멀티스크린 포스포셀룰로즈 필터 96-웰 플레이트 (밀리포어, 카탈로그 번호 MAPHN0B50)를 100 μL 0.2 M 인산으로 예비처리한 후, 중단된 분석 혼합물 125 μL를 첨가하였다. 플레이트를 4 x 200 μL 0.2 M 인산으로 세척하였다. 건조한 후, 100 μL 옵티페이스 '수퍼믹스' 액체 섬광 카테일 (피킨 엘머)을 웰에 첨가한 후, 섬광을 계수하였다 (1450 마이크로베타 액체 섬광 계수기, 왈락).

[0544] 데이터 점 모두에 대해 평균 배경값을 제한 후, 프리즘 소프트웨어 팩키지 (매킨토시의 경우 그래프패드 프리즘 버전 3.0cx, 그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 샌 디에고)를 이용하여 최초 비율 데이터의 비선형 회귀 분석으로부터 Ki(app) 데이터를 계산하였다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Vertex

<120> Tetrahydropteridines Useful As Inhibitors of Protein Kinases

<130> 125805/00281

<140> US 11/786,578

<141> 2007-04-12

<150> US 60/791,327

<151> 2006-04-12

<150> US 60/838,720

<151> 2006-08-18

<160> 3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Plk 1

<400> 1

Lys Lys Lys Ile Ser Asp Glu Leu Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln
1 5 10 15

Glu Ala Lys

<210> 2

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Plk 1

<400> 2

Lys Lys Lys Ile Ser Asp Glu Leu Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln
1 5 10 15

Glu Ala Lys

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Plk 1

<400> 3

Lys Lys Lys Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln
1 5 10