



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0121602
(43) 공개일자 2016년10월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7027918(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년12월21일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2012-7019155
원출원일자(국제) 2010년12월21일
심사청구일자 2015년12월08일
- (85) 번역문제출일자 2016년10월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/061625
- (87) 국제공개번호 WO 2011/079142
국제공개일자 2011년06월30일
- (30) 우선권주장
61/289,563 2009년12월23일 미국(US)

- (71) 출원인
아르퀼 인코포레이티드
미국 01803 매사추세츠주 벌링턴 원 웰 스트리트
- (72) 발명자
리드 데이빗 피.
미국 매사추세츠주 03079 살렘 쇼어 드라이브 276
바르네스 네일 알.
미국 매사추세츠주 02176 멜로즈 레바논 스트리트
133
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 정제된 피롤로퀴놀리닐-피롤리딘-2,5-디온 조성을 및 이의 제조 방법 및 사용 방법

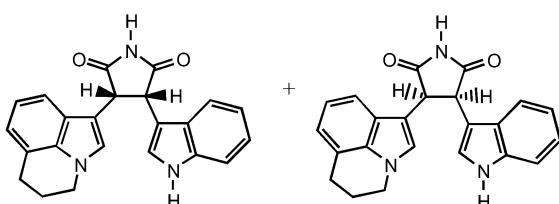
(57) 요약

본 발명은 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 및 제2형 다형체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 키랄 순도가 99%가 넘는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 화합물, 및 이들 화합물의 제조 방법

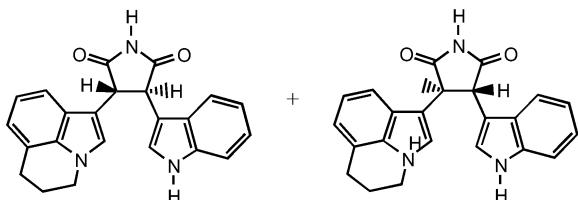
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1

(±)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4*H*-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일)
피롤리딘-2,5-디온



(±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일)
피롤리딘-2,5-디온



에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 세포 증식성 질환, 예컨대 암을 치료를 필요로하는 피험체에게 키랄 순도가 99%가 넘는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 또는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제1형 및 제2형 다형체를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 세포 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07D 403/14 (2013.01)

(72) 발명자

케인 존 씨.

미국 뉴욕주 13167 웨스트 먼로 매이플우드 드라이브 24

리 크로스토퍼 에이.

미국 뉴욕주 13069 프리빌 에드 힐 로드 374

챈 지안-지애

미국 뉴욕주 13104 만리우스 리네하르트 씨클 7605
레드몬 마르틴 피.

미국 매사추세츠주 01540 옥스포드 올드 하워드 로드 70

명세서

청구범위

청구항 1

(\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄 용매화물.

청구항 2

(\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄 용매화물을 포함하는 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 90% 초과의 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄 용매화물을 포함하는 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 95% 초과의 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄 용매화물을 포함하는 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 99% 초과의 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄 용매화물을 포함하는 조성물.

청구항 6

(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린.

청구항 7

(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 포함하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 90% 초과의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 포함하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 95% 초과의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 포함하는 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 99% 초과의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 포함하는 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 슈도에페드린을 포함하는 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 0.5% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 슈도에페드린을 포함하는 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 0.1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 슈도에페드린을 포함하는 조성물.

청구항 14

하기 단계를 포함하는, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제조 방법:

- a. 제1 용매에서 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린과 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 혼합하여 고체 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 형성하는 단계;
- b. 단계 (a)에서 형성된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린 고체를 제1 용매의 수성 혼합물로 세척하는 단계;
- c. 단계 (b)에서 얻어진 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 유기 용매에서 산과 반응시키고, 얻어진 용액의 유기층을 단리하는 단계;
- d. 단계 (c)의 유기층을 세척하는 단계;
- e. 제2 용매를 유기층에 부가하는 단계;
- f. 용액 중 제2 용매의 양이 5% 미만일 때까지 유기층을 농축하는 단계; 및
- g. 단계 (f)의 유기층으로부터 결정화하고, 얻어진 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 용액을 진공 건조하여, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 생성하는 단계.

청구항 15

제14항에 있어서, 단계 (c)의 상기 유기 용매는 메틸테트라하이드로퓨란인 제조 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 단계 (d)에서 상기 유기층을 염 용액으로 세척하는 것인 제조 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 단계 (g) 이후에 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 결정을 세정하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 18

하기 단계를 포함하는, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제조 방법:

- a. (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린 및 산을 혼합하는 단계;
- b. 단계 (a)의 혼합물에 알콜을 부가하여 슬러리를 형성하는 단계;
- c. 단계 (b)에서 형성된 슬러리를 가열 및 교반하는 단계;
- d. (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 냉각

및 단리하는 단계;

- e. 단계 (d)에서 단리된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 제1 용매로 세척하는 단계;
- f. 단계 (e)에서 얻어진 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 제2 용매에 용해시켜 용액을 형성하는 단계;
- g. 단계 (f)의 용액에 제3 용매를 부가하고 용액 중 상기 제2 용매의 양이 5% 미만일 때까지 용액을 증류하는 단계;
- h. 단계 (g)의 용액으로부터 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 결정화하는 단계;
- i. 경우에 따라, 제4 용매를 부가하여 단계 (h)의 결정을 성숙시키는 단계;
- j. 단계 (i)의 결정을 여과하여 단리하는 단계;
- k. 단계 (j)의 결정을 제3 용매 및 제4 용매의 혼합물로 세척하는 단계; 및
- l. 단계 (k)의 결정을 진공 건조하여, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 생성하는 단계.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 알콜은 메탄올, 에탄올 또는 이의 혼합물인 제조 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 제3 용매는 비수성 용매인 제조 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 제4 용매는 수성 용매인 제조 방법.

청구항 22

제14항 또는 제18항에 있어서, 상기 제1 용매는 비수성 용매인 제조 방법.

청구항 23

제14항 또는 제18항에 있어서, 상기 제2 용매는 비수성 용매인 제조 방법.

청구항 24

제14항 또는 제18항에 있어서, 상기 생성된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온은 1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함하는 것인 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] -관련 출원에 대한 상호 참조-

[0002] 본 출원은 2009년 12월 23일 출원된 미국 가출원 제61/289,563호의 혜택 및 우선권을 주장한다. 본 출원은 그 전체로 본원에서 참고적으로 인용된다.

[0003] 본 발명은 정제된 피롤로퀴놀리닐-피롤리딘-2,5-디온 조성물 및 이의 제조 방법 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 암은 미국에서 심장 질환에 이어, 2번째 주요 사망 원인이다(*Cancer Facts and Figures 2004*, American Cancer Society, Inc.). 암 진단 및 치료에 있어 최근의 발전에도 불구하고, 수술 및 방사선 요법은 암이 초기에 발견

된 경우에는 치유력이 있지만, 전이성 질환에 대한 현행 약물 요법은 대부분 일시적이고 거의 장기간 치유력을 제공하지 못한다. 새로운 화학요법제가 시판되고 있으나, 내성 종양의 치료에 있어 제1선 요법제, 및 제2선 및 제3선 요법제로서 현행 작용제와 병용하여 또는 단독요법제로서 효과적인 신규 약물에 대한 요구가 지속되고 있다.

[0005] 암 세포는 이종성으로 정의된다. 예를 들면, 단일 조직 또는 세포 유형 내에, 복수의 돌연변이 '기전'에 의해 암 발병이 초래될 수 있다. 이와 같이, 이종성은 흔히 상이한 개체에서 기원하는 동일 유형 및 동일 조직의 종양에서 유래하는 암 세포간에 존재한다. 일부 암과 관련된 흔히 관찰되는 돌연변이 '기전'은 하나의 조직 유형 및 다른 유형 간에 상이할 수 있다(예를 들면, 대장암(colon cancer)을 초래하는 흔히 관찰되는 돌연변이 '기전'은 백혈병을 초래하는 흔히 발견되는 돌연변이 '기전'과 다를 수 있다). 따라서 특정 암이 특정 화학요법제에 반응하는지에 대한 여부를 예측하는 것이 대개는 어렵다(Cancer Medicine, 5th Edition, Bast et al. eds., B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario).

[0006] 정상 세포의 성장 및 분화를 조절하는 세포 신호 전달 경로의 성분들은, 탈조절된 경우, 세포 증식성 질환 및 암의 발병을 초래한다. 세포 신호전달 단백질의 돌연변이는 그러한 단백질이 세포 주기 동안 부적절한 시점에 또는 부적절한 수준으로 발현되거나 또는 활성화되게 하여, 세포-세포 부착 특성의 변화 또는 비제어적인 세포 성장을 야기하게 된다. 예를 들어, 돌연변이, 유전자 재배열, 유전자 증폭, 및 수용체와 리간드의 과발현에 의한 수용체 티로신 키나아제의 탈제어는 인간 암의 발병 및 진행에 관련되어 있다.

[0007] c-Met 수용체 티로신 키나아제는 스캐터(scatter) 인자라고도 알려진 간세포 성장 인자(HGF)에 친화성이 높은 수용체로 유일하게 알려져 있다. HGF가 c-Met 세포외 리간드-결합 도메인에 결합하면 수용체 다량체화 및 c-Met의 세포내 부분의 복수개 티로신 잔기의 인산화가 일어난다. c-Met의 활성화는 Gab-1, Grb-2, Shc, 및 c-Cbl 등과 같은 어댑터 단백질의 결합 및 인산화를 일으키고, 이어서 PI3K, PLC-γ, STAT, ERK1 및 2 및 FAK 등과 같은 신호 전달자의 활성화가 일어난다. c-Met 및 HGF는 다양한 조직에서 발현되며, 그들의 발현은 정상적으로는 각각 상피 및 간엽 기원의 세포에 주로 한정된다. c-Met 및 HGF는 인간 암에서 탈제어되거나 질환 진행 및 전이 동안 세포 성장, 종양 세포 전파, 및 종양 침입의 탈제어의 원인이 될 수 있다(예를 들면, *Journal of Clinical Investigation* 109: 863-867(2002) 및 암 Cell pp 5-6 July 2004). c-Met 및 HGF는 다양한 암에서 주변 조직에 의해 고도로 발현되고, 그들 발현은 표준 임상 치료에 대한 불충분한 예후 및 반응성 결여와 상관된다(*Journal of Cellular Biochemistry* 86: 665-677(2002); *Int. J. Cancer(Pred. Oncol.)* 74: 301-309(1997); *Clinical Cancer Research* 9: 1480-1488(2003); 및 *Cancer Research* 62: 589-596(2002)). 임의 이론에 한정하지 않고, c-Met 및 HGF는 DNA-손상제에 의해 유도되는 세포 사멸로부터 종양을 보고하고, 그와 같이 종양의 화학요법내성 및 방사선요법내성의 원인이 될 수 있다. 임의의 이론에 제한하려는 의도없이, c-Met의 억제제는 유방암을 포함한 증식성 질환의 치료에서 치료제로서 유용할 수 있다(Cancer and Metastasis Reviews 22: 309-325(2003)). 따라서, 이를 인자를 조절하고 암을 치료하기 위한 신규 화합물 및 방법이 요구된다. 본 발명은 그러한 요구들을 해결하고자 한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 Cu K α 방사선(radiation)을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체를 제공한다. 일부 구체예에서, 다형체는 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8, 14.1, 15.5, 17.8, 19.9 및 25.6° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 할 수 있다. 다른 구체예에서, 다형체는 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8, 14.1, 14.9, 15.5, 17.1, 17.8, 19.4, 19.9, 21.1, 21.9, 23.0, 25.6 및 28.4° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0009] 본 발명은 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체를 제공한다. 일부 구체예에서, 이 다형체는 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9, 12.0, 16.7, 20.1 및 22.8° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 할 수 있다. 다른 구체예에서, 이 다형체는 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9, 12.0, 13.2, 16.4, 16.7, 17.2, 20.1, 20.3, 20.8, 22.8, 23.7, 28.6 및 30.4° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0010] 본 발명은 또한 (±)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-

2,5-디온 디클로로메탄 및 (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄을 포함하는 조성물을 제공한다. 이 조성물은 90%가 넘게, 95%가 넘게 또는 99%가 넘게 (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄을 포함할 수 있다.

[0011] 본 발명은 또한 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1*S*,2*S*)-(+)–슈도에페드린(pseudoephedrine) 또는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1*S*,2*S*)-(+)–슈도에페드린을 포함하는 조성물을 제공한다. 이 조성물은 90%가 넘게, 95%가 넘게 또는 99%가 넘게(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1*S*,2*S*)-(+)–슈도에페드린을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 이 조성물은 1% 미만의, 0.5% 미만의 또는 0.1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 슈도에페드린을 포함할 수 있다.

[0012] 본 발명은 또한 1% 미만의, 0.7% 미만의, 0.5% 미만의 또는 0.1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함하는 키랄 정제된(chirally purified) (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 (a) 제1 용매에서 (1*S*,2*S*)-(+)–슈도에페드린과(±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 혼합하여 고체(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1*S*,2*S*)-(+)–슈도에페드린을 형성하는 단계; (b) 단계 (a)에서 형성된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1*S*,2*S*)-(+)–슈도에페드린 고체를 제1 용매의 수성 혼합물로 세척하는 단계; (c) 단계 (b)에서 얻어진 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1*S*,2*S*)-(+)–슈도에페드린을 유기 용매에서 산과 반응시키고 얻어진 용액의 유기층을 단리하는 단계; (d) 단계 (c)의 유기층을 세척하는 단계; (e) 제2 용매를 유기층에 부가하는 단계; (f) 용액 중 제2 용매의 양이 5% 미만일 때까지 유기층을 농축하는 단계; 및 (g) 단계 (f)의 유기층으로부터 결정화하고 얻어진(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 용액을 친공 건조하여, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 생성하는 단계를 포함하는, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제조 방법을 제공한다.

[0014] 바람직하게, 생성된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온은 1% 미만의, 0.7% 미만의, 0.5% 미만의 또는 0.1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함한다.

[0015] 제1 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제1 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 시클로헥실에틸아민, 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 제2 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제2 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 일부 구체예에서, 제2 용매는 상기 제1 용매와 동일하다. 다른 구체예에서, 제2 용매는 상기 제1 용매와 상이하다. 단계 (c)의 유기 용매는 메틸테트라하이드로퓨란일 수 있다. 일부 구체예에서, 유기층은 단계 (d)에서 염 용액으로 세척한다. 바람직하게, 염 용액은 염화나트륨 용액이다.

[0016] 방법은 단계 (g) 이후에 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 결정을 세정하는 단계를 더 포함한다. 일부 구체예에서, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 결정은 알콜로 세정된다. 바람직하게, 알콜은 에탄올 및 메탄올에서 선택된다.

[0017] 본 발명은 (a)(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1*S*, 2*S*)-(+)–슈도에페드린 및 산을 혼합하는 단계; (b) 단계 (a)의 혼합물에 알콜을 부가하여 슬리리를 형성하는 단계; (c) 단계 (b)에서 형성된 슬리리를 가열 및 교반하는 단계; (d)(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 냉각 및 단리하는 단계; (e) 단계 (d)에서 단리된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 제1 용매로 세척하는 단계; (f) 단계 (e)에서 얻어진 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 제2 용매에 용해시켜 용액을 형성하는 단계;

(g) 단계 (f)의 용액에 제3 용매를 부가하고 용액 중 상기 제2 용매의 양이 5% 미만일 때까지 용액을 증류하는 단계; (h) 단계 (g)의 용액으로부터(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 결정화시키는 단계; (i) 경우에 따라, 제4 용매(바람직하게는 물)를 부가하여 단계 (h)의 결정을 성숙(mature)시키는 단계; (j) 단계 (i)의 결정을 여과 단리하는 단계; (k) 단계 (j)의 결정을 제3 용매 및 제4 용매의 혼합물로 세척하는 단계; 및 (l) 단계 (k)에서 얻어진 결정을 진공 건조하여, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 생성하는 단계를 포함하는, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제조 방법을 제공한다.

[0018] 바람직하게, 생성된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 1% 미만의, 0.7% 미만의, 0.5% 미만의 또는 0.1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 포함한다.

[0019] 알콜은 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 제1 용매는 비수성 용매일 수 있다.. 바람직하게, 제1 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 제2 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제2 비수성 용매는 테트라하이드로퓨란이다. 제3 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제3 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물일 수 있다.

[0020] 본 발명은 (a) 디클로로메탄에 (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 용해시키고(±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄을 단리하는 단계; (b) 제1 용매에 (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄을 용해시키는 단계; (c) 용액 중 디클로로메탄의 농도가 < 0.1 중량%가 될때까지 단계 (b)의 용액을 증류하는 단계; (d) 단계 (c)의 용액을 제2 용매에서 희석하는 단계; (e) 단계 (d)의 용액을 키랄 분리에 적합한 팩킹(packing)을 포함하는 복수컬럼 크로마토그래피 시스템에 도입시키는 단계; (f) 단계 (e)의 시스템에서 얻은 최종 라피네이트(raffinate)를 모으는(pooling) 단계; 및 (g) 단계 (f)의 라피네이트를 결정화하고 얻어진(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 여과하거나 또는 단계 (f)의 라피네이트를 증발 건조시켜, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 얻는 단계를 포함하는, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제조 방법을 제공한다.

[0021] 바람직하게, 생성된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 1% 미만의, 0.7% 미만의, 0.5% 미만의 또는 0.1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 포함한다.

[0022] 바람직하게, 제1 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 제2 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제2 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 보다 바람직하게, 제2 비수성 용매는 메탄올 및 아세토니트릴의 혼합물이다.

[0023] 달리 정의하지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용액은 본 발명이 속하는 분야의 숙련가가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 명세서에서, 단수형은 또한 달리 명확하게 표시하지 않으면 복수형을 포함한다. 본원에 기술된 것과 균등하거나 또는 유사한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 테스트시에 사용될 수 있지만, 적합한 방법과 재료를 이하에 기술한다. 본원에 언급된 모든 출판물, 특히 출원, 특히, 및 다른 참조문헌을 참조하여 편입시킨다. 본원에 인용된 참조문헌은 청구된 발명의 종래 기술로 인정하는 것이 아니다. 분쟁시, 정의를 포함하여, 본 명세서는 규제된다. 또한, 재료, 방법, 및 예들은 단지 예시이며, 제한하려는 의도는 없다.

[0024] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 이하 구체적인 설명 및 청구항을 통해 분명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 (±)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 및 (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 2는 시험관 내에서 MDA-MB-231 또는 Paca-2 세포의 생존에 대한 (±)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로

[3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 또는 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 효과를 도시한 도면이다.

도 3은 시험관 내에서 MDA-MB-231 세포의 생존에 대한 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 또는 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 효과를 도시한 도면이다.

도 4는 시험관 내에서 단백질 키나아제 C 활성에 대한 (\pm)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 또는 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 효과를 도시한 도면이다.

도 5a는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 의한 c-Met의 자가인산화 억제능을 도시한 도면이다; 도 5b는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 또는 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 의한 유도 c-Met 인산화의 억제능을 도시한 도면이다.

도 6은 암세포에서 아폽토시스를 유도하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 효과를 도시한 도면이다.

도 7은 전이성 암 세포 침입을 억제하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 효과를 도시한 도면이다.

도 8은 유방암 이종이식편 모델에 대한 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 효과를 도시한 도면이다.

도 9는 인간 대장암 이종이식편 모델(도 9a), 인간 췌장암 이종이식편 모델(도 9b), 인간 전립선암 이종이식편 모델(도 9c), 및 인간 위암 이종이식편 모델(도 9d)에 대한 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 효과를 도시한 도면이다.

도 10은 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 대한 복수 세포주의 세포독성 감응도를 도시한 도면이다.

도 11은 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 처리한 조직병리학 샘플에서 인산화된 c-Met의 양 감소를 면역조직화학(도 11a) 또는 웨스턴 블랏팅(도 11b)으로 도시한 도면이다.

도 12a는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체의 XRPD 패턴을 도시한 도면이다; 도 12b는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체의 XRPD 패턴의 전형적인 2θ 값을 도시한 도면이다.

도 13a는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체의 XRPD 패턴을 도시한 도면이다; 도 13b는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체의 XRPD 패턴의 전형적인 2θ 값을 도시한 도면이다.

도 14는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 및 제2형 다형체의 XRPD 패턴을 비교한 그래프이다.

도 15a 및 도 15b는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 및 제2형의 IR 스펙트럼을 도시한 그래프이다.

도 16은 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 제1형 및 제2형의 열적(용융) 거동을 도시한 그래프이다.

도 17a 및 도 17b는 각각 B형 및 A형으로 도시된, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 제1형 및 제2형의 가용성 및 고유 용해성을 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 페롤로퀴놀리닐-페롤리딘-2,5-디온 화합물
- [0027] 본 발명은 HPLC로 측정시 키랄 순도가 99%가 넘고 1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 함유하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 제공한다.
- [0028] 본 발명은 또한 HPLC로 측정시 키랄 순도가 99%가 넘고, 1% 미만으로 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 함유하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 포함하는 조성물을 제공한다. 이 조성물은 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0029] 바람직하게, 본 발명에서 제공되는 고도로 정제된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 키랄 순도가 99.3%를 넘거나, 99.5%를 넘거나, 99.6%를 넘거나, 99.7%를 넘거나, 99.8%를 넘거나 또는 99.9%를 넘는다. 바람직하게, 본 발명에서 제공하는 고도로 정제된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 포함하는 조성물은 0.7% 미만, 0.5% 미만, 0.4% 미만, 0.3% 미만, 0.2% 미만 또는 0.1% 미만으로 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 함유한다.
- [0030] 라세미 혼합물의 결정형 및 개별 이성질체의 결정형을 포함하여, 혼합물 또는 순수 또는 실질적으로 순수한 형태의, 본 발명의 화합물의 모든 형태를 고려한다. 본 발명은 특히 특정 활성을 갖는 단리된 광학 이성질체를 포함한다. 라세미 형태는 물리적 방법, 예컨대 부분입체이성질체 유도체의 분리 또는 결정화, 키랄 컬럼 크로마토그래피 또는 초임계 유체 크로마토그래피에 의한 분리 등으로 분리할 수 있다. 개별 광학 이성질체는 통상의 방법들 예컨대 광학 활성 산 또는 염기를 이용한 염 형성 후 결정화 등으로 라세미체로부터 얻을 수 있다.
- [0031] 본 발명의 일정 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 화합물의 모든 호변이성질체는 달리 언급하지 않으면 본 발명의 범주로 간주한다.
- [0032] 또한, 결정 다형체가 존재하지만 제한적이지는 않으나, 임의의 결정형은 단독으로 또는 결정형 혼합물로, 또는 무수형 또는 수화 결정형일 수 있다.
- [0033] 용어 '결정 다형체' 또는 '다형체' 또는 '결정형'은 화합물(또는 이의 염 또는 용매화물)이 다양한 결정 팩킹 배열로 결정화될 수 있는 결정 구조를 의미하며, 이를 모두는 원소 조성이 동일하다. 다른 결정형은 일반적으로, X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도, 결정 형상, 광학 및 전기 특성, 안정성 및 가용성이 다르다. 결정화 용매, 결정화 속도, 보관 온도, 및 다른 요인들은 하나의 결정형이 우세하도록 할 수 있다. 화합물의 결정 다형체는 상이한 조건 하에서의 결정화에 의해 제조될 수 있다.
- [0034] 본 발명은 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 2종 다형체를 제공한다.
- [0035] (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체는 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 이 다형체는 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8, 14.1, 15.5, 17.8, 19.9 및 25.6° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 할 수 있다. 다른 구체예에서, 이 다형체는 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8, 14.1, 14.9, 15.5, 17.1, 17.8, 19.4, 19.9, 21.1, 21.9, 23.0, 25.6 및 28.4° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0036] 본 발명은 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체를 제공한다. 일부 구체예에서, 이 다형체는 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9, 12.0, 16.7, 20.1 및 22.8° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 할 수 있다. 다른 구체예에서, 이 다형체는 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9, 12.0, 13.2, 16.4, 16.7, 17.2, 20.1, 20.3, 20.8, 22.8, 23.7, 28.6 및 30.4° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0037] 본 발명은 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절

패턴을 특징으로 하는 $(-)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체를 포함하는 조성물을 제공한다. 이 조성물은 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.

[0038] 본 발명은 또한 Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 $(-)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체를 포함하는 조성물을 제공한다. 이 조성물은 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.

[0039] 부가적으로, 본 발명의 화합물, 예를 들면, 이 화합물의 염은 수화물 또는 비수화물(무수) 형태 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적인 예로는 1수화물, 2수화물 등이 포함된다. 용매화물의 비제한적인 예에는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등이 포함된다.

[0040] 본 발명은 $(-)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 · (1S,2S)-(+) 슈도에페드린을 제공한다. $(-)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 · (1S,2S)-(+) 슈도에페드린은 1% 미만으로 $(+)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 슈도에페드린을 포함할 수 있다.

[0041] 본 발명은 또한 HPLC로 측정한 키랄 순도가 99%를 넘고, 1% 미만으로 $(+)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 슈도에페드린을 함유하는 $(-)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 · (1S,2S)-(+) 슈도에페드린을 포함하는 조성물을 제공한다. 이 조성물은 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.

[0042] 바람직하게, 본 발명에서 제공되는 고도로 정제된 $(-)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 · (1S,2S)-(+) 슈도에페드린은 부분입체이성질 순도가 99.5% 보다 높거나, 99.6% 보다 높거나, 99.7% 보다 높거나, 99.8% 보다 높거나 또는 99.9% 보다 높다. 바람직하게, 본 발명에서 제공하는 고도로 정제된 $(-)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 · (1S,2S)-(+) 슈도에페드린을 포함하는 조성물은 0.5% 미만, 0.4% 미만, 0.3% 미만, 0.2% 미만 또는 0.1% 미만으로 $(+)-trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 슈도에페드린을 포함한다.

[0043] '용매화물'은 용매를 화학양론 또는 비화학양론적 양으로 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 용매 분자를 고정 몰 비율로 포획하여, 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고, 용매가 알콜일 때, 형성된 용매화물은 알콜화물이다. 수화물은 1 이상의 물 분자와 물이 그 분자 상태를 H₂O로 유지하는 물질 중 하나와의 조합에 의해 형성되며, 이러한 조합은 1 이상의 수화물을 형성할 수 있다. 예를 들면, 용매화물은 디클로로메탄(DCM) 용매화물일 수 있다.

[0044] 본 발명은 (\pm)- $trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄 및 (\pm)- $trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 90% 초과의, 95% 초과의 또는 99% 초과의 (\pm)- $trans-3-(5,6\text{-디히드로}-4H\text{-페롤로} [3,2,1-ij] \text{ 퀴놀린-1-일})-4-(1H\text{-인돌-3-일})$ 페롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄을 포함한다. 이 조성물은 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.

[0045] 본 발명의 일부 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고 이 역시 본 발명의 범주에 포함시키고자 한다. '호변이성질체'는 그 구조가 원자의 배열은 두드러지게 상이하지만, 용이하고 신속한 평형상태로 존재하는 화합물을 의미한다. 본 발명의 화합물은 상이한 호변이성질체로서 도시될 수 있음을 이해한다. 또한 화합물이 호변이성질체 형태를 가질 경우, 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주에 포함되며, 화합물의 명칭은 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않음을 이해한다.

[0046] 본 발명의 화합물, 염, 및 프로드러그는 몇몇 호변이성질체로 존재할 수 있고, 그러한 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주에 포함된다. 호변이성질체는 용액 중 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 고체 형태에 있어, 일반적으로 하나의 호변이성질체가 우세하다. 하나의 호변이성질체가 기술되더라도, 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체를 포함한다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어 '염'은 약학적으로 허용되는 염이고 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 셀페이트, 수소 셀페이트, 알킬설포네이트, 아릴설포네이트, 아세테이트, 벤조에이트, 시트레이트, 말레이트,

푸마레이트, 숙시네이트, 락테이트, 및 타르트레이트; 알칼리 금속 양이온 예컨대 Na^+ , K^+ , Li^+ , 알칼리 토금속 염 예컨대 Mg^{2+} 또는 Ca^{2+} , 또는 유기 아민 염을 포함하는 산 부가 염을 포함할 수 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 용어 '대사산물'은 본 발명의 화합물의 물지대사 생성물, 또는 본 발명의 상기 화합물과 생체내에서 유사한 활성을 나타내는, 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 의미한다.

[0049] 본 발명에서 사용되는 용어 '혼합'은 배합, 블렌딩, 교반, 진탕, 와류 또는 휘젓기를 의미한다. 용어 '교반'은 혼합, 진탕, 휘젓기, 또는 와류를 의미한다. 용어 '휘젓기'는 혼합, 진탕, 교반, 또는 와류를 의미한다.

[0050] 본 발명의 화합물은 또한 프로드러그, 예를 들면 약학적으로 허용되는 프로드러그로서 제조될 수 있다. 용어 '프로드러그' 및 '프로 드러그'는 본원에서 상호교환적으로 사용되고 생체내에서 활성 모약물을 방출하는 임의의 화합물을 의미한다. 프로드러그는 본 발명의 화합물이 프로드러그 형태로 전달될 수 있는 다양한 약학 목적 품질(예를 들면, 가용성, 생체이용률, 제조 등)이 향상된 것으로 알려져 있다. 따라서, 본 발명은 본원에서 청구하는 화합물의 프로드러그, 이의 전달 방법 및 이를 포함하는 조성물을 포괄하고자 한다. 용어 '프로드러그'는 1 이상의 프로모이어티, 예컨대 아미노산 모이어티 또는 다른 수용성 모이어티에 공유 결합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 가수분해, 산화, 및/또는 효소 방출 기전에 의해 프로-모이어티로부터 방출될 수 있다. 구체예에서, 본 발명의 프로드러그 조성물은 높은 수용성, 개선된 안정성, 및 개선된 약동력학적 프로파일의 부가적 장점을 나타낸다. 프로-모이어티는 목적하는 프로드러그 특징을 획득하도록 선택될 수 있다. 예를 들면, 프로-모이어티, 예를 들어 아미노산 모이어티 또는 다른 물 가용성 모이어티 예컨대 포스페이트가 가용성, 안정성, 생체이용률, 및/또는 생체내 전달 또는 흡수성 등을 기초로 선택될 수 있다. 용어 '프로드러그'는 또한 이 프로드러그가 피형체에 투여되었을 때 생체내에서 본 발명의 활성 모약물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함한다. 본 발명에서 프로드러그는 그 변형이 통상의 조작에 의해 또는 생체내에서 모화합물로 절단되는 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형하여 제조된다. 프로드러그는 히드록시, 아미노, 설프히드릴, 카르복시, 또는 카르보닐 기가, 생체내에서 자유 히드록실, 자유 아미노, 자유 설프히드릴, 자유 카르복시 또는 자유 카르보닐 기를 각각 형성하도록 생체내에서 절단될 수 있는, 임의의 기에 결합된 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0051] 프로드러그의 예에는 에스테르(예를 들면, 아세테이트, 디알킬아미노아세테이트, 포르메이트, 포스페이트, 설페이트, 및 벤조에이트 유도체) 및 히드록시 작용기의 카바메이트(예를 들면, N,N-디메틸아미노카르보닐), 카르복실 작용기의 에스테르 기(예를 들면, 에틸 에스테르, 모르폴리노에탄올 에스테르), N-아실 유도체(예를 들면, N-아세틸) N-마니히 염기, 쉬프 염기 및 아미노 작용기의 엔아미논, 옥심, 아세탈, 케탈 및 화학식 I의 화합물의 케톤 및 알데히드 작용기의 에놀 에스테르 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. [Bundgaard, H. "Design of 프로드러그s" p1-92, Elsevier, New York-Oxford(1985)]를 참조한다.

[0052] (-)–trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 화합물의 합성

[0053] 보호기의 사용을 포함한, 작용기 변형 및 조작 및 유기 분자의 제조를 위한 표준 합성 방법 및 절차는 당분야의 표준 참조 교과서나 또는 관련 과학 문헌에서 입수할 수 있다. 임의의 하나 또는 몇 가지 소스에 제한되지 않으나, 유기 합성에 대해 알려진 참조 교과서는 다음의 문헌들을 포함한다: [Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001]; 및 [Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999]. 합성 방법에 대한 다음의 설명은 예시를 위해 디자인된 것이며, 본 발명의 화합물의 일반적인 제조 절차를 제한하는 것이 아니다.

[0054] 본 발명은 (a) 제1 용매에서 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린과(±)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 혼합하여 고체(-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 형성하는 단계; (b) 단계 (a)에서 형성된 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1S,2S)-(+)-슈도에페드린 고체를 제1 용매의 수성 혼합물로 세척하는 단계; (c) 단계 (b)에서 얻어진 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 유기 용매에서 산과 반응시키고, 얻어진 용액의 유기층을 단리하는 단계; (d) 단계 (c)의 유기층을 세척하는 단계; (e) 유기층에 제2 용매를 부가하는 단계; (f) 용액 중 제2 용매의 양이 5%

미만일 때까지 유기층을 농축하는 단계; 및 (g) 단계 (f)의 유기층으로부터 결정화시키고, 얻어진(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 진공하에 건조하여, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 생성하는 단계를 포함하는, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게, 생성된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 1% 미만, 0.7% 미만, 0.5% 미만 또는 0.1% 미만으로 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 포함한다.

[0055] 제1 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제1 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 제2 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제2 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 일부 구체예에서, 제2 용매는 상기 제1 용매와 같은 것이다. 다른 구체예에서, 제2 용매는 상기 제1 용매와 다른 것이다. 단계 (c)에서 유기 용매는 메틸테트라히드로퓨란일 수 있다. 일부 구체예에서, 유기층은 단계 (d)에서 염 용액으로 세척된다. 바람직하게, 염 용액은 염화나트륨 용액이다.

[0056] 상기 방법은 또한 단계 (g) 이후에 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 결정을 세정하는 단계를 더 포함한다. 일부 구체예에서, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 결정은 알콜로 세정된다. 바람직하게, 알콜은 에탄올 및 메탄올에서 선택된다.

[0057] 본 발명은 또한 (a)(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 · (1*S*,2*S*)-(+) 슈도에페드린 및 산을 혼합하는 단계; (b) 단계 (a)의 혼합물에 알콜을 부가하여 슬러리를 형성하는 단계; (c) 단계 (b)에서 형성된 슬러리를 가열 및 교반하는 단계; (d)(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 냉각 및 단리하는 단계; (e) 단계 (d)에서 단리된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 제1 용매로 세척하는 단계; (f) 단계 (e)에서 얻어진 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 제2 용매에 용해시켜 용액을 형성하는 단계; (g) 단계 (f)의 용액에 제3 용매를 부가하고, 용액 중 상기 제2 용매의 양이 5% 미만일 때까지 용액을 증류하는 단계; (h) 단계 (g)의 용액으로부터 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 결정화시키는 단계; (i) 경우에 따라, 제4 용매(바람직하게 물)를 부가하여 단계 (h)의 결정을 성숙시키는 단계; (j) 단계 (i)에서 얻어진 결정을 여과를 통해 단리하는 단계; (k) 단계 (j)에서 얻어진 결정을 제3 용매 및 제4 용매의 혼합물로 세척하는 단계; 및 (l) 단계 (k)에서 얻어진 결정을 진공 하에 건조하여, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 생성하는 단계를 포함하는, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제조 방법을 제공한다.

[0058] 알콜은 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 제1 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제1 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 제2 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제2 비수성 용매는 테트라히드로퓨란이다. 제3 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제3 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물이다. 제4 용매는 수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제4 용매는 물이다.

[0059] 본 발명은 또한 (a) 디클로로메탄에 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 용해시키고 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄을 단리하는 단계; (b) (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄을 제1 용매에 용해시키는 단계; (c) 용액 중 디클로로메탄의 농도가 < 0.1 중량%가 될 때까지 단계 (b)의 용액을 증류하는 단계; (d) 단계 (c)의 용액을 제2 용매에서 희석하는 단계; (e) 단계 (d)의 용액을 키랄 분리에 적합한 팩킹을 포함하는 복수컬럼 크로마토그래피 시스템에 도입하는 단계; (f) 단계 (e)의 시스템에서 얻은 최종 라파네이트를 모으는 단계; 및 (g) 단계 (f)의 라파네이트를 결정화하고, 얻어진 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 여과하거나 또는 단계 (f)의 라파네이트를 중발 건조시켜, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 생성하는 단계를 포함하는, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게, 생성된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 1% 미만, 0.7% 미만, 0.5% 미만 또는 0.1% 미만으로 (+)-

trans-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함한다.

[0060] 바람직하게, 제1 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 제2 용매는 비수성 용매일 수 있다. 바람직하게, 제2 비수성 용매는 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 보다 바람직하게, 제2 비수성 용매는 메탄올 및 아세토니트릴의 혼합물이다.

[0061] 반응식 I은 원치않는 거울상이성질체, (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온이 최소량(< 1%)으로 존재하는, 고도로 정제된(> 99% 키랄 순도) (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함하는 본 발명의 조성물의 제조에 대한 요약을 제공한다. 바람직하게, 이 조성물은 키랄 순도가 99.3% 초과의, 99.5% 초과의, 99.6% 초과의, 99.7% 초과의, 99.8% 초과의 또는 99.9% 초과의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함한다. 바람직하게, 이 조성물은 0.7% 미만, 0.5% 미만, 0.4% 미만, 0.3% 미만, 0.2% 미만 또는 0.1% 미만으로 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함한다.

[0062] 반응식 I에 도시하고 이하 실시예에 구체적으로 기술한 바와 같이, 제한없이, 복수컬럼 크로마토그래피 분리, 부분입체이성질 염 분리 또는 동적 운동 분리 등을 포함하여, 다양한 절차를 활용하여 고도의 키랄적으로 순수한(chirally pure) (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함하는 이를 조성물을 제조하고 단리할 수 있다.

[0063] 반응식 I의 단계 1에서, 릴롤리딘(화합물 4)을 옥살릴클로라이드로 처리하여 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE) 반응 용매 중 아실 클로라이드를 얻는다. 중간체 케토에스테르, 5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일) 옥소아세트산 메틸 에스테르(화합물 5)를 얻도록 충분하게 메탄올을 부가한다. 단계 2의 반응에서, 화합물 5 및 인돌-3-아세트아미드(화합물 5a)를 배합하여 3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤-2,5-디온(화합물 6)을 생성시켰다. 이하 실시예에 구체적으로 기술하는 바와 같이, 화합물 6을 생성하기 위해 중간체 화합물 5를 단리할 필요는 없다. MTBE로부터 테트라하이드로퓨란(THF)으로의 용매 교체가 단계 2를 수행하기 전에 필요한데, 화합물 5 및 5a 둘 모두가 MTBE에 대한 가용성이 매우 낮기 때문이다. 염기 존재 하에 THF 중 화합물 5를 소모하기 위해 화합물 5a를 부가한 후, HCl을 부가하여 반응을 종료시켜 미정제 화합물 6을 얻었다. 미정제 화합물 6을 이어 DCM 및 헵탄으로부터 정제하여 다음 단계를 진행하기에 충분한 순도의 화합물 6을 얻었다. 이 과정의 상세한 설명은 실시예 1에 나타내었다.

[0064] 화합물 6은 수산화팔라듐, THF, 및 칼륨 *tert*-부톡시드로 수소화시켜, 미정제 *trans* 라세미체, (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(화합물 8)를 얻었다. 실시예에 상세히 기술하는 바와 같이, 화합물 8의 제조는 미정제 *cis* 라세미체(\pm)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(화합물 7)의 단리를 요구하지 않는다. 대신, 화합물 6의 수소화 동안, 조건을 변형시켜 인시츄에서 최종 화합물 7의 이성질체화를 실시하였다. 최종 공정은 화합물 8 중 핵심 불순물, 특히 화합물 6을 제어하는 수단을 제공한다. 구체적으로, 반응은 THF 용매에서 수행되고, 적용된 촉매는 수산화팔라듐이다. 칼륨 *tert*-부톡시드가 이성질체화를 촉진하도록 반응 혼합물에 부가된다. 이 공정의 상세한 설명은 실시예 2에 기술한다.

[0065] 화합물 8 중의 가장 일반적인 불순물은 전형적으로 화합물 7이다. 화합물 7은 그 자체가 키랄이므로, 저순도(< 99%) 화합물을 이용할때 복수컬럼 크로마토그래피(MCC)로부터 화합물 7의 이성질체의 용리를 예측하는 것이 특히 어렵다. 고순도 생성물을 보장하기 위해, 따라서, MCC에 의한 거울상이성질체의 분리 이전에, 라세미체, 화합물 8의 순도를 증가시키는 것이 필요하다. 화합물 8의 순도는 다양한 용매로부터 용매화물의 선택적 결정화를 통해 향상시킬 수 있다는 것이 확인되었다. 디클로로메탄(DCM)으로부터 형성된 그러한 용매화물은 매우 높은 화학 순도(> 99%)의 화합물 8 DCM을 생성시킨다. 반응식 I에 도시한 바와 같이, 화합물 8 DCM은 미정제 화합물 8 을 DCM에 용해시킨 후 DCM 결정을 씨딩하여 형성시켰다. 씨드충을 임계 질량까지 성장시킨 후, 헵탄을 부가하여 결정화가 종료될 수 있게 하였다. 여과 단리하고 진공 하에 대량의 잔류 용매를 제거한 후, 화합물 8 DCM은 전형적으로 화합물 8에 대해 0.8-0.9몰의 DCM을 함유하였다. 이러한 용매화물 결정화는 수소화 및 이성질체화 결과로서 미정제(95-98%) 화합물 8에 존재하는 공정 불순물을 제거한다. 이 공정에 대한 상세한 설명은 실시예 3에서 설명한다.

[0066] 본 발명은 반응식 I에 도시한 바와 같이, MCC를 통한 화합물 8 DCM의 2종 거울상이성질체의 키랄 분리를 제공한다. MCC 거울상이성질체 분리 공정은 뱃치 제조에 비하여 대량 규모(> 20 kg) 시 높은 키랄 순도(> 99%)를 제공할 수 있다는 점에서 HPLC 뱃치 크로마토그래피에 의한 분리보다 장점을 제공한다. MCC 분리는 메탄올, 메탄올

및 에탄올의 혼합물(1:1 vol) 또는 메탄올 및 아세토니트릴의 혼합물(9:1 v/v)에서 수행할 수 있다. 이용되는 키랄 정지상(CSP)은 Chiral Technologies, Inc.에서 판매하는 Chiraldpak AD 또는 AZ이다. 라세미체 공급 용액의 농도는 20-50 g/L 범위이다. 바람직하게, 분리를 위해 특정된 키랄 순도는 > 99%의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-파롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(화합물 10)을 함유하고 < 1%의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-파롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(화합물 9)을 함유하는 것이다.

[0067] 구체적으로, 분리는 선택된 이동상 중 라세미 화합물 8의 공급 용액을 제조하여 수행된다. 이 용액은 초기에 물질을 메탄올에 용해시켜 화합물 8 DCM으로부터 제조된다. 크로마토그래피 매개변수는 제조 전에 추산하였고, 최종 최적화는 공급 용액 분리의 초기 시간 또는 초기 일 동안 수행하였다. 회수된 초기 분획이 키랄 순도 요구조건을 충족시키지 않은 경우, 물질을 공급 용액으로 재순환시켜 분리를 반복하였다. 요구조건을 충족시키는 작업 매개변수가 확립되면, 조건을 전체 공급 용액 부피를 분리하는데 적용하였다. 작업 전반 동안, 화합물 10은 라페네이트 스트림으로서 회수하여, 모으고, 농축하였다. 농축된 라페네이트는 이어 농축 건조(< 5 kg 규모)시키거나 또는 농축하고 씨딩하여 화합물 10의 결정화를 유도시켰다(> 5 kg 규모). 이 공정의 상세한 설명을 실시예 4에 기술하였다.

[0068] MCC 분리이외에도, 부분입체이성질 염의 생성을 통해 키랄 산 또는 염기를 분리하는 고전적인 접근법을 적용하였다. 화합물 10의 경우에는, 산 또는 염기를 사용하였는데, 이 분자가 양쪽성이기 때문이다. 키랄 염기의 상세한 스크린 이후, 슈도에페드린과 화합물 8의 거울상이성질체로부터 형성된 염은 일부 용매에서 상당히 상이한 가용성 프로파일을 갖는 것으로 확인되었다. 이러한 관련성을 최적화하여(1*S*,2*S*)-(+) 슈도에페드린을 사용해 화합물 8을 분리시켜 선택적으로 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-파롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1*S*,2*S*)-(+) 슈도에페드린(화합물 10 · 1*S*,2*S*)-(+) 슈도에페드린)을 얻을 수 있게 하였다. 이 공정의 상세한 설명은 실시예 6에 나타내었다. 본 발명에서 제공하는 다른 공정은 동적 운동 분리(Dynamic Kinetic Resolution(DKR))을 사용해, 인시츄에서, 원치않는 거울상이성질체, (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-파롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(화합물 9)을 라세미체화하는 것이다. 이 공정에 대한 상세 설명은 실시예 7에 기술하다.

[0069] MCC 분리 및 고전적인 부분입체이성질 염 분리 공정 둘 모두에서, 우너치않는 거울상이성질체, 화합물 9가 단리된다. 이러한 원치않는 거울상이성질체를 이성질화시켜 라세미 화합물 8을 얻을 수 있다. 이는 미정제 *trans* 라세미체 화합물 8을 얻기 위해, *cis*-이성질체, 화합물 7을 이성질화시키는 동일 과정을 실시하여 수행한다. 이성질화는 염기로서 수산화나트륨을 사용해 메탄올 또는 에탄올에서 수행한다. 이 공정에 대한 상세한 설명은 실시예 5에 기술한다.

[0070] 반응식 I에 기술된 합성 방법은 대규모, 예를 들면 10 kg, 20 kg, 30 kg, 40 kg, 50 kg, 및 60 kg에서 쉽게 재현될 수 있고, 한계 시약으로서 인돌 아세트아미드를 기초로, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-파롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(화합물 10)을 > 45%의 높은 총수율을 제공한다. 바람직하게, 1 kg의 릴롤리딘(화합물 4)은 순도가 >99%인 대략 1 kg의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-파롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(화합물 10)을 제공한다.

[0071] 본 발명은 또한 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-파롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 다형체를 제조하는 방법을 제공한다. 최종 혼합물을 50°C로 가열하여, 미정제 화합물 10을 용매, 예를 들어, THF에 용해시켰다. 최종 혼합물을 여과 폴리싱한 후, 제2 용매, 예컨대 메탄올, 및 화합물 10의 제1형 씨드(seed) 결정을 부가하였다.

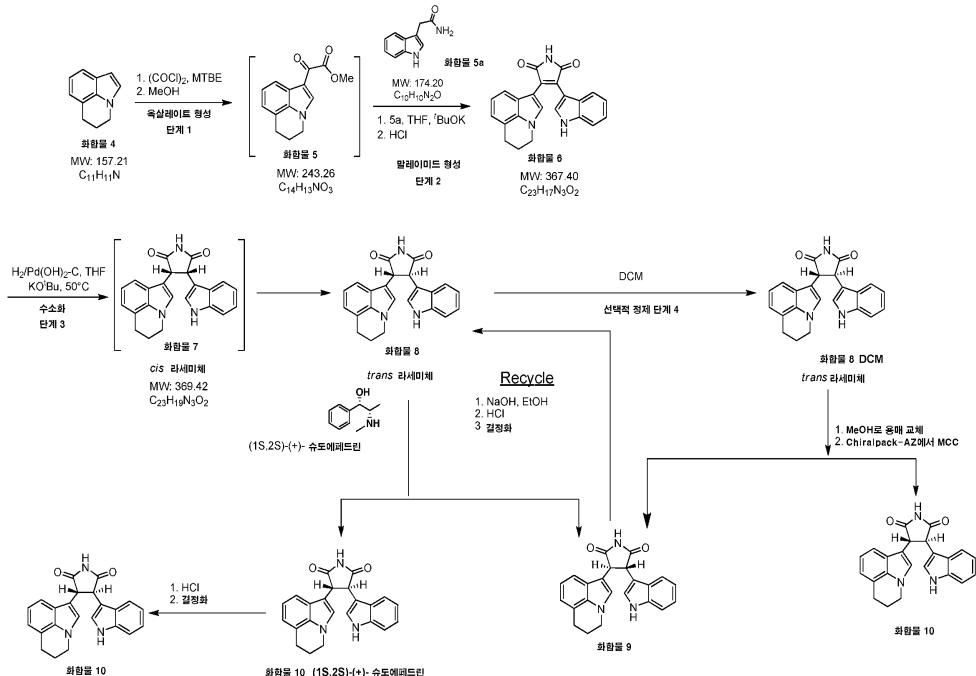
[0072] 씨드 결정의 사용으로 결정화 공정에 다형성 제어능이 부여된다. 씨딩이 없는 경우, 제1형 또는 제2형은 자발적으로 고순도로 결정화될 수 있다. 따라서, 제1형 또는 제2형 씨드를 제공하기 위해, 자발적인 결정화를 허용하고, 형성되면, 결정 생성물은 최종 결정형과 그 다형체 순도를 결정하기 위해 x-선 분말 회절을 통한 정량 분석을 사용해 특징규명할 수 있다. 이러한 특징규명 후, 이 결정 생성물은 본원에 기술된 바와 같은 후속 결정화 동안 생성되는, 제1형 또는 제2형의 다형체를 제어하기 위한 '씨드 결정' 또는 '씨드'로서 사용될 수 있다.

[0073] 이어 용액은 용매, 예를 들면, THF의 부피를 줄이기 위해 증류를 통해 공비 및 대기 농축하였다. 용액의 온도는 50°C로 낮추었고 4시간 이상 동안 교반하였다. 분취액을 얻어 목적하는 다형체의 형성을 확인하였다. 필요하면, 다형체를 THF(뱃чи 부피의 30%)에 재용해시키고, 여과 폴리싱하고, 농축 및 씨딩하여 원하는 다형성 결과를 얻었다. 목적하는 다형체 형태가 얻어지면, 50% 수성 메탄올 용액을 50°C에서 부가하고 용액을 추가 2-3시간 동안 교반하였다. 이어 용액을 대기 온도로 냉각하고 2시간 이상 동안 유지시켜 결정화되게 하였다. 종결시, 결정

을 여과 단리하고, 추가 50% 수성 메탄올로 세척하였으며, 적어도 12시간 동안 65°C에서 진공 건조하였다. 화합물 10의 다형체 제1형을 적갈색 고체로서 단리하였다.

[0074] (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체는 또한 제1형 씨드 결정을 제2형 씨드 결정으로 교체하여 상기 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0075] 반응식 I



[0076]

치료 방법

본 발명은 세포 증식성 질환의 치료를 필요로하는 피험체에게(a) HPLC로 측정시 키랄 순도가 99%를 넘고 1% 미만의 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 함유하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 약학적으로 허용되는 담체; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제; 또는 (c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 이러한 치료를 필요로하는 피험체에서 세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0079]

세포 증식성 질환은 암 또는 전암성 병태일 수 있다. 본 발명은 또한 세포 증식성 질환의 치료에 유용한 약물의 제조를 위한, (a) HPLC로 측정시 키랄 순도가 99%를 넘고, 1% 미만으로 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 함유하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 약학적으로 허용되는 담체; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제; 또는 (c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0080]

본 발명은 또한 세포 증식성 질환의 보호가 필요한 피험체에서 세포 증식성 질환에 대해 보호하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (a) HPLC로 측정시 키랄 순도가 99%를 넘고, 1% 미만으로 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 함유하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-

4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 약학적으로 허용되는 담체; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형체; 또는 (c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형체를 포함하는 약학 조성물의 치료적 유효량을, 이러한 치료가 필요한 피험체에게 투여하는 것에 의한다. 세포 증식성 질환은 암이거나 또는 전암성 병태일 수 있다. 본 발명은 세포 증식성 질환에 대한 보호에 유용한 약물의 제조에서, (a) HPLC로 측정시 키랄 순도가 99%를 넘고, 1% 미만으로 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 함유하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 약학적으로 허용되는 담체; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형체; 또는 (c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형체의 화합물의 용도를 제공한다.

[0081]

본원에서 사용되는, '이를 필요로하는 피험체'는 세포 증식성 질환이 있는 피험체, 또는 대체적인 개체군에 비하여 세포 증식성 질환이 발병될 위험성이 높은 피험체이다. 이를 필요로하는 피험체는 전암성 병태를 가질 수 있다. 이를 필요로하는 피험체는 암을 갖는다. '피험체'는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 예를 들어, 임의의 포유동물, 에컨대 인간, 영장류, 조류, 마우스, 래트, 가금류, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지 등일 수 있다. 바람직하게, 포유동물은 인간이다.

[0082]

본우너에서 사용되는 용어 '세포 증식성 질환'은 세포의 비제어 또는 비정상 성장, 또는 둘 모두가 암성일 수 있거나 또는 암성이 아닐 수 있는, 원치않는 병태 또는 질환의 발병을 초래할 수 있는 상태를 의미한다. 본 발명의 예시적인 세포 증식성 질환은 세포 분열이 탈조절된 다양한 상태를 포함한다. 예시적인 세포 증식성 질환은 신생물, 양성 종양, 악성 종양, 전암성 병태, 인시츄 종양, 캡슐화 종양, 전이성 종양, 액상 종양, 고형 종양, 면역학적 종양, 혈액학적 종양, 암, 암종, 백혈병, 림프종, 육종, 및 빠른 분열 세포를 포함하나, 이에 한정되는 것이 아니다. 본원에서 사용하는 용어 '빠른 분열 세포'는 동일 조직 내 인접 또는 병치된 세포에서 예상되거나 또는 관찰되는 것을 넘거나 도는 그보다 높은 속도로 분열되는 임의의 세포로 정의된다. 세포 증식성 질환은 전암 또는 전암성 상태를 포함한다. 세포 증식성 질환은 암을 포함한다. 바람직하게, 본원에서 제공되는 방법은 암의 증상을 치료하거나 또는 완화시키는데 사용된다. 용어 '암'은 고형 종양과 혈액 종양 및/또는 악성 종양을 포함한다. '전암 세포' 또는 '전암성 세포'는 전암 또는 전암성 상태인 세포 증식성 질환이 나타나는 세포이다. '암 세포' 또는 '암성 세포'는 암인 세포 증식성 질환이 나타나는 세포이다. 임의의 재현가능한 측정 수단을 사용해 암 세포 또는 전암성 세포를 식별할 수 있다. 암세포 또는 전암성 세포는 조직 샘플(예를 들어, 생검 샘플)의 혈액학적 분류 또는 등급화를 통해 식별할 수 있다. 암 세포 또는 전암성 세포는 적절한 문자 마커를 사용해 식별할 수 있다.

[0083]

예시적인 비암성 병태 또는 질환은 류마티스성 관절염; 염증; 자가면역 질환; 림프증식성 병태; 말단 비대증; 류마티스성 척추염; 골관절염; 통풍, 다른 관절염 병태; 패혈증; 패혈성 쇼크; 내독소 쇼크; 그람-음성 패혈증; 독성 쇼크 증후군; 천식; 성인 호흡 곤란 증후군; 만성 폐쇄성 폐질환; 만성 폐 염증; 염증성 장질환; 크론병; 건선; 습진; 궤양성 대장염; 궤장 섬유증; 간 섬유증; 급성 및 만성 신장 질환; 과민성 장 증후군; 파이레시스(pyresis); 재협착증; 뇌 말라리아; 출중 및 허혈성 손상; 신경 외상; 알츠하이머 질환; 헌팅تون 질환; 파킨슨 질환; 급성 및 만성 통증; 알레르기성 비염; 알레르기성 결막염; 만성 심부전; 급성 관상동맥 증후군; 악액질; 말라리아; 한센병; 리掬마니아증; 라임병; 라이터 증후군; 급성 활막염; 근변성증, 활액낭염; 건염; 건막염; 헤르니아, 파열, 또는 추간판 탈출 증후군; 골식화증; 혈전증; 재협착증; 규폐증; 폐 궤육증; 골 재흡수 질환, 예컨대 골다공증; 이식편 대 숙주 반응; 다발성 경화증; 루푸스; 섬유근육통; AIDS 및 다른 바이러스 질환 예컨대 헤르페스 조스터, 헤르페스 심플렉스 I 또는 II, 인플루엔자 바이러스 및 사이토메갈로바이러스; 및 진성 당뇨병을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0084]

예시적인 암은 부신피질 암종, AIDS-관련 암, AIDS-관련 림프종, 항문암, 직장항문암, 항문관의 암, 맹장암, 소

아 소뇌 성상세포종, 소아 대뇌 성상세포종, 기저 세포 암종, 피부암(비흑색종), 담즙암, 간외 담관암, 간내 담관암, 방광암, 방광암, 골 및 관절 암, 골육종 및 악성 섬유성 조직구종, 뇌암, 뇌 종양, 뇌간 신경교종, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 상의세포종, 수모세포종, 천막상 원시 신경외배엽성 종양, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 유방암, 기관선종/카르시노이드, 유암종, 위장, 신경계암, 신경계 림프종, 중추신경계 암, 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 소아암, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 척수증식성 질환, 대장암, 직결장암, 피부 T-세포 림프종, 림프양 신생물, 균상 식육증, 세자리 증후군, 자궁내막암, 식도암, 두개밖 배세포 종양, 생식선밖 배세포 종양, 간외담관암, 안암, 안내 흑색종, 망막아세포종, 담낭 암, 위암, 위장 유암종, 위장 기질 종양(GIST), 배세포 종양, 난소 배세포 종양, 임신성 융모성 종양 신경교종, 두경부암, 간세포(간) 암, 호지킨 림프종, 하인두 암, 안내 흑색종, 안 암, 섬세포 종양(내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암, 신장세포암, 신장암, 후도 암, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모세포 백혈병, 입술 및 구강 암, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, AIDS-관련 림프종, 비호지킨 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 발렌스트람 마크로글로불린혈증, 수모세포종, 흑색종, 안내(눈) 흑색종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 중피종, 전이성 편평 경부암, 입암, 설암, 다발성 내분비 종양증, 균상 식육증, 골수이형성 증후군, 골수이성형/골수증식성 질환, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 질환, 비인두 암, 신경아세포종, 경구 암, 구강 암, 구강인두 암, 난소암, 난소 상피 암, 적악성 난소 종양, 췌장암, 섬세포 췌장암, 코결굴 및 비강 암, 부갑상샘 암, 음경 암, 인두 암, 크롬친화성세포종, 송과체아세포종 및 천막상 원시 신경외배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 형질세포 종양/다발성 골수종, 흉막폐아세포종, 전립선암, 직장 암, 신우 및 뇨관, 이행 세포 암, 망막아세포종, 횡문근육종, 타액선 암, 육종 종양의 유잉 폐밀리, 카포시 육종, 연조직 육종, 자궁암, 자궁 육종, 피부암(비흑색종), 피부암(흑색종), 메르켈 세포 피부 암종, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 위암, 천막상 원시 신경외배엽성 종양, 고환 암, 인후 암, 흉선종, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선 암, 신우 및 뇨관 및 다른 비뇨기 장기의 이행 세포 암, 임신성 융모성 종양, 요도 암, 자궁내막 자궁 암, 자궁 육종, 자궁체부 암, 질 암, 외음부 암, 및 벨름 종양을 포함한다.

[0085]

'혈액계의 세포 증식성 질환'은 혈액계 세포가 관여하는 세포 증식성 질환이다. 세포계의 세포 증식성 질환은 림프종, 백혈병, 골수성 신생물, 비만 세포 신생물, 골수이형성증, 양성 단일클론 감마병증, 림프종양 육아종증, 림프종양 구진증, 진성다혈구증, 만성 골수성 백혈병, 원인불명 골수화생증, 및 특발성 혈소판증가증을 포함한다. 혈액계의 세포 증식성 질환은 혈액계 세포의 과형성증, 이형성증, 및 화생을 포함할 수 있다. 바람직하게, 본 발명의 조성물은 본 발명의 혈액 세포 증식성 질환 또는 본 발명의 혈액암으로 이루어진 군에서 선택되는 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 혈액암은 다발성 골수종, 림프종(호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 소아 림프종, 및 림프 및 피부 기원 림프종 포함), 백혈병(소아 백혈병, 모세포 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 비만 세포 백혈병 포함), 골수성 신생물 및 비만 세포 신생물을 포함한다.

[0086]

'폐의 세포 증식성 질환'은 폐 세포가 관여되는 세포 증식성 질환이다. 폐의 세포 증식성 질환은 폐 세포가 영향받는 모든 유형의 세포 증식성 질환을 포함할 수 있다. 폐의 세포 증식성 질환은 폐암, 폐의 전암 또는 전암성 병태, 폐의 양성 성장부 또는 병변, 및 폐의 악성 성장부 또는 병변, 폐 이외의 신체 장기 및 조직에서의 전이성 병변을 포함한다. 바람직하게, 본 발명의 조성물은 폐암 또는 폐의 세포 증식성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 폐암은 모든 형태의 폐 암을 포함할 수 있다. 폐암은 폐 신성물, 상피내암종, 정형 유암종, 및 비정형 유암종을 포함한다. 폐암은 소세포 폐암, 비정형 유암종을 포함한다. 폐암은 소세포 폐암("SCLC"), 비소세포 폐암("NSCLC"), 비편평 비소세포 폐암, 편평 비소세포 폐암, 편평 세포 암종, 비편평 세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 대세포 암종, 선편평 세포 암종, 및 중피종을 포함한다. 폐암은 "반흔 암종", 세기관지 암종, 거대세포 암종, 방추세포 암종, 및 대세포 신경내분비 암종을 포함한다. 폐암은 조직학적 및 초미세구조적 이종성(예를 들면, 혼합 세포 유형)을 갖는 폐 신생물을 포함할 수 있다.

[0087]

폐의 세포 증식성 질환은 폐 세포가 영향받는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함할 수 있다. 폐의 세포 증식성 질환은 폐암, 폐의 전암성 병태를 포함할 수 있다. 폐의 세포 증식성 질환은 폐의 과형성증, 화생, 및 이형성증을 포함할 수 있다. 폐의 세포 증식성 질환은 석면 유도된 과형성증, 편평 화생, 및 양성 반응성 중피성 화생증을 포함한다. 폐의 세포 증식성 질환은 원주 상피를 충상 편평 상피로 이식, 및 점성 이형성증을 포함할 수 있다. 흡입 손상성 환경에 예컨대 담배 연기 및 석면 등에 노출된 개체는 폐의 세포 증식성 질환이 진행될 위험성이 높을 수 있다. 폐의 세포 증식성 질환이 개체에게 발병될 수 있게 하는 이전의 폐 질환은 만성 간질성 폐 질환, 괴사성 폐 질환, 경피증, 류마티스성 질환, 유육종증, 간질성 폐렴, 결핵, 감염성 폐렴, 특발성

폐섬유증, 육아종, 석면폐, 섬유화 폐포염, 및 호지킨병을 포함한다.

[0088] "대장의 세포 증식성 질환은 대장 세포가 관여되는 세포 증식성 질환이다. 바람직하게, 대장의 세포 증식성 질환은 대장암이다. 본 발명의 조성물은 대장암 또는 대장의 세포 증식성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 대장암은 대장의 모든 암 형태를 포함할 수 있다. 대장암은 산발성 및 유전성 대장암을 포함할 수 있다. 대장암은 악성 대장 신생물, 상피내암종, 정형 유암종, 및 비정형 유암종을 포함한다. 대장암은 선암종, 편평 세포 암종, 및 선편평 세포 암종을 포함한다. 대장암은 유전성 비용종성 직결장 암, 가족성 선종성 용종증, 가드너 증후군, 포이츠-제거스 증후군, 터콧 증후군 및 소아 용종증으로 이루어진 군에서 선택되는 유전적 증후군과 연관될 수 있다. 대장암은 유전성 비용종성 직결장 암, 가족성 선종성 용종증, 가드너 증후군, 포이츠-제거스 증후군, 터콧 증후군 및 소아 용종증으로 이루어진 군에서 선택되는 유전 증후군에 의해 일어날 수 있다.

[0089] 대장의 세포 증식성 질환은 대장 세포가 영향받는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함할 수 있다. 대장의 세포 증식성 질환은 대장암, 대장의 전암성 병태, 대장의 선종성 용종 및 대장의 속발성 병변을 포함할 수 있다. 대장의 세포 증식성 질환은 선종을 포함할 수 있다. 대장의 세포 증식성 질환은 대장의 과형성증, 화생, 및 이형성증을 특징으로 할 수 있다. 개체에게 대장의 세포 증식성 질환이 발병될 성향을 갖게하는 이전 대장 질환은 이전 대장암을 포함할 수 있다. 개체에게 대장의 증식성 질환이 발병될 성향을 갖게할 수 있는 현재 질환은 크론병 및 궤양성 대장염을 포함할 수 있다. 대장의 세포 증식성 질환은 p53, ras, FAP 및 DCC로 이루어진 군에서 선택되는 유전자 내 돌연변이와 연관될 수 있다. 개체는 p53, ras, FAP 및 DCC로 이루어진 군에서 선택되는 유전자 내 돌연변이 존재로 인해 대장의 세포 증식성 질환이 발병될 높은 위험성을 가질 수 있다.

[0090] "전립선의 세포 증식성 질환"은 전립선의 세포가 관여된 세포 증식성 질환이다. 전립선의 세포 증식성 질환은 전립선 세포가 영향받는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함할 수 있다. 전립선의 세포 증식성 질환은 전립선 암, 전립선의 전암 또는 전암성 병태, 전립선의 양성 성장부 또는 병변, 및 전립선의 악성 성장부 또는 병변, 및 전립선 이외의 신체 장기 및 조직의 전이성 병변을 포함할 수 있다. 전립선의 세포 증식성 질환은 전립선의 과형성증, 화생, 및 이형성증을 포함할 수 있다.

[0091] "피부의 세포 증식성 질환"은 피부 세포가 관여되는 세포 증식성 질환이다. 피부의 세포 증식성 질환은 피부 세포가 영향받는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함할 수 있다. 피부의 세포 증식성 질환은 피부의 전암 또는 전암성 병태, 피부의 양성 성장부 또는 병변, 흑색종, 악성 흑색종 및 피부의 다른 악성 성장부 또는 병변, 및 피부 이외의 신체 장기 및 조직의 전이성 병변을 포함할 수 있다. 피부의 세포 증식성 질환은 피부의 과형성증, 화생, 및 이형성증을 포함할 수 있다.

[0092] "난소의 세포 증식성 질환"은 난소 세포가 관여되는 세포 증식성 질환이다. 난소의 세포 증식성 질환은 난소 세포가 영향받는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함할 수 있다. 난소의 세포 증식성 질환은 난소의 전암 또는 전암성 병태, 난소의 양성 성장부 또는 병변, 난소암, 난소의 악성 성장부 또는 병변, 및 난소 이외의 신체 장기 및 조직의 전이성 병변을 포함할 수 있다. 피부의 세포 증식성 질환은 피부의 과형성증, 화생, 및 이형성증을 포함한다.

[0093] "유방의 세포 증식성 질환"은 유방 세포가 관여되는 세포 증식성 질환이다. 유방의 세포 증식성 질환은 유방 세포가 영향받는 세포 증식성 질환의 모든 형태를 포함할 수 있다. 유방의 세포 증식성 질환은 유방암, 유방의 전암 또는 전암성 병태, 유방의 양성 성장부 또는 병변, 및 유방의 악성 성장부 또는 병변, 및 유방 이외의 신체 장기 및 조직의 전이성 병변을 포함할 수 있다. 유방의 세포 증식성 질환은 유방의 과형성증, 화생, 및 이형성증을 포함할 수 있다.

[0094] 유방의 세포 증식성 질환은 유방의 전암성 병태일 수 있다. 본 발명의 조성물은 유방의 전암성 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 유방의 전암성 병태는 유방의 비정형 과형성증, 유관 상피내암종(DCIS), 유관내 암종, 소엽성 상피내암종(LCIS), 소엽성 종양형성증, 및 유방의 0기 또는 0등급 성장부 또는 병변(예를 들면, 병기 0, 또는 0 등급 유방암, 또는 상피내암종)을 포함할 수 있다. 유방의 전암성 병태는 암에 대한 미국 연합 위원회(American Joint Committee on cancer(AJCC))에서 인정한 TNM 분류 체계에 따라 병기화할 수 있는데, 여기서는 원발성 종양(T)을 병기 T0 또는 Tis로 지정하였고, 국부 림프절(N)은 병기 N0로 지정하였으며, 원격 전이(M)는 병기 M0로 지정하였다.

[0095] 유방암의 세포 증식성 질환은 유방암이다. 바람직하게, 본 발명의 조성물은 유방암을 치료하는데 사용될 수 있다. 유방암은 유방의 모든 형태의 암을 포함한다. 유방암은 원발성 상피 유방암을 포함할 수 있다. 유방암은 원발성 상피 유방암을 포함할 수 있다. 유방암은 유방이 다른 종양 예컨대 림프종, 육종 또는 흑색종 등에 관여되

는 암을 포함할 수 있다. 유방암은 유방의 암종, 유방의 유관 암종, 유방의 소엽성 암종, 유방의 미분화 암종, 유방의 엽상 낭성 육종, 유방의 혈관육종, 및 유방의 원발성 림프종을 포함할 수 있다. 유방암은 I기, II기, IIIA기, IIIB기, IIIC기 및 IV기 유방암을 포함할 수 있다. 유방의 유관 암종은 침입성 암종, 주로 유관내 성분과의 침입성 상피내암종, 염증성 유방암, 및 여드름, 점액소(콜로이드), 수질, 림프성 침윤물과의 수질, 유두, 경성, 및 관상으로 이루어진 군에서 선택되는 조직 유형을 갖는 유방의 유관 암종을 포함할 수 있다. 유방의 소엽성 암종은 주요 동소발생 성분을 갖는 침입성 소엽성 암종, 침입성 소엽성 암종, 및 침윤성 소엽성 암종을 포함할 수 있다. 유방암은 파제트 질환, 유관내 암종을 갖는 파제트 질환, 및 침입성 유관 암종을 갖는 파제트 질환을 포함할 수 있다. 유방암은 조직학적 및 초미세구조적 이질성(예를 들면, 혼합 세포 유형)을 갖는 유방 신생물을 포함할 수 있다.

[0096] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 유방암을 치료하는데 사용될 수 있다. 치료하려는 유방암은 가족성 유방암을 포함할 수 있다. 치료하려는 유방암은 산발성 유방암을 포함할 수 있다. 치료하려는 유방암은 남성 피험체에서 발생된 것일 수 있다. 치료하려는 유방암은 여성 피험체에서 발생된 것일 수 있다. 치료하려는 유방암은 폐경전 여성 피험체 또는 폐경후 여성 피험체에서 발생될 수 있다. 치료하려는 유방암은 30세 이상의 피험체, 또는 30세 미만의 피험체에서 발생될 수 있다. 치료하려는 유방암은 50세 이상의 피험체, 또는 50세 미만의 피험체일 수 있다. 치료하려는 유방암은 70세 이상의 피험체, 또는 70세 미만 피험체에서 발생될 수 있다.

[0097] 치료하려는 유방암은 BRCA1, BRCA2, 또는 p53에 가족성 또는 자발적 돌연변이가 식별되는 것으로 분류될 수 있다. 치료하려는 유방암은 HER2/neu 유전자 증폭을 갖거나, HER2/neu를 과발현하거나, 또는 HER2/neu 발현 수준이 낮거나, 중간이거나 또는 높은 것으로 분류될 수 있다. 치료하려는 유방암은 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR), 인간 상피 성장 인자 수용체-2, Ki-67, CA15-3, CA 27-29, 및 c-Met로 이루어진 군에서 선택되는 마커에 따라 분류될 수 있다. 치료하려는 유방암은 ER-미지, ER-풍부 또는 ER-불충분으로 분류될 수 있다. 치료하려는 유방암은 ER-음성 또는 ER-양성으로 분류될 수 있다. 유방암의 ER-분류는 임의의 재현가능한 수단을 통해 수행될 수 있다. 유방암의 ER-분류는 [Oncologie 27: 175-179(2004)]에 기재된 대로 수행될 수 있다. 치료하려는 유방암은 PR-미지, PR-풍부 또는 PR-불충분으로 분류될 수 있다. 치료하려는 유방암은 PR-음성 또는 PR-양성으로 분류될 수 있다. 치료하려는 유방암은 수용체 양성 또는 수용체 음성으로 분류될 수 있다. 치료하려는 유방암은 CA 15-3, 또는 CA 27-29, 또는 둘 모두의 높은 혈액 농도와 연관된 것으로 분류될 수 있다.

[0098] 치료하려는 유방암은 유방의 국소 종양을 포함할 수 있다. 치료하려는 유방암은 음성 감시 림프절(SLN) 생검과 연관된 유방의 종양을 포함할 수 있다. 치료하려는 유방암은 양성 감시 림프절(SLN) 생검과 연관된 유방의 종양을 포함할 수 있다. 치료하려는 유방암은 1 이상의 양성 견드랑이 림프절과 연관된 유방암의 종양을 포함하고, 여기서 견드랑이 림프절은 임의의 적용가능한 방법에 따라 병기분류된다. 치료하려는 유방암은 음성 림프절 상태(예를 들면, 림프절-음성) 또는 양성 림프절 상태(예를 들면, 림프절-양성)를 갖는 것으로 분류될 수 있다. 치료하려는 유방암은 신체의 다른 부분으로 전이된 유방 종양을 포함할 수 있다. 치료하려는 유방암은 뼈, 폐, 간, 또는 뇌로 이루어진 군에서 선택된 위치로 전이된 것으로 분류될 수 있다. 치료하려는 유방암은 전이성, 국소, 국부, 광역, 국소 진행성, 원격, 다중심, 양측성, 동측성, 대측성, 신규 진단성, 재발성, 및 수술불가능으로 이루어진 군에서 선택되는 특징에 따라 분류될 수 있다.

[0099] 본 발명의 화합물은 대체로 개체군에 비해 유방암이 발병될 위험성이 높은 피험체에서, 유방의 세포 증식성 질환을 치료 또는 예방하거나, 또는 유방암을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 대체로 개체군에 비해 유방암이 발병될 위험성이 높은 피험체는 유방암 가족력 또는 개인력이 있는 여성 피험체이다. 대체로 개체군에 비해 유방암이 발병될 위험성이 높은 피험체는 BRCA1 또는 BRCA2, 또는 둘 모두에 배선 또는 자발적 돌연변이를 갖는 여성 피험체이다. 대체로 개체군에 비해 유방암이 발병될 위험성이 높은 피험체는 유방암 가족력 및 BRCA1 또는 BRCA2, 또는 둘 모두에 배선 또는 자발적 돌연변이를 갖는 여성 피험체이다. 대체로 개체군에 비해 유방암이 발병될 위험성이 높은 피험체는 30세 이상, 40세 이상, 50세 이상, 60세 이상, 70세 이상, 80세 이상, 90세 이상의 여성이다. 대체로 개체군에 비해 유방암이 발병될 위험성이 높은 피험체는 유방의 비정형 과형성증, 유관 상피내암종(DCIS), 유관내 암종, 소엽성 상피내암종(LCIS), 소엽성 신생물형성, 또는 유방의 병기 0 성장부 또는 병변(예를 들면, 병기 0 또는 등급 0 유방암, 또는 상피내암종)을 갖는 피험체이다.

[0100] 치료하려는 유방암은 샤프-블룸-리차드슨(Scarff-Bloom-Richardson) 체계에 따라 조직학적으로 등급화될 수 있는데, 여기서 유방 종양은 1, 2, 또는 3의 유사분열 계측 점수; 1, 2, 또는 3의 핵 다형성 점수; 1, 2, 또는 3의 관 형성 점수; 및 3 내지 9의 샤프-블룸-리차드슨 점수로 지정된다. 치료하려는 유방암은 등급 1, 등급 1-2, 등급 2, 등급 2-3, 또는 등급 3으로 이루어진 군에서 선택되는 유방암 치료에 대한 국제 동의 패널에 따라 종양

등급화될 수 있다.

[0101] 치료하려는 암은 AJCC(American Joint Committee on cancer) TNM 분류 체계에 따라 병기화될 수 있는데, 여기서 종양(T)은 TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, 또는 T4d의 병기로 지정되고; 국소림프절(N)은 NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, 또는 N3c의 병기로 지정되며; 원격 전이(M)는 MX, M0, 또는 M1의 병기로 지정된다. 치료하려는 암은 AJCC 분류에 따라 I기, IIA기, IIB기, IIIA기, IIIB기, IIIC기, 또는 IV기로서 분류된다. 치료하려는 암은 AJCC 분류에 따라 등급 GX(예를 들면, 등급 평가할 수 없음), 등급 1, 등급 2, 등급 3 또는 등급 4로서 분류될 수 있다. 치료하려는 암은 AJCC 병리학적 분석(pN)에 따라(pN) of pNX, pN0, PNO(I-), PNO(I+), PNO(m0-), PNO(m0+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b, 또는 pN3c로 병기화될 수 있다.

[0102] 치료하려는 암은 직경이 대략 2 cm 이하로 판명된 종양을 포함할 수 있다. 치료하려는 암은 직경이 약 2 내지 약 5 cm로 측정된 종양을 포함할 수 있다. 치료하려는 암은 직경이 약 3 cm 이상으로 측정된 종양을 포함할 수 있다. 치료하려는 암은 직경이 5 cm 보다 큰 것으로 측정된 종양을 포함할 수 있다. 치료하려는 암은 분화, 중간 분화, 불충분 분화, 또는 미분화 등의 미세 외관으로 분류될 수 있다. 치료하려는 암은 유사분열 계측(예를 들면, 세포 분화량) 또는 핵 다형성(예를 들면, 세포 변화)에 따른 미세 외관으로 분류될 수 있다. 치료하려는 암은 괴사 영역(예를 들면, 사멸 또는 퇴행성 세포 영역)과 관련된 미세 외관으로 분류될 수 있다. 치료하려는 암은 비정상적인 핵형을 갖거나, 비정상적인 염색체 수를 갖거나, 또는 외관이 비정상인 1 이상의 염색체를 갖는 것으로 분류될 수 있다. 치료하려는 암은 이수체, 3배체, 4배체로서, 또는 다른 배수성을 갖는 것으로 분류될 수 있다. 치료하려는 암은 염색체 변위, 전체 염색체의 결실 또는 중복, 또는 염색체 부분의 결실, 중복 또는 증폭 영역을 갖는 것으로 분류될 수 있다.

[0103] 치료하려는 암은 DNA 세포계측, 유세포측정법, 영상 세포계측으로 평가할 수 있다. 치료하려는 암은 세포 분열의 합성기(예를 들면, 세포 분열의 S기)인 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%의 세포를 갖는 것으로 분류될 수 있다. 치료하려는 암은 낮은 S-기 분율 또는 높은 S-기 분율을 갖는 것으로 분류될 수 있다.

[0104] 본원에서 사용되는 "정상 세포"는 '세포 증식성 질환'의 일부로서 분류할 수 없는 세포이다. 정상 세포는 원치 않는 병태 또는 질환의 발병을 초래할 수 있는, 비제어 또는 비정상 성장, 또는 둘모두가 없다. 바람직하게, 정상 세포는 일반적으로 기능성 세포 주기 체크포인트 제어 기전을 보유한다.

[0105] 본원에서 사용되는 "세포 접촉"은 화합물 또는 다른 대상 조성물이 직접적으로 세포와 접촉하거나, 또는 세포에서 목적하는 생물학적 효과를 유도하기에 충분히 가까운 상태를 의미한다.

[0106] 본원에서 사용되는 "후보 화합물"은 화합물이 연구자 또는 임상의가 찾으려는 세포, 조직, 계, 동물 또는 인간에서의 목적하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는지 여부를 결정하기 위해, 1 이상의 시험관 내 또는 생체내 생물학적 어세이에서 테스트되었거나 또는 테스트될 본 발명의 화합물을 의미한다. 후보 화합물은 (a) HPLC로 측정한 키랄 순도가 99%를 넘고 1% 미만으로 (*-trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 갖는 (*-trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 약학적으로 허용되는 담체; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 갖는 (*-trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제; 또는 (c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 (*-trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이다. 생물학적 또는 의학적 반응은 암의 치료일 수 있다. 생물학적 또는 의학적 반응은 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방일 수 있다. 시험관내 또는 생체내 생물학적 어세이는, 효소 활성 어세이, 전기영동 이동성 이동 어세이, 리포터 유전자 어세이, 시험관내 세포 생존능 어세이, 및 본원에 기술된 어세이를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0107] 본원에서 사용되는, "단독요법(monotherapy)"은 이를 필요로하는 피험체에게 단독의 활성 또는 치료제 화합물을 투여하는 것을 의미한다. 바람직하게, 단독요법은 활성 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물을 사용한 암 단독요법제를 암 치료가 필요한 피험체에 투여한다. 단독요법은 각 성분이 복합물 내에 치료적 유효량으로 존재하는, 복수의 활성 화합물의 복합물을 투여한다는 점에서 병용요법과 대조적이다. 일 측면에서, 본 발명의 화합물과의 단독요법은 원하는 생물학적 효과를 유도하는데 있어 병용요법 보다 효과적이다.

- [0108] 본원에서 사용하는 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질환, 병태 또는 질병을 방지하기 위한 환자의 관리 및 보살핌을 의미하고, 질환, 병태 또는 질병의 증상 또는 합병증을 완화하거나, 또는 질환, 병태 또는 질병을 제거하기 위해 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0109] 본 발명의 화합물은 또한 질환, 병태 또는 질병을 예방하는데 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용되는, "예방하는" 또는 "예방하다"는 질환, 병태 또는 질병의 증상 또는 합병증의 개시를 경감 또는 제거하는 것을 의미한다.
- [0110] 암 치료에 의해 종양의 크기 감소가 일어날 수 있다. 종양의 크기 감소를 또한 "종양 퇴행"이라고도 할 수 있다. 바람직하게, 치료 후, 종양 크기는 치료 전 크기에 비해 5% 이상 감소된다. 보다 바람직하게, 종양크기는 10% 이상 감소하며, 보다 바람직하게는 20% 이상 감소하고, 보다 바람직하게는 30% 이상 감소하며, 보다 바람직하게, 40% 이상 감소하고, 보다 더욱 바람직하게는 50% 이상 감소하며, 가장 바람직하게는 75% 이상 감소한다. 종양의 크기는 임의의 재현가능한 측정법으로 측정될 수 있다. 종양의 크기는 종양의 직경을 측정할 수 있다.
- [0111] 암 치료 결과 종양 부피가 감소될 수 있다. 바람직하게, 치료 후, 종양 부피는 치료 전 그 부피에 비해 5% 이상 감소된다. 보다 바람직하게, 종양 부피는 10% 이상 감소된다. 보다 바람직하게, 20% 이상 감소되고, 보다 바람직하게, 30% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 40% 이상 감소되고, 보다 더욱 바람직하게, 50% 이상 감소되며, 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 종양 부피는 임의의 재현가능한 수단으로 측정될 수 있다.
- [0112] 암 치료 결과 종양의 수가 감소된다. 바람직하게, 치료 후, 종양의 수는 치료전 수보다 50% 이상 감소된다. 보다 바람직하게, 종양의 수는 10% 이상 감소되고, 보다 바람직하게, 20% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 30% 이상 감소되고, 보다 바람직하게, 40% 이상 감소되며, 보다 더욱 바람직하게, 50% 이상 감소되고, 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 종양의 수는 임의의 재현가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 종양의 수는 육안으로 볼 수 있는 종양을 계측하거나 또는 특정 배율에서 계측하여 측정할 수 있다. 바람직하게, 특정 배율은 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 또는 50x이다.
- [0113] 암 치료 결과 원발성 종양 부위로부터 먼 다른 조직 또는 장기 내 전이성 병변의 수가 감소된다. 바람직하게, 치료 후 전이성 병변의 수는 치료 전의 수보다 5% 이상 감소된다. 보다 바람직하게, 전이성 병변의 수는 10% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 20% 이상 감소되고, 보다 바람직하게, 30% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 40% 이상 감소되고, 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소되며, 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 전이성 병변의 수는 임의의 재현가능한 수단으로 측정될 수 있다. 전이성 병변의 수는 육안으로 볼 수 있는 전이성 병변을 계측하거나, 특정 배율에서 계측하여 측정할 수 있다. 바람직하게, 특정 배수는 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 또는 50x이다.
- [0114] 암 치료 결과 담체만을 투약받는 개체군에 비하여 치료된 피험체 개체군의 평균 생존 시간이 증가될 수 있다. 바람직하게, 평균 생존 시간은 30일이 넘게 증가된다. 보다 바람직하게, 60일이 넘게 증가된다. 보다 바람직하게, 90일이 넘게 증가되며, 가장 바람직하게는 120일이 넘게 증가된다. 개체군의 평균 생존 시간 증가는 임의의 재현가능한 수단으로 측정될 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간 증가는 예를 들면, 활성 화합물을 사용한 치료 개시 이후 평균 생존일을 개체군에 대해 계측하여 측정할 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간 증가는 또한, 예를 들면 활성 화합물을 사용한 치료의 제1 라운드 종료 후 평균 생존일을 개체군에 대해 계측하여 측정할 수 있다.
- [0115] 암 치료 결과 미치료 피험체의 개체군과 비교하여 치료 피험체 개체군의 평균 생존 시간이 증가된다. 바람직하게, 평균 생존 시간은 30일이 넘게 증가된다. 보다 바람직하게, 60일이 넘게 증가된다. 보다 바람직하게, 90일이 넘게 증가되며, 가장 바람직하게는 120일이 넘게 증가된다. 개체군의 평균 생존 시간 증가는 임의의 재현가능한 수단으로 측정될 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간 증가는 예를 들면, 활성 화합물을 사용한 치료 개시 후 평균 생존일을 개체군에 대해 산출하여 측정할 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간 증가는 예를 들면, 활성 화합물을 사용한 치료의 제1 라운드 종료 후 평균 생존일을 개체군에 대해 산출하여 측정할 수 있다.
- [0116] 암 치료 결과 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물이 아닌 약물의 단독요법을 받는 개체군과 비교하여 치료된 피험체 개체군의 평균 생존 시간이 증가될 수 있다. 바람직하게, 평균 생존 시간은 30일이 넘게 증가된다. 보다 바람직하게, 60일이 넘게 증가되며, 보다 바람직하게는 90일이 넘게 증가되고, 가장 바람직하게는 120일이 넘게 증가된다. 개체군의 평균 생존 시간 증가는 임의의 재현가능한 수단으로 측정할 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간 증가는 예를 들면, 활성 화합물을 사용한 치료 개시 후 평균 생존일을 개체군에 대해 산출하여 측정할 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간 증가는 또한, 활성 화합물의 치료 1 라운드 종료 후 평균 생존일을 개체군에 대해 산출하여 측정할 수도 있다.
- [0117] 암 치료 결과 담체만을 받은 개체군에 비하여 치료한 피험체 개체군의 사망률이 감소될 수 있다. 암 치료 결과

미치료 개체군에 비하여 치료 피험체 개체군의 사망률이 감소될 수 있다. 암 치료 결과 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물이 아닌 약물을 사용한 단독요법을 받은 개체군에 비하여 치료된 피험체 개체군의 사망률이 감소될 수 있다. 바람직하게 사망률은 2%가 넘게 감소된다. 보다 바람직하게, 사망률은 5%가 넘게 감소하고, 보다 바람직하게는 10%가 넘게 감소하며, 가장 바람직하게는 25%가 넘게 감소한다. 치료 피험체 개체군의 사망률 감소는 임의의 재현가능한 수단으로 측정할 수 있다. 개체군의 사망률 감소는 예를 들면, 활성 화합물을 사용한 치료 개시 후 단위 시간 당 평균 질환 관련 사망수를 개체군에 대해 산출하여 측정할 수 있다. 개체군의 사망률 감소는 또한 예를 들면, 활성 화합물을 사용한 치료의 제1 라운드 종료 후 단위 시간당 평균 질환 관련 사망수를 개체군에 대해 산출하여 측정할 수 있다.

[0118] 암 치료는 종양 성장률을 감소시킬 수 있다. 바람직하게, 치료 후, 종양 성장률은 치료전 수에 비하여 5% 이상 감소된다. 보다 바람직하게, 종양 성장률은 10% 이상 감소된다. 보다 바람직하게, 20% 이상 감소된다. 보다 바람직하게, 종양 성장률은 30% 이상, 감소되고, 보다 바람직하게는 40% 이상 감소되며, 보다 바람직하게는 50% 이상 감소되고, 보다 더욱 바람직하게는 50% 이상 감소되고, 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 종양 성장률은 임의의 재현가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 종양 성장률은 단위 시간당 종양 직경 변화에 따라 측정될 수 있다.

[0119] 암 치료는 종양 재성장을 감소시킬 수 있다. 바람직하게, 치료 후, 종양 재성장은 5% 미만이다. 보다 바람직하게, 종양 재성장은 10% 미만이고, 보다 바람직하게, 20% 미만이며, 보다 바람직하게, 30% 미만이고, 보다 바람직하게, 40% 미만이며; 보다 바람직하게, 50% 미만이고, 보다 더 바람직하게는 50% 미만이며, 가장 바람직하게는 75% 미만이다. 종양 재성장은 임의의 재현가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다. 종양 재성장은 예를 들면, 치료에 후속되는 전 종양 수축 후 종양의 직경 증가를 측정하여 측정할 수 있다. 종양 재성장의 감소는 치료가 중지된 후 종양의 재발생 실패에 의해 표시된다.

[0120] 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방으로 세포 증식률이 감소될 수 있다. 바람직하게, 치료 후, 세포 증식률은 5% 이상 감소된다. 보다 바람직하게, 세포 증식률은 10% 이상 감소되고, 보다 바람직하게, 20% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 30% 이상 감소되고, 보다 바람직하게, 40% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 50% 이상 감소되며, 보다 더 보다 바람직하게, 50% 이상 감소되고, 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 세포 증식률은 임의의 재현가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다. 세포 증식률은 예를 들면, 단위 시간 당 조직 샘플 내 분열하는 세포 수를 측정하여 측정할 수 있다.

[0121] 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방은 증식하는 세포의 비율을 감소시킬 수 있다. 바람직하게, 치료 후, 증식 세포의 비율은 5% 이상 감소되며, 보다 바람직하게는 10% 이상 감소되고, 보다 바람직하게는 20% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 30% 이상 감소되고, 보다 바람직하게는 40% 이상 감소되며, 보다 바람직하게는 50% 이상 감소되고, 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소되며, 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 증식 세포의 비율은 임의의 재현가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다. 바람직하게, 증식 세포의 비율은 예를 들면, 조직 샘플 내 미분열 세포의 수에 대한 분열 세포의 수를 정량하여 측정한다. 증식 세포의 비율은 분열 지수와 동등 할 수 있다.

[0122] 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방은 세포 증식 영역 또는 구역의 크기를 감소시킬 수 있다. 바람직하게, 치료 후, 세포 증식 영역 또는 구역의 크기는 치료 전 그 크기에 비해 5% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 10% 이상 감소되고, 보다 바람직하게는 20% 이상 감소되며, 보다 바람직하게는 30% 이상 감소되고, 보다 바람직하게는 40% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 50% 이상 감소되고, 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소되며, 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 세포 증식 영역 또는 구역의 크기는 임의의 재현가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다. 세포 증식 영역 또는 구역의 크기는 세포 증식 영역 또는 구역의 직경이나 너비로서 측정한다.

[0123] 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방은 비정상적인 외관 또는 형상을 갖는 세포 개체군의 수를 감소시킬 수 있다. 바람직하게, 치료 후, 비정상적인 형상을 갖는 세포의 수는 치료전 그 크기에 비해 5% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 10% 이상 감소되고, 보다 바람직하게, 20% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 30% 이상 감소되고, 보다 바람직하게, 40% 이상 감소되며, 보다 바람직하게, 50% 이상 감소되며, 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소되며, 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 비정상적인 세포 외관 또는 형상은 임의의 재현가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다. 비정상적인 세포 형상은 예를 들면, 인버티드 조직 배양 현미경을 사용해, 현미경으로 측정할 수 있다. 비정상적인 세포 형상은 핵 다형성 형태를 취할 수 있다.

[0124] 본원에서 사용되는 용어 "선택적으로"는 다른 개체군에서 보다 한 개체군에서 높은 빈도로 일어나는 경향을 의미한다. 비교 개체군은 세포 개체군일 수 있다. 바람직하게, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는

염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물은 정상 세포가 아닌 암 또는 전암성 세포에 대해 선택적으로 작용한다. 바람직하게, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물은 하나의 분자 표적(예를 들면, c-met)을 선택적으로 조절하는 작용을 하지만, 다른 분자 표적(예를 들면, 단백질 키나아제 C)를 유의하게 조절하지 않는다. 본 발명은 또한 예컨대 키나아제 등과 같은 효소의 활성을 선택적으로 억제하는 방법을 제공한다. 바람직하게, 개체군 B와 비교하여 개체군 A에서 2배 이상으로 보다 빈번하게 일어난다면 개체군 B보다 개체군 A에서 선택적으로 사건이 일어나는 것이다. 개체군 A에서 5배 이상 보다 빈번하게 일어난다면 사건은 선택적으로 일어나는 것이다. 사건이 개체군 A에서 10배 이상 보다 빈번하게, 바람직하게는 50배 이상, 보다 더 바람직하게는 10배 이상, 가장 바람직하게는 10배 이상 보다 빈번하게 개체군 B에 비해 개체군 A에서 일어난다면 그 사건은 선택적으로 일어나는 것이다. 예를 들면, 세포 사멸은 정상 세포와 비교하여 암 세포에서 2배 이상 빈번하게 일어난다면 암 세포에서 세포 사멸이 선택적으로 일어난다고 할 수 있다.

[0125] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물은 분자 표적(예를 들면, c-met)의 활성을 조절할 수 있다. 조절은 분자 표적의 활성을 자극 또는 억제하는 것을 의미한다. 바람직하게, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물만 존재하지 않는 동일 조건 하에서 분자 표적의 활성을 비하여 2배 이상 분자 표적의 활성을 자극하거나 또는 억제한다면 분자 표적의 활성을 조정하는 것이다. 보다 바람직하게, 본 발명의 화합물은 상기 화합물만 존재하지 않는 동일 조건 하에서 분자 표적의 활성을 비하여 5배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 50배 이상, 100배 이상 분자 표적의 활성을 자극하거나 또는 억제하면 분자 표적의 활성을 조절하는 것이다. 분자 표적의 활성은 임의의 재현가능한 수단으로 측정할 수 있다. 분자 표적의 활성은 생체내 또는 시험관내에서 측정할 수 있다. 예를 들면, 분자 표적의 활성은 효소 활성 어세이 또는 DNA 결합 어세이에 의해 시험관 내에서 측정하거나, 또는 분자 표적의 활성은 리포터 유전자의 발현을 분석하여 생체내에서 측정할 수 있다.

[0126] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물은 화합물의 부가가 상기 화합물만이 존재하지 않는 동일 조건 하에서 분자 표적의 활성에 비해 10% 보다 많이 분자 표적의 활성을 자극하거나 또는 억제하지 않으면 분자 표적의 활성을 유의하게 조정하는 것이 아니다.

[0127] 본원에서 사용되는 용어 "이소자임 선택적"은 효소의 제2 이소폼과 비교하여 효소의 제1 이소폼의 우선적인 억제 또는 자극(예를 들면, 키나아제 이소자임 베타에 비해 키나아제 이소자임 알파의 우선적 억제 또는 자극)을 의미한다. 바람직하게, 본 발명의 화합물은 생물학적 효과를 얻는데 요구되는 용량에서, 4배 격차, 바람직하게는 10배 격차, 보다 바람직하게는 50배 격차의 최소값이 확인된다. 바람직하게, 본 발명의 화합물은 억제 범위에 걸쳐 이러한 격차가 확인되며, 이 격차는 대상 분자 표적에 대한 IC₅₀, 즉, 50% 억제율로 설명된다.

[0128] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물을 이를 필요로하는 세포 또는 피험체에 투여하여 대상 키나아제의 활성 조절(즉, 자극 또는 억제)이 일어날 수 있다.

[0129] 본 발명은 (a) HPLC로 측정시 99% 이상의 키랄 순도를 가지며, 1% 미만으로 (+)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 함유하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온; 또는 (c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함하는 조성물의 생물학적 활성을 측정하는 방법을 제공한다.

[0130] 한 방법에서, 효소 활성 기반 어세이를 활용할 수 있다. 하나의 특정 효소 활성 어세이에서, 효소 활성은 키나아제 유래이다. 본원에서 사용되는 "키나아제"는 단백질 및 펩티드 내 Ser/Thr 또는 Tyr 측쇄 상의 히드록실기에 ATP로부터 γ-포스페이트를 전달하고 궁극적으로 다양한 세포 기능, 아마도 대부분, 신호 전달, 분화, 및 증식의 제어에 관여하는 거대 효소 부류를 의미한다. 인간 체내에 대략 2,000개의 개별 단백질 키나아제가 있는 것으로 추정되며, 이를 각각이 특정 단백질/펩티드 기질을 인산화시키지만, 이를 모두는 고도로 보존된 포켓 내 동일한 제2 기질 ATP에 결합한다. 알려진 종양유전자 산물의 대략 50%가 단백질 티로신 키나아제(PTK)이고, 이를 키나아제 활성은 세포 형성을 일으키는 것으로 확인되었다. 바람직하게, 어세이되는 키나아제는 티로신 키나아제이다.

[0131] 본 발명의 화합물에 의해 야기되는 효소 활성 변화는 개시되는 어세이에서 측정할 수 있다. 효소 활성 변화는

일정 기질의 인산화 정도 변화로 특징될 수 있다. 본원에서 사용되는 "인산화"는 단백질 및 유기 분자를 포함하여, 기질에 포스페이트 기를 부가하는 것을 의미하며, 단백질의 생물학적 활성을 조절하는데 주용한 역할을 한다. 바람직하게 어세이 및 측정되는 인산화는 티로신 잔기에 포스페이트 기의 부가를 포함한다. 기질은 단백질 또는 웨티드일 수 있다.

[0132] 일부 어세이에서, 면역학적 시약, 예를 들면, 항체 및 항원이 사용된다. 형광발광을 일부 어세이에서 효소 활성을 측정하는데 사용할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "형광발광"은 동일 분자에 의해 높은 에너지의 유입 광자를 흡수한 결과로서 그 분자가 광자를 발광하는 과정을 의미한다.

[0133] 이를 필요로하는 피험체 또는 세포에 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물의 투여는 c-Met 활성의 조절(즉, 자극 또는 억제)을 일으킨다. 본원에서 사용되는, c-Met의 활성은 c-Met에 의해 수행되는 임의의 생물학적 기능 또는 활성을 의미한다. 예를 들면, c-Met의 기능은 하류 표적 단백질의 인산화를 포함한다. c-Met의 다른 기능은 자가인산화, Gab-1, Grb-2, Shc, SHP2 및 c-Cbl 등과 같은 어댑터 단백질의 결합, 및 Ras, Src, PI3K, PLC-γ, STATs, ERK1 및 2 및 FAK 등과 같은 신호전달자의 활성화를 포함한다.

[0134] 이를 필요로하는 피험체 또는 세포에 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물의 투여는 ERK 1 또는 ERK 2, 또는 둘 모두의 활성 조절(즉, 자극 또는 억제)를 일으킨다. 본원에서 사용되는, ERK 1 또는 ERK 2의 활성은 ERK 1 또는 ERK 2에 의해 수행되는 임의의 생물학적 활성 또는 기능을 의미한다. 예를 들면, ERK 1 또는 ERK 2의 기능은 하류 표적 단백질의 인산화를 포함한다.

[0135] 활성화는 물질 조성(예를 들면, 단백질 또는 핵산)이 원하는 생물학적 기능을 수행하는데 적합한 상태가 되게 하는 것을 의미한다. 활성화되는 물질 조성물은 또한 불활성 상태일 수 있다. 활성화된 물질 조성물은 억제성 또는 자극성 생물학적 기능, 또는 둘 모두를 가질 수 있다.

[0136] 상승은 물질 조성물(예를 들면, 단백질 또는 핵산)의 원하는 생물학적 활성 증가를 의미한다. 상승은 물질 조성물의 농도 증가를 통해 일어날 수 있다.

[0137] 본원에서 사용되는 "세포 주기 체크포인트 경로"는 세포 주기 체크포인트의 조절을 포함하는 생화학적 경로를 의미한다. 세포 주기 체크포인트 경로는 세포 주기 체크포인트를 포함하는 1 이상의 기능에 대한 자극 또는 억제 효과, 또는 둘 모두를 가질 수 있다. 세포 주기 체크포인트 경로는 2 이상의 물질 조성물, 바람직하게는 단백질을 포함하고, 이를 둘 모두는 세포 주기 체크포인트의 조절에 기여한다. 세포 주기 체크포인트 경로는 세포 주기 체크포인트 경로의 1 이상의 구성원의 활성화를 통해 활성화될 수 있다. 바람직하게, 세포 주기 체크포인트 경로는 생화학적 신호전달 경로이다.

[0138] 본원에서 사용되는 "세포 주기 체크포인트 조절인자"는 적어도 부분적으로, 세포 주기 체크포인트의 조절에서 기능할 수 있는 물질 조성물을 의미한다. 세포 주기 체크포인트 조절인자는 세포 주기 체크포인트를 포함하는 1 이상의 기능에 대해, 자극 또는 억제 효과, 또는 둘 모두를 가질 수 있다. 세포 주기 체크포인트 조절인자는 단백질이거나 또는 단백질이 아닐 수 있다.

[0139] 암 또는 세포 증식성 질환의 치료 결과 세포 사멸이 일어날 수 있고, 바람직하게, 세포 사멸은 개체군 내 세포 수의 10% 이상을 감소시킨다. 보다 바람직하게, 세포 사멸은 적어도 20% 감소, 보다 바람직하게는 적어도 30% 감소, 보다 바람직하게, 적어도 40% 감소, 보다 바람직하게, 적어도 50% 감소, 가장 바람직하게는 적어도 75% 감소가 일어난다. 개체군 내 세포수는 임의의 재현가능한 수단으로 측정할 수 있다. 개체군 내 세포의 수는 형광발광 활성화 세포 분류법(FACS), 면역형광발광 현미경 및 광학 현미경으로 측정할 수 있다. 세포 사멸 측정 방법은 [Li et al., (2003) Proc Natl Acad Sci U S A. 100(5): 2674-8]에서 확인한다. 일 측면에서, 세포 사멸을 아폽토시스에 의해 일어난다.

[0140] 바람직하게, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물의 유효량은 정상 세포에 유의하게 세포독성을 일으키지 않는다. 화합물의 치료적 유효량은 치료적 유효량으로 화합물을 투여하는 것이 정상 세포의 10%를 넘는 세포 사멸을 유도하지 않는다면 정상 세포에 유의하게 세포독성을 갖지 않는다. 화합물의 치료적 유효량은 치료적 유효량의 화합물 투여가 정상 세포의 10%를 넘게 세포 사멸을 유도하지 않으면 정상 세포의 생존능에 유의하게 영향을 주는 것이 아니다. 일 측면에서, 세포 사멸은 아폽토시스에 의해 일어난다.

[0141] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물과 세포의 접촉은 삼 세포에서 선택적으로 세포 사멸을 유도하거나 또는 활성화시킬 수 있다. 이를 필요로하는 피험체에게

본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물의 투여는 암 세포에서 선택적으로 세포 사멸을 유도 또는 활성화시킬 수 있다. 세포와 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물의 접촉은 세포 증식성 질환에 의해 영향받은 1 이상의 세포에서 선택적으로 세포 사멸을 유도할 수 있다. 바람직하게, 이를 필요로하는 피험체에게 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물의 투여는 세포 증식성 질환에 의해 영향받는 1 이상의 세포에서 선택적으로 세포 사멸을 유도할 수 있다.

[0142] 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물을 이를 필요로하는 피험체에게 투여하여 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물의 투여는 이하의 1 이상을 일으킨다: 세포 주기의 G1 및/또는 S기에 세포 축적, 정상 세포에서 유의한 세포 사멸량없이 암 세포에서 세포 사멸을 통한 세포 독성, 2 이상의 치료 지수로 동물에서 항종양 활성, 세포 주기 체크포인트의 활성화. 본원에서 사용되는, "치료 지수"는 유효한 용량으로 나눈 최대 내성 용량이다.

[0143] 당분야의 숙련가는 본원에 기술된 알려진 기술 또는 균등한 기술에 대한 상세한 설명에 대한 일반 참조 문헌을 참고할 수 있다. 그러한 참고문헌으로는 다음의 문헌들을 포함한다: Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc.(2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*(3d ed.), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York(2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*(1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition(1990). 이들을 또한 본 발명의 측면을 이용하거나 만드는데 참조할 수 있다.

[0144] 본원에서 사용되는 "병용 요법" 또는 "공동요법"은 치료제의 공동작용으로 유리한 효과를 제공시키고자 특정 치료 계획의 일부로서 본 발명의 화합물 및 적어도 제2 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 병용의 유리한 효과는 치료제의 조합에 의한 약동력학 또는 약역학적 공동 작용을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 대체로 병용하여 이를 치료제를 투여하는 것은 정해진 기간(일반적으로, 선택되는 병용제에 따라서 수 분, 수 시간, 수 일 또는 수 주) 동안 수행된다. "병용 요법"은 일반적으로 그러한 것은 아니지만, 우연하게 그리고 임의적으로 본 발명과의 병용을 일으키는 개별 단독요법 계획의 일부로서 이를 치료제 중 2 이상을 투여하는 것을 포함하고자 한다.

[0145] "병용 요법"은 다른 시점에 각 치료제를 투여하는, 순차적인 방식으로 이를 치료제의 투여, 및 실질적으로 동시에, 이를 치료제, 또는 치료제 중 2 이상의 투여를 포함하고자 한다. 실질적으로 동시에 투여는 예를 들면, 피험체에게 고정 비율의 각 치료제를 갖는 단일 캡슐 또는 복수개로, 각 치료제에 대한 단일 캡슐을 투여하여 수행할 수 있다. 각 치료제의 순차적 또는 실질적으로 동시에 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통해 직접 흡수를 포함하나, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 경로로 실시될 수 있다. 치료제는 동일한 경로 또는 다른 경로로 투여될 수 있다. 예를 들면, 선택된 병용물의 제1 치료제는 정맥내 주사로 투여되고 반면 병용물의 다른 치료제는 경구 투여될 수 있다. 다르게, 예를 들면, 모든 치료제는 경구 투여되거나 또는 모든 치료제는 정맥내 투여될 수 있다. 치료제의 투여 순서는 협소하게 중요하지 않다.

[0146] "병용 요법"은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비약물 치료(예를 들면, 수술 또는 방사선 치료)와 더욱 병용하여 상기 기술된 바와 같은 치료제와 투여되는 것을 포함한다. 병용 요법은 비약물 치료를 더 포함하는 경우, 비약물 치료는 치료제 및 비약물 치료의 조합에 의한 공동 작용에서 얻어지는 유리한 효과가 달성되는 한 임의의 적절한 시점에 수행될 수 있다. 예를 들면, 적절한 경우에서, 유리한 효과는 비약물 치료가 아마도 수 일 또는 수 주 간 치료제의 치료에서 일시적으로 제거될 때도 얻어진다.

[0147] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물은 제1 화학요법제와 병용하여 투여될 수 있다. 제2 화학요법제는 탁산, 아로마타아제 억제제, 안트라사이클린, 마이크로튜블 표적화 산물, 토포이소머라아제 독성 약물, 표적화 단일클론 또는 다클론 항체, 분자 표적 또는 효소의 억제제(예를 들면, 키나이아제 억제제), 또는 시티딘 유사체 약물일 수 있다. 바람직하게, 화학요법제는 타목시펜, 랄록시펜, 아나트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸, 헤셉틴[®](트라스트주맙), 글리벡[®](이마티닙), TAXOL[®](파클리탁셀), 사이클로포스파미드, 로바스타틴, 미노신, araC, 5-플루오로우라실(5-FU), 메토트렉세이트(MTX), TAXOTERE[®](도세탁셀), ZOLADEX[®](고세렐린), 빈크리스틴, 빈블라스틴, 노코다졸, 테니포시드, 에토포시드,

GEMZAR[®](젬시타빈), 에포ти론, 나벨빈, 캄프토테신, 다우노비디신, 닥티노마이신, 미토잔트론, 암사크린, 독소루비신(아드리아마이신), 에피루비신 또는 이다루비신일 수 있으나, 이에 제한적이지 않다. 제2 화학요법제는 사이토카인 예컨대 G-CSF(파립구 콜로니 자극 인자)일 수 있다. 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물은 방사선 요법과 병용하여 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물은 CMF(사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 및 5-플루오로우라실), CAF(사이클로포스파미드, 아드리아마이신 및 5-플루오로우라실), AC(아드리아마이신 및 사이클로포스파미드), FEC(5-플루오로우라실, 에피루비신, 및 사이클로포스파미드), ACT 또는 ATC(아드리아마이신, 사이클로포스파미드, 및 광클리탁셀), 또는 CMFP(사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실 및 프레드니손)등의 표준 화학요법 병용물과 병용하여 투여되나, 이에 제한되지 않는다.

[0148] 본 발명의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사산물, 다형체 또는 용매화물은 효소, 예컨대 수용체 또는 비수용체 키나아제의 억제제와 투여될 수 있다. 본 발명의 수용체 및 비수용체 키나아제는 예를 들면, 티로신 키나아제 또는 세린/트레오닌 키나아제이다. 본 발명의 키나아제 억제제는 소형 분자, 폴리핵산, 폴리펩티드 또는 항체이다.

[0149] 예시적인 티로신 키나아제는 베바시주맙(표적 VEGF), BIBW 2992(표적 EGFR 및 Erb2), 세툭시맙/얼비툭스(표적 Erb1), 이마티닙/글리벡(표적 Bcr-Ab1), 트라스투주맙(표적 Erb2), 제피니닙/아레사(표적 EGFR), 라니비주맙(표적 VEGF), 폐갑타닙(표적 VEGF), 엘로티닙/타르세바(표적 Erb1), 닐로티닙(표적 Bcr-Ab1), 랍파티닙(표적 Erb1 및 Erb2/Her2), GW-572016/람파티닙 디토실레이트(표적 HER2/Erb2), 파니투무맙/백티빅스(표적 EGFR), 반데티닙(표적 RET/VEGFR), E7080(RET 및 VEGFR를 포함한 복수 표적), 헤셉틴(표적 HER2/Erb2), PKI-166(표적 EGFR), 카네르티닙/CI-1033(표적 EGFR), 수니티닙/SU-11464/수텐트(표적 EGFR 및 FLT3), 마투주맙/Emd7200(표적 EGFR), EKB-569(표적 EGFR), Zd6474(표적 EGFR 및 VEGFR), PKC-412(표적 VEGR 및 FLT3), 바탈라닙/Ptk787/ZK222584(표적 VEGR), CEP-701(표적 FLT3), SU5614(표적 FLT3), MLN518(표적 FLT3), XL999(표적 FLT3), VX-322(표적 FLT3), Azd0530(표적 SRC), BMS-354825(표적 SRC), SKI-606(표적 SRC), CP-690(표적 JAK), AG-490(표적 JAK), WHI-P154(표적 JAK), WHI-P131(표적 JAK), 소라피닙/넥사바르(표적 RAF 키나아제, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , KIT, FLT-3, 및 RET), 다사티닙/스페리셀(BCR/ABL 및 Src), AC-220(표적 Flt3), AC-480(표적 모든 HER 단백질, "panHER"), 모테사닙 디포스페이트(표적 VEGF1-3, PDGFR, 및 c-kit), 데노수맙(표적 RANKL, inhibits SRC), AMG888(표적 HER3), 및 AP24534(Flt3을 포함한 복수 표적)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0150] 예시적인 세린/트레오닌 키나아제는 라파문(표적 mTOR/FRAP1), 데포롤리무스(표적 mTOR), 세르티칸/에베롤리무스(표적 mTOR/FRAP1), AP23573(표적 mTOR/FRAP1), 애릴/파수딜 히드로클로라이드(표적 RHO), 플라보피리돌(표적 CDK), 셀리시클립/CYC202/로스코비트린(표적 CDK), SNS-032/BMS-387032(표적 CDK), 루복시스타우린(표적 PKC), Pkc412(표적 PKC), 브리오스타틴(표적 PKC), KAI-9803(표적 PKC), SF1126(표적 PI3K), VX-680(표적 오로라 키나아제), Azd1152(표적 오로라 키나아제), Arry-142886/AZD-6244(표적 MAP/MEK), SCIO-469(표적 MAP/MEK), GW681323(표적 MAP/MEK), CC-401(표적 JNK), CEP-1347(표적 JNK), 및 PD 332991(표적 CDK)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0151] 바람직한 병용 요법은 (a) HPLC로 측정한 키랄 순도가 99%를 넘고 1% 미만으로 (+)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제; 또는 (c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제; 또는 (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 엘로티닙과 병용하여 투여, (a) HPLC로 측정한 키랄 순도가 99%를 넘고 1% 미만으로 (+)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 약학적으로 허용되는 담체; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제; 또는 (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 엘로티닙과 병용하여 투여, (a) HPLC로 측정한 키랄 순도가 99%를 넘고 1% 미만으로 (+)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 약학적으로 허용되는 담체; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제; 또는

(c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 젬시타빈과 병용하여 투여, 및 (a) HPLC로 측정한 키랄 순도가 99%를 넘고 1% 미만으로 (+)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 포함하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 약학적으로 허용되는 담체; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제; 또는 (c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 소라피닙과 병용하여 투여하는 것을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0152] 일 구체예에서, 피험체 또는 환자는 1일 2회 360 mg으로서 투여되는, (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온과 병용하여, 1일 1회 150 mg으로서 투여되는, 엘로티닙의 복합물을 투약받는다. 다른 구체예에서, 피험체 또는 환자는 1일 2회 입으로 360 mg 또는 연속적으로 1일 2회 입으로 120 mg이 투여되는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온과 병용하여, 주당 1회 30분 간 1000 mg/m² 정맥내 주입으로 투여되는 젬시타빈의 복합물을 투약받는다. 다른 구체예에서, 피험체 또는 환자는 1일 2회 360 mg으로 투여되는, (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온과 병용하여, 1일 2회 200 mg으로 투여되는 소라피닙의 복합물을 투약받는다. (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 대한 바람직한 투약형은 캡슐 및 정제이지만, 이에 한정되지 않는다.

약학 조성물

[0154] 본 발명은 또한 (a) HPLC로 측정시 키랄 순도가 99%를 넘고, 1% 미만으로 (+)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 함유하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 약학적으로 허용되는 담체; (b) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 8.2, 10.8 및 14.1° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제; 또는 (c) Cu K α 방사선을 사용하는 대략 6.5, 9.9 및 12.0° 2θ에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제2형 다형체, 및 1 이상 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0155] "약학 조성물"은 피험체에 투여하기 적절한 형태로 본 발명의 화합물을 함유하는 제제이다. 일 구체예에서, 약학 조성물은 벌크형이거나 또는 단위 제형 형태이다. 단위 제형은 예를 들면, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함한, 임의의 다양한 형태이다. 조성물의 단위 용량 내 활성 성분의 양 (예를 들면, 개시된 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제제)은 유효량이고 관련되는 특징 치료에 따라 다양하다. 당분야의 숙련가는 환자의 연령 및 병태에 따라 용량을 변화시키는 것이 필요할 수 있음을 이해한다. 용량은 또한 투여 경로에 의존적이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉막내, 척추강내, 비내 등을 포함한, 다양한 경로를 고려한다. 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 제형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 액제, 팩치 및 흡입제를 포함한다. 일 구체예에서, 활성 화합물은 약학적으로 허용되는 담체, 및 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 멀균 조건에서 혼합된다.

[0156] 본원에서 사용되는, 어구 "약학적으로 허용되는"은 타당한 이익/위험 비율에 어울리고, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 인간 및 동물 조직과 접촉하는데 사용하기 적합한, 타당한 의학적 판단 범위 내인, 화합물, 물질, 조성물, 담체, 및/또는 제형을 의미한다.

[0157] "약학적으로 허용되는 부형제는 일반적으로 안전하고, 무독성이며 생물학적이거나 아니면 바람직하지 않은 것이 아닌 약학 조성물을 제조하는데 유용한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도 및 인간 약학 용도에 허용되는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구항에 사용되는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 그러한 부형제를 1 이상 포함

한다.

[0158] 본 발명의 약학 조성물은 의도하는 투여 경로에 적합하게 제제화된다. 투여 경로의 예로는 비경구(예를 들면, 정맥내, 피내, 피하), 경구(예를 들면, 흡입), 경피(국소), 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 용도로 사용되는 액체 또는 혼탁제는 다음의 성분을 포함할 수 있다: 주사용 멸균 희석제 예컨대 물, 염수액, 고정유, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 프로필렌글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 나트륨 바이설파이트; 킬레이팅제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 염화나트륨 또는 텍스트로스 등과 같은 등장성 조정용 작용제. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨 등으로 조정할 수 있다. 비경구 조제물은 앰플, 1회용 시린지 또는 유리나 플라스틱으로 제조된 복수 용량 바이알에 내포될 수 있다.

[0159] 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물은 현재 화학요법 치료에 사용되는 잘 알려진 많은 방법으로 피험체에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 암 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 종양에 직접 주사되거나, 혈류 또는 체강에 주사되거나 또는 경구 섭취되거나 또는 팻치를 사용해 피부에 도포될 수 있다. 선택된 용량은 유효한 치료를 구성하기에 충분해야하지만 허용되지 않는 부작용을 야기할 정도로 높아서는 안된다. 질환 병태(예를 들면, 암, 전암 등) 및 환자의 건강은 바람직하게는 치료 후 타당한 기간 동안 밀접하게 모니터링되어야 한다.

[0160] 본원에서 사용되는 "치료적 유효량"은 확인된 질환 또는 병태를 치료, 완화, 또는 예방하거나, 또는 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 약학제의 양을 의미한다. 효과는 당분야에 공지된 임의의 어세이법으로 검출할 수 있다. 피험체에 대한 상세한 유효량은 피험체의 체중, 치수, 및 건강, 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 복합물에 따라 좌우된다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상의 기술 및 판단 내에서 통상의 실험으로 결정할 수 있다. 바람직한 측면에서, 치료하려는 질환 또는 병태는 암이다. 다른 측면에서, 치료하려는 질환 또는 병태는 세포 증식성 질환이다.

[0161] 임의의 화합물에 대한, 치료적 유효량은 예를 들면, 신생물성 세포의 세포 배양 어세이, 또는 일반적으로 래트, 마우스, 토끼, 개, 또는 돼지 등의 동물 모델에서 먼저 추정될 수 있다. 동물 모델을 또한 사용하여 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정할 수 있다. 그러한 정보는 이후에 인간에 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독소, 예를 들면 ED₅₀(개체군의 50%에서 치료적으로 유효한 용량) 및 LD₅₀(개체군의 50%에 치명적인 용량)은 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약학 절차에 따라 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과간 용량 비율은 치료 지수이며, LD₅₀/ED₅₀ 비율로 표시될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약학 조성물이 바람직하다. 용량은 적용되는 제형, 환자의 감응도, 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 다양할 수 있다.

[0162] 용량 및 투여는 충분한 농도의 활성제(들)를 제공하거나 또는 원하는 효과가 유지되도록 조정된다. 고려할 수 있는 인자들에는 질환 상태의 중증도, 피험체의 건강 상태, 연령, 체중, 및 피험체의 성별, 식이, 투여 시기 및 빈도, 약물 복합물(들), 반응 감응도, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장기 작용성 약학 조성물은 특정 제제의 반감기 및 제거율에 따라서 1일, 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주에 1회 투여될 수 있다.

[0163] 본 발명의 활성 화합물을 함유하는 약학 조성물은 일반적으로 알려진 공정, 예를 들면, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획, 또는 동결건조 공정을 통해 제조될 수 있다. 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 조제물로의 활성 화합물 처리를 용이하게 하는 보조제 및/또는 부형제를 포함하는 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 사용하는 통상의 방식으로 제제화될 수 있다. 물론, 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존적이다.

[0164] 주사용으로 적절한 약학 조성물은 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여에 적합한 담체는 생리적 염수, 정균수, Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.) 또는 인산 완충 염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에서, 조성물은 멸균되어야 하고 시린지 사용이 용이한 정도로 유동성이 있어야 한다. 제조 및 보관 조건에서 안정해야 하고 박테리아 및 진균 등의 오염 작용으로부터 보호되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액상 폴리에틸렌글리콜 등), 및 이의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들면, 레시틴 등의 코팅을 이용하고, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기를 유지시키고, 계면활성제를 사용하여 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는, 다양한 항박테리아 및 항진균 작용제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등을 통해 이를 수 있다. 많은 경우에 있어서, 등장화제, 예를 들면, 당류, 폴리알콜 예컨대 만니톨, 솔비톨, 및/또는 염화나트륨이 조성물에 포함되는 것이 바람직하다. 주사용

조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시켜 가능할 수 있다.

[0165] 멸균 주사액은 필요하면, 상기 열거된 성분 중 하나 또는 복합물과 함께 적절한 용매에 요구량의 활성 화합물을 도입시킨 후, 여과 멸균하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산물은 기본 분산 매질 및 상기 열거된 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비허클에 활성 화합물을 도입시켜 제조된다. 멸균 주사액의 제조에 적합한 분말의 경우, 제조 방법은 이전에 그 멸균 여과 용액에서 유래된 임의의 추가의 원하는 성분이 더해진 활성 성분 분말이 만들어지는 진공 건조법 및 냉동 건조법이다.

[0166] 대체로 경구 조성물은 불활성 희석제 또는 식용의 약학적 허용 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 내포되거나 또는 정제로 압착된다. 경구 치료 투여 목적의 활성 화합물은 부형제와 함께 도입되고 정제, 트로키, 또는 캡슐 형태로 사용된다. 경구 조성물은 또한 구강청결제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조할 수 있는데, 유체 담체 중 화합물은 경구적으로 사용되어 가글하고 뱉거나 삼킨다. 약학적으로 적합한 결합제, 및/또는 보조제 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키는 임의의 아래 성분들, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제 예컨대 미정질 셀룰로스, 겸 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분, 전호화 전분, 또는 락토스, 봉해제 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카르복시메틸 전분, 알긴산, 프리모겔, 크로스포비돈, 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 또는 스테로트; 활택제 예컨대 콜로이드 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지향.

[0167] 흡입 투여를 위한 화합물은 적절한 추진제, 예를 들면 히드로플루오로알칸, 클로로플루오로알칸, 이산화탄소, 또는 네뷸라이저를 함유하는, 가압 용기 또는 분배기로부터의 에어로졸 스프레이 형태로 전달된다.

[0168] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투과되는 장벽에 적절한 투과제가 제제에 사용된다. 그러한 투과제는 당분야에 잘 알려져 있는데, 예를 들면, 경점막 투여를 위해, 계면활성제, 담즙산염, 및 후시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 코 스프레이 또는 좌제를 사용해 수행될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 대체로 당분야에 공지된 바와 같이, 연고, 살브, 젤, 또는 크림으로 제제화된다.

[0169] 활성 화합물은 임플란트 및 미세캡슐화 전달 시스템을 포함하여, 제어 방출형 제제 등과 같이, 신체로부터 신속한 제거에 대해 화합물을 보호하는 약학적으로 허용되는 담체를 사용해 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌비닐 아세테이트, 폴리언하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스테르, 및 폴리락트산 또는 폴리에스테르의 혼합물이나 공중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 당분야의 숙련가에게 자명하다. 또한 재료들은 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.에서 입수할 수 있다. 리포좀 혼탁물(바이러스 항원에 대한 단일클론 항체를 사용해 감염된 세포를 표적화하는 리포좀 포함)이 또한 약학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 미국 특히 제4,522,811호에 기술된 바와 같이, 당분야의 숙련가에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0170] 투여 용이함 및 용량 균일성을 위해 단위 제형으로 경구 또는 비경구 조성물을 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 단위 제형은 치료하려는 괴형체를 위해 일원화된 용량으로서 맞춰진 물리적으로 별개인 단위를 의미하며; 각 단위는 필요한 약학 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 사전결정된 양을 함유한다. 본 발명의 단위 제형에 대한 사항은 얻고자하는 특정 치료 효과 및 활성 화합물의 고유한 특징에 직접적으로 의존적이고 그에 따라 좌우된다.

[0171] 치료적 용도에서, 본 발명에 따라 사용되는 약학 조성물의 용량은 선택된 용량에 영향을 주는 다른 인자 중에서, 작용제, 수용 환자의 연령, 체중 및 임상적 상태, 치료제를 투여하는 임상의 또는 의사의 경험과 판단에 따라 다양하다. 대체로, 용량은 종양의 성장을 완화, 및 바람직하게는 퇴행시키고 또는 바람직하게는 암의 완전한 퇴행을 일으키기에 충분해야 한다. 용량은 1일 약 0.01 mg/kg~1일 약 5000 mg/kg 범위이다. 바람직한 측면에서, 용량은 1일 당 약 1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg 범위이다. 일 측면에서, 용량은 단일, 분배, 또는 연속 용량(환자의 체중(kg), 신체 표면적(m^2), 및 연령(년)에 따라 조정할 수 있음)으로, 약 0.1 mg/일 내지 약 50 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 25 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 10 g/일; 약 0.1 mg 내지 약 3g/일; 또는 약 0.1 mg 내지 약 1 g/일 범위일 수 있다. 바람직한 경우, 용량은 대략 1일 2회(b.i.d.) 400 밀리그램이다. 특정 예에서, 용량은 1일 2회(b.i.d.) 360 밀리그램(mg)이다. 보다 바람직하게, 제형은 캡슐 또는 정제이고 360 밀리그램(mg)의 복합 용량으로 2 또는 3 캡슐 또는 정제로서 투여된다. 이러한 제형은 총 720 밀리그램(mg) 용량에 대해 1일 2회 투여된다. 약학제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격있는 관찰자가 언급한대로 객관적으로 식별가

능한 개선이 보이는 양이다. 예를 들면, 환자에서 종양의 퇴행은 종양의 직경을 참조하여 측정될 수 있다. 종양 직경의 감소가 퇴행을 의미한다. 퇴행은 또한 치료 중단 이후 종양 재발 실패로 표시된다. 본원에서 사용되는 용어 "용량 유효 방식"은 피험체 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 생성하기 위한 활성 화합물의 양을 의미한다.

[0172] 약학 조성물은 투여 지시서와 함께 용기, 팩, 또는 분배기에 포함될 수 있다.

[0173] 본 발명의 화합물은 염을 더욱 형성할 수 있다. 이러한 모든 형태를 또한 청구하는 본 발명의 범주로 고려한다.

[0174] 본원에서 사용되는, "약학적으로 허용되는 염"은 모화합물이 이의 산 또는 염기 염을 제조하는 것에 의해 변형된, 본 발명의 화합물의 유도체를 의미한다. 약학적으로 허용되는 염의 예로는 염기성 잔기의 미네랄 또는 유기 산 염 예컨대 아민, 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 예컨대 카르복실산 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용되는 염은 예를 들면, 무독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모화합물의 4차 암모늄 염 또는 통상의 무독성 염을 포함한다. 예를 들면, 이러한 통상의 무독성 염은 2-아세토시벤조산, 2-히드록시에탄 설폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설폰산, 벤조산, 바이카본산, 카본산, 시트르산, 에테트산, 에탄 디설폰 산, 1,2-에탄 설폰산, 푸마르산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레소르신산, 히드라밤산, 브롬화수소산, 염화수소산, 요오드화수소산, 히드로옥시말레산, 히드로옥시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설폰산, 나프실산, 니트르산, 옥살산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 수바세트산, 숙신산, 설팜산, 설파닐산, 황산, 타닌산, 타르타르산, 톨루엔 설폰산, 및 통상적으로 발생하는 아민 산 예를 들면, 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등에서 선택되는 무기 및 유기산에서 유도된 것을 포함한다.

[0175] 다른 약학적으로 허용되는 염의 예에는 헥산산, 시클로펜тан 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 무콘산 등이 포함된다. 본 발명은 또한 모화합물에 존재하는 산성 양자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토이온, 또는 알루미늄 이온으로 치환되거나, 또는 유기 염기 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 배위결합된 경우에 형성되는 염을 포함한다.

[0176] 약학적으로 허용되는 염에 대한 모든 언급에는 동일한 염의, 본원에 정의된 바와 같은 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정형(다형체)가 포함됨을 이해한다.

[0177] 본 발명의 화합물은 또한 에스테르 예를 들면, 약학적으로 허용되는 에스테르로서 제조될 수 있다. 예를 들면, 화합물 중 카르복실산 작용기는 상응하는 에스테르, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다. 또한, 하그합물 중 알콜 기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들면, 아세테이트, 프로피오네이트 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다.

[0178] 본 발명의 화합물은 또한, 프로드러그, 예를 들면, 약학적으로 허용되는 프로드러그로서 제조될 수 있다. 용어 "프로드러그" 및 "프로-드러그"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 생체 내에서 활성 모약물을 방출하는 임의의 화합물을 의미한다. 프로드러그는 약학제의 수많은 목적 품질(예를 들어, 가용성, 생체이용률, 제조능 등)을 향상시키는 것으로 알려져 있으므로, 본 발명의 화합물은 프로드러그 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 청구된 화합물의 프로드러그, 이의 전달 방법 및 이를 포함하는 조성물을 포함하고자 한다. "프로드러그"는 그 프로드러그가 피험체에 투여되었을 때 생체내에서 본 발명의 활성 모약물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하고자 한다. 본 발명의 프로드러그는 그 변형부가 통상적인 조작이나 또는 생체 내에서 모화합물로 절단되는 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형시켜 제조된다. 프로드러그는 본 발명의 화합물을 포함하는데 여기서 히드록실, 아미노, 설프히드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기가 생체내에서 절단되어 각각 자유 히드록실, 자유 아미노, 자유 설프히드릴, 자유 카르복시 또는 자유 카르보닐 기를 형성할 수 있는 임의의 기에 결합된다.

[0179] 프로드러그의 예로는 히드록실 작용기의 에스테르(예를 들면, 아세테이트, 디알킬아미노아세테이트, 히드록시, 포스페이트, 설페이트 및 벤조에이트 유도체) 및 카바메이트(예를 들면, N,N-디메틸아미노카르보닐), 카르복실 작용기의 에스테르(예를 들면, 에틸 에스테르, 모르폴리노에탄올 에스테르), 아미노 작용기의 N-아실 유도체(예를 들면, N-아세틸) N-마니히 염기, 선프 염기 및 엔아미논, 본 발명의 화합물 내 케톤 및 알데히드 작용기의 옥심, 아세탈, 케탈 및 에놀 에스테르가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 이하 문현을 참조한다:

Bundgaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elsevier, New York-Oxford(1985).

[0180] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 프로드러그는 경구, 코, 경피, 폐, 흡입, 구강, 설하, 복강, 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 흉막내, 척추강내 및 비경구 투여된다. 일 구체예에서, 화합물은 경구 투여된다. 당분야의 숙련가는 일정 투여 경로의 장점을 인지한다.

[0181] 화합물을 활용하는 용량 계획은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료하려는 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 적용되는 특정 화합물 또는 이의 염을 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 숙련의 또는 수의사는 병태의 진행을 예방, 대항 또는 정지시키는데 요구되는 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다.

[0182] 본 발명의 개시 화합물의 제제 및 투여에 대한 기술은 이하 문헌을 참조한다: *Remington: the Science 및 Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA(1995). 일 구체예에서, 본원에 기술된 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 약학 조제물로 사용된다. 적절한 약학적 허용 담체는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수성 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기술한 범위로 목적하는 투약량을 제공하기에 충분한 양으로 약학 조성물에 존재하게 된다.

[0183] 달리 표시하지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 백분율 및 비율은 중량 기준이다.

[0184] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 다양한 실시예를 통해 명백해진다. 제공된 실시예는 본 발명을 실시하는데 유용한 상이한 성분들 및 방법론을 예시한다. 실시예들이 청구된 발명을 한정하지는 않는다. 본원 개시 내용을 기초로 당분야의 숙련가는 본 발명을 실시하는데 유용한 다른 성분들 및 방법을 찾고 적용할 수 있다.

[0185] 실시예

[0186] 실시예 1

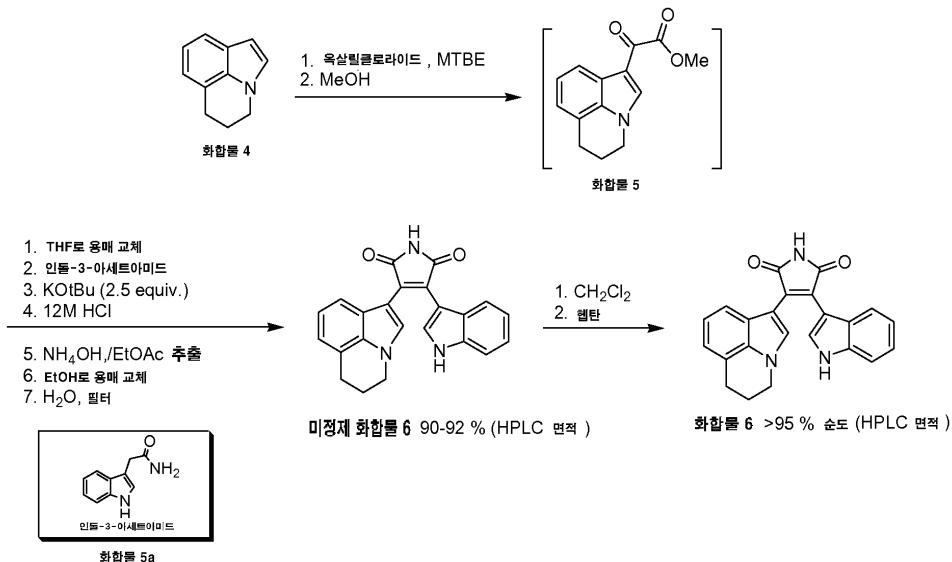
[0187] 본 실시예는 3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤-2,5-디온의 제조 방법을 기술한다.

[0188] 릴롤리딘 [CAS 102280-97-7](70 kg)(반응식 I의 화합물 4)을 적절하게 세정된 건조 반응기 용기에 충전시킨 후 메틸 *tert*-부틸 에테르(MTBE)(375 kg)를 충전시켰다. 릴롤리딘은 미국 특허 출원 제2006/0223760호에 기술된 대로 구매하였다. 얻어진 뱃치를 최소 10분간 15-25°C에서 교반하였다. MTBE(370 kg) 중 옥살릴 클로라이드(56.6 kg)의 용액을 개별 용기에 제조하였다. 이어 온도가 32°C 이하로 유지되는 속도로 릴롤리딘 용액을 옥살릴 클로라이드 용액에 부가하였다. 용기를 추가 MTBE(162 kg)로 세정하고 반응 혼합물에 부가하였다. 뱃치를 HPLC 분석 전에 최소 2시간 동안 15-32°C에서 교반하였다. 반응이 종료된 것으로 확인되면, 메탄올(90 kg)을 부가하고 뱃치를 최소 2시간 동안 교반하였다. 반응이 HPLC 분석에 따라 종료된 것으로 확인되면, 뱃치를 대략 80 갤론으로 증류하였다. 중간체 5, 6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일) 옥소아세트산 메틸 에스테르(반응식 I의 화합물 5)를 단리할 필요는 없다. 테트라히드로퓨란(THF)(840 kg)을 뱃치에 부가하고 부피를 증류를 통해 대략 80 갤론으로 감소시켰다. 이 용매 교체 공정은 뱃치에 존재하는 MTBE의 양이 < 1 중량%가 될때까지 계속하였다. 새로운 용기에 인돌-3-아세트아미드 [CAS 879-37-8](61.3 kg)(반응식 I의 화합물 5a)를 충전시킨 후 THF(840 kg)를 충전시켰다. 얻어진 용액을 이어 온도가 15-25°C로 유지되는 속도로 뱃치에 부가하였다. 인돌-3-아세트아미드의 용액을 함유하는 용기를 THF(140 kg)로 세정하고, 뱃치에 세정물을 부가하였다. 빈 용기에 칼륨 *tert*-부톡시드 용액(1.6 M in THF, 581 kg) 및 THF(350 kg)를 충전시켰다. 또한 이 용액을 뱃치에 부가하고 얻어진 용액을 최소 3시간 동안 20-32°C에서 교반하였다. 출발 물질이 HPLC 분석을 통해 확인된 대로 소비되면, 수성 HCl(*conc.*, 273 kg)를 온도가 50°C 이하로 유지되는 속도로 부가하였다. 뱃치를 최소 30분간 40-50°C에서 교반하였다.

[0189] 반응이 HPLC 분석에 의해 종료된 것으로 확인되면, 수성 수산화암모늄 용액(*conc.*)을 부가하는 한편, 반응 온도는, 혼합물의 pH가 9-10일 때까지 40°C 이하로 유지시켰다. 에틸 아세테이트(EtOAc)(462 kg)를 부가하고 뱃치를 교반한 후, 층이 분리되었다. 유기층을 염수(182 kg NaCl 및 1022 kg 물)로 세척하였다. 얻어진 유기 용액을 출발 부피의 대략 1/3까지 증류시켰다. 에탄올(2B, 1120 kg)을 부가하고 뱃치 부피가 대략 240 갤론으로 감소될 때까지 계속 증류하였다. 에탄올(2B, 1120 kg)을 다시 부가하고, 부피를 240 갤론으로 감소시켰다. 이어 뱃치에 물(1400 kg)을 부가하여 생성물의 침전을 유도시켰다. 뱃치를 최소 2시간 동안 교바하고, 고체를 여과 단리하였다. 고체를 이어 디클로로메탄(DCM)(840 kg)에 녹이고, 헵탄(442 kg)을 부가하여 생성물을 정제하였다. 적어도 2시간 동안 뱃치를 교반한 후, 생성물을 여과 단리하였다. 필터 상에서 조건화 이후, 대략 115 kg(88%)의 3-

(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤-2,5-디온(반응식 I의 화합물 6)이 적색 분말로서 단리되었다. 화합물 4에서 화합물 6으로의 전환은 반응식 II에 도시하였다.

[0190] 반응식 II



[0191]

[0192] 실시예 2

[0193] 본 실시예는 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 제조를 기술한다.

[0194] 수산화팔라듐(탄소 상 20wt% Pd, 11.5 kg)을 적절하게 준비된 반응 용기에 충전시켰다. THF(340 kg)를 부가하여 슬러리를 생성시키고, 촉매를 수소(50-75 psi)로 사전환원시켰다. 화합물 6(115 kg)을 빈 용기에 충전시킨 후 THF(353 kg)를 충전시켰다. 얻어진 혼합물은 용해가 완료될 때까지 교반하였다. 화합물 6의 용액을 촉매 슬러리로 옮겼다. 칼륨 *tert*-부톡시드(THF 중 1.6 M, 36 kg)의 용액을 빈 반응기에 충전시킨 후 THF(21 kg)를 충전시켰다. 이렇게 얻어진 용액을 또한 반응 혼합물로 옮기고 THF(340 kg)로 추가 세정하였다. 이어 뱃치를 65-80 psi의 수소 하에서 45-55°C로 가열하였다. 중간체 *cis* 라세미체 (\pm)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(반응식 I의 화합물 7)을 단리하는 것이 필요하지는 않다.

[0195] HPLC 분석으로 반응이 종료된 것으로 확인되면, 뱃치를 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고 이소프로필 아세테이트(*i*PrOAc)(810 kg)로 회석하였다. 유기 용액을 수성 HCl(28 kg conc. HCl, 290 kg 물)로 세척하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 유기 용액을 이어 염수(580 kg)로 세척한 후 중류를 통해 대략 300 갤론으로 농축시켰다. *i*PrOAc(1690 kg)를 부가하고 뱃치를 대략 400 갤론으로 중류시켰다. 중류 과정은 THF 함량이 용액 중에 < 2 중량%일 때까지 *i*PrOAc(1000 kg)를 부가해 반복하였다. 이어 헵탄(2000 kg)을 부가해 생성물 침전을 유도하였다. 미정제 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(반응식 I의 화합물 8)을 여과 단리하고 조간화하여 HPLC 순도가 ~96%인 111 kg(95%)을 얻었다. 이 물질은 또한 1.7% *i*PrOAc 및 6.3% 헵탄을 함유하였다. 이 물질을 실험실 규모 "용도" 테스트를 통해 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 디클로로메탄(DCM)의 제조를 진행하는데 충분한 순도인지를 확인하고 복수컬럼 크로마토그래피(MCC)를 통해 분리하거나 또는 부분 입체이성질 염의 결정화에 직접 사용을 위해, 이하 실시예에 상세히 기술된 대로 분리하였다.

[0196] 실시예 3

[0197] 본 실시예는 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 DCM의 제조를 기술한다.

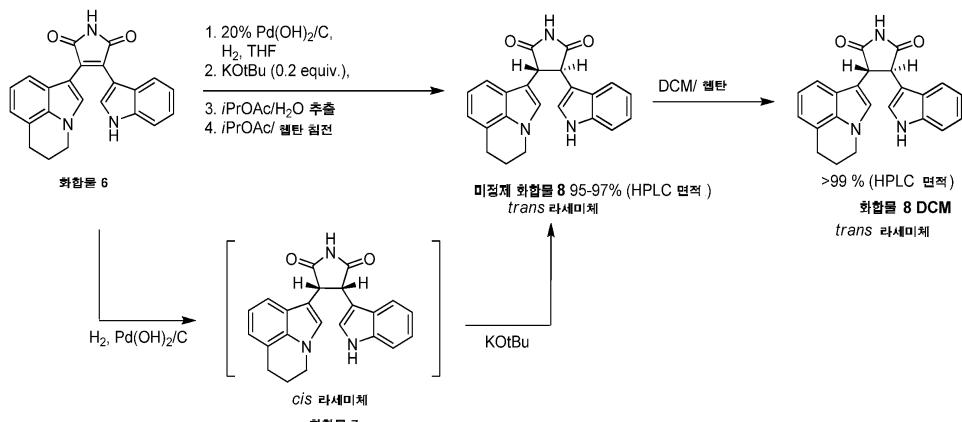
[0198] MCC를 통해 거울상이성질 분리 공정을 진행하기 전에 결정질 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 DCM(반응식 I의 화합물 8 DCM)의 제조를 통해 화합물 8을 화학적으로 정제하는 것이 바람직하다.

[0199]

일례에서, 반응 용기를 메탄올(125 kg) 및 화합물 8(52.5 kg)로 충전하고 얻어진 혼합물을 55–65°C로 가열하였다. DCM(557 kg)을 깨끗한 반응기에 충전시켰다. 이어 화합물 8의 용액을 인라인 필터를 통해 DCM 함유 반응기로 옮겼다. 반응기를 또한 반응 혼합물을 함유하는 반응기로 필터를 통해 옮겨지는 DCM(134 kg)으로 세정하였다. 뱃치를 화합물 DCM 씨드(0.1 kg)를 도입하기 전에 최소 30분간 교반하였다. 뱃치를 적어도 4시간 동안 교반한 후 결정화 정도를 추정하기 위해 샘플링하였다. 화합물 8의 여과 농도가 65 mg/mL 이하일 때, 헵탄(718 kg)을 부가하고 뱃치를 적어도 1시간 동안 교반하였다. 이어 뱃치를 0–5°C로 냉각시키고, 생성물을 여과 단리하였다. 고체를 필터 상에서 조건화하고 적어도 4시간 동안 45–55°C에 진공 트레이 건조기에서 건조시켰다. 화합물 8 DCM(48.3 kg, 92%, HPLC 99.0%)를 황갈색 고체로서 단리하였다. 실시예 2 및 3에 기술된 화합물 6에서 화합물 8 DCM로의 전환은 반응식 III에 도시하였다.

[0200]

반응식 III



[0201]

[0202] 실시예 4

[0203]

본 실시예는 MCC에 의한 (\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 DCM의 키랄 분리 및 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 단리를 기술한다.

[0204]

복수컬럼 크로마토그래피(MCC)를 위한 공급 용액은 메탄올에 화합물 DCM을 용해시켜 제조한다. 얻어진 DCM/메탄올 공용매는 공급 용액 중 DCM의 잔류 농도가 키랄 정지상(CSP)와 접촉에 허용되는 농도, 즉 < 0.1 중량%에 도달할 때까지 증류하였다. 뱃치를 메탄올/아세토니트릴(9:1)의 혼합물로 회석하여 50 mg/mL의 농도로 만들고 크로마토그래피 시스템에 도입시켰다. Chiralpak AZ(CSP)를 이용할 수 있다. 라피네이트는 키랄 HPLC 분석으로 모니터링하였고 크로마토그래피 매개변수는 > 99% 키랄 순도의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(반응식 I의 화합물 10)를 얻도록 조율하였다. 라피네이트를 모으로 분리를 진행함에 따라 뱃치식으로 농축시켰다. 회수된 라피네이트를 보다 큰 반응기에 넣고 부피를 줄였다. 이어 화합물 10을 결정화에 의해 단리하였다.

[0205] 실시예 5

[0206]

이 실시예는 원치않는 거울상이성질체, (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온으로부터 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 뱃치식으로 생성하는 것을 기술한다.

[0207]

일례에서, 예를 들면, MCC를 통해 분리가 이루어지면, 원치않는 거울상이성질체, (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(반응식 I의 화합물 9)를 뱃치식으로, 단리 및 라세미체화시키는 것이 바람직하다.

[0208]

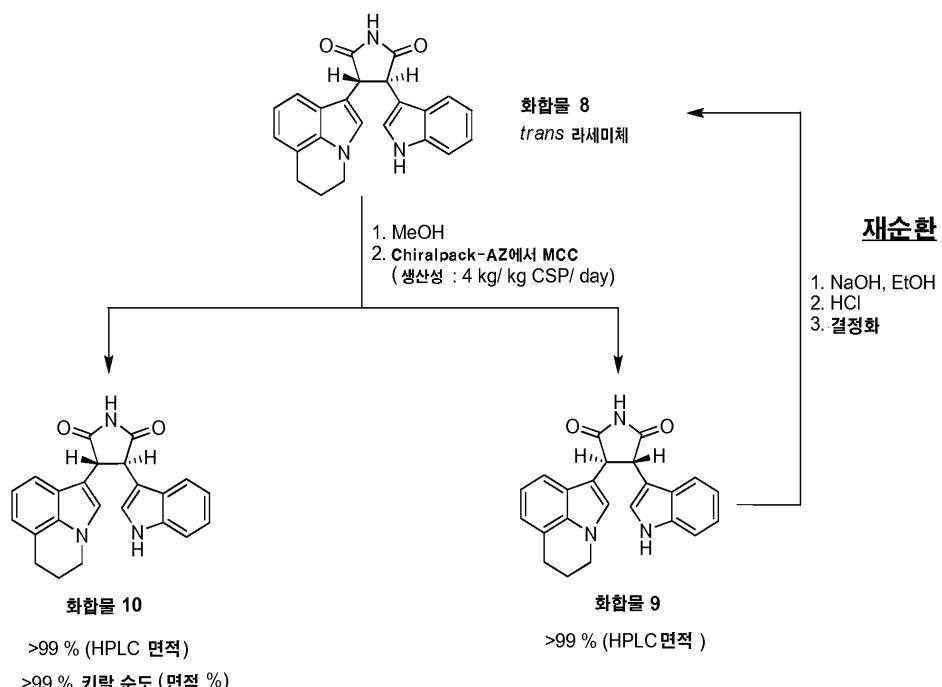
단리된 화합물 9에서 미정제 화합물 8을 생성시키는 공정의 일례에서, 원치않는 거울상이성질체(6.46 kg)를 100-L 반응기에 충전시킨다. 에탄올(60 L)을 채운 후 고체 NaOH(1.05 kg, 1.5 equiv)를 부가하였다. 얻어진 슬러리를 13분간 65°C로 가열한 후 4시간 동안 대기 온도로 냉각시켰다. 혼합물을 샘플링하고 키랄 HPLC로 분석한 결과 54/46 비율의 거울상이성질체가 확인되었다. 화학 순도는 HPLC로 94.6%(AUC)인 것으로 확인되었다. 이어서 슬러리를 셀라이트를 통해 폴리시 여과하였고, 패드를 에탄올(13 L)로 세정하였다. 제거된 물질은 큰 덩어리가

없는 갈색 고체 필름이었다. 이어 용액을 100-L 반응기에 채우고 2 M HCl(13.1 L, 1.5 equiv)을 35분간 부가하였다. 부가 동안, 얇은 슬러리가 형성되었다. 이어 혼합물을 대기 온도에서 교반하였다(5시간 후 두꺼운 밝은 오렌지 슬러리가 얻어졌다). 물(25 L)을 45분간 부가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 분취액을 분리하고 여과하였다. 뱃치를 이어 60°C로 가열하고 8시간 동안 교반한 후, 서서히 냉각시켜 고체의 여과 특성을 개선시켰다. 미정제 화합물 8 [5.12 kg, 75.7% (accounts for 4.5 wt% 에탄올)]을 HPLC를 통해 99.39% (AUC)의 화학 순도로 단리하였다. 이 경우, 순도는 MCC를 통해 이 물질을 후속 처리하기에 충분하였다. 필요하다면, 순도는 DCM의 형성을 통해 향상시킬 수 있다.

[0209] 실시예 4에 기술된 화합물 8 DCM에서 화합물 10으로의 키랄 분리 및 실시예 5에 기술된 화합물 9에서 화합물 8로의 재순환은 반응식 IV에 도시하였다.

[0210]

반응식 IV



[0211]

실시예 6

[0212]

본 실시예는 부분입체이성질체 염 형성에 의한 키랄 분리 및 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 단리를 기술한다.

[0213]

MCC에 의한 키랄 분리의 대안법으로서, 거울상이성질체, 화합물 10 및 호합물 9의 분리는 또한 화합물 10의 부분입체이성질체 염의 우선 형성을 통해 이루어질 수 있다.

[0214]

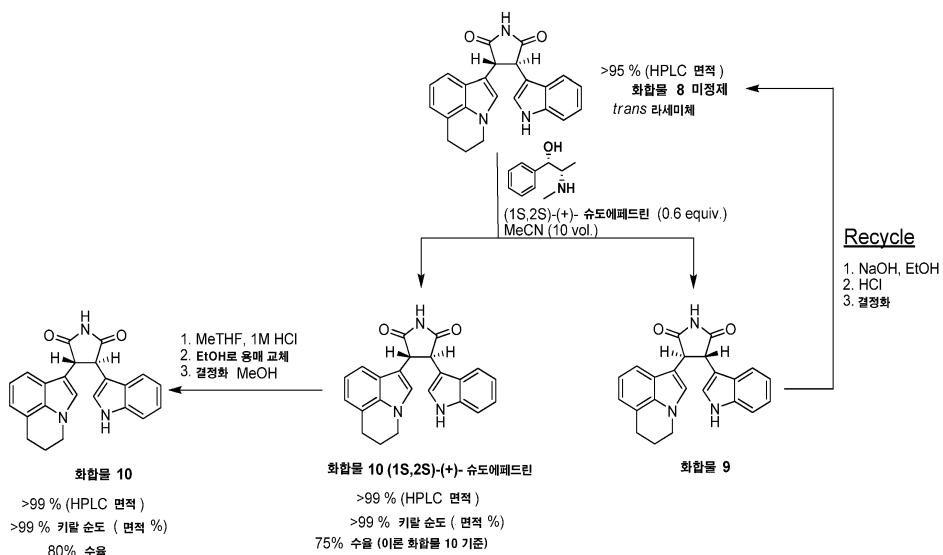
일례에서, 미정제 화합물 8은 이하의 대표적인 과정을 사용해 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 · (1*S*,2*S*)-(+) 슈도에페드린(반응식 I의 화합물 10 · 1*S*,2*S*)-(+) 슈도에페드린)으로 전환시킬 수 있다. (1*S*,2*S*)-(+) 슈도에페드린(601 g, 0.6 equiv)은 약 50°C에서 아세토니트릴(CH₃CN)(11.2 L, 5 vol)로 용해시켰고 용해될 때까지 대략 30분간 교반하였다. 미정제 화합물 8 [2.24 kg, HPLC에 의해 96.4% (AUC)]을 CH₃CN(11.2 L, 5 vol)에 약 50°C에서 용해시킨 후 셀라이트 패드를 통해 폴리시여과하였다. 화합물 8 용액을 드립 탱크를 통해 (1*S*,2*S*)-(+) 슈도에페드린 용액에 20-30분간 약 50°C에서 부가하였다. 얻어진 용액이 결정화되기 시작하면, 화합물 8부가 종료 직후, 혼합물을 대기 온도로 서서히 냉각될 때까지 교반하고, 이어서 교반을 밤새 계속하였다(냉각 및 교반 총 약 11시간). 베이지색 과립형 고체를 18" 스테인레스 스틸 누체 필터를 통해 여과하고 CH₃CN(7 L, 3.2 vol)를 사용해 세정/재슬러리화시켰다. 슬러리를 여과하고, 고체를 다시 CH₃CN(5 L, 2.3 vol)를 사용해 슬러리화시켰다. 누체 필터에서 1시간 동안 건조시킨 후 샘플을 HPLC로 분석하였다. 고체는 원치않는 부분입체이성질체 염의 바람직한 양보다 많이 함유하는 경우, 그 고체를 CH₃CN를 사용해 재슬러리화시키고 분석을 반복하기 전에 건조하였다. 이어 고체를 뜨거운 N₂(51°C) 하에서 밤

새 건조시켰다. 대체로, 화합물 10 · 1S,2S)-(+)-슈도에페드린의 분석 결과 HPLC에 의한 전체 화학 순도는 > 99%(AUC)였고 키랄 순도는 > 99% 화합물 10이었다. ^1H NMR 분석을 사용해 전형적인 샘플이 < 0.5 wt% CH_3CN 을 함유하는 것으로 추정하였다.

[0216] 화합물 10 · 1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 이어 산 처리 및 메탄올 또는 에탄올로부터의 결정화를 통해 화합물 10으로 전환시켰다. 대표적인 공정은 다음과 같다: 화합물 10 · 1S,2S)-(+)-슈도에페드린(50 g)을 메틸테트라하이드로퓨란(MeTHF)(500 mL) 및 물(250 mL)에서 슬러리화하였다. 1 M HCl(110 mL)을 혼합물에 부가하여 최종 pH가 1.6에 도달하게 하였다. 소량의 고체를 갖는 최종 용액을 약 1시간 동안 교반하여 고체를 용해시켰다. 유기층 및 수층을 이어 분리하였다. 유기층을 물/염수 용액(1:1, 250 mL)으로 세척하고, 분리하였으며, 2-B 에탄올(1000 mL)을 부가하였다. 이어 용액을 200 mL로 농축시키고 MeTHF 함량(4.8 wt%)을 분석하였다. 용액을 폴리시여과하고, 화합물 10 씨드(0.2 g)를 부가하였다($T = 25^\circ\text{C}$). 샘플을 주기적으로 채취하고 모액에 남은 화합물 10에 대해 분석하면서 약 3일간 혼합물을 교반하였다. 얻어진 슬러리를 여과하고, 고체를 2-B 에탄올(70 mL)로 세척하였다. 고체를 진공 오븐 내에서 약 3시간 동안 약 60°C 에서 건조하여 베이지색 고체로서 화합물 10을 얻었다[28.84 g, 82.7%, HPLC에 의해 99.60%(AUC) by HPLC, 0.54 wt% 에탄올, 0.08 wt% MeTHF].

[0217] 실시예 6에 기술된 화합물 8에서 화합물 10으로의 부분입체이성질체 염 분리 및 실시예 5에 4기술된 화합물 9에서 화합물 8로의 재순환을 반응식 V에 도시하였다.

[0218] 반응식 V



[0219]

[0220] 실시예 7

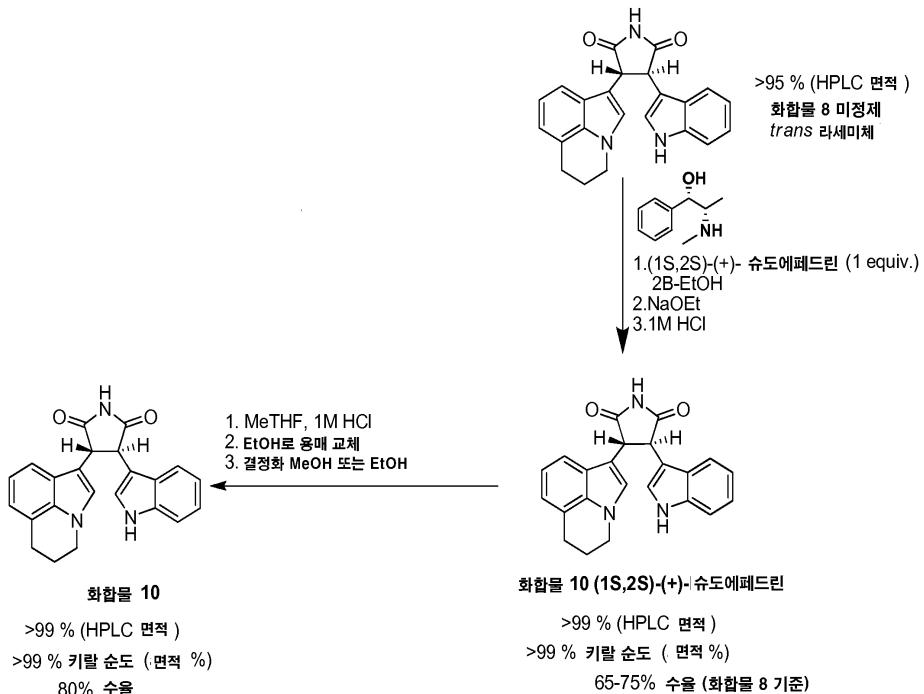
[0221] 본 실시예는 동적 역학 분리(DKR)에 의한 키랄 분리를 기술한다.

[0222] MCC에 의한 키랄 분리 또는 부분입체이성질체 염 형성에 의한 전통적인 역학 분리이 대안으로서, 거울상이성질체 화합물 10 및 화합물 9의 동적 역학 분리(DKR)이 또한 화합물 9의 동시 인시츄 라세미체화와 함께 화합물 10의 부분입체이성질체 염의 우선 형성에 의해 이루어질 수 있다.

[0223] 이 공정에서, 미정제 화합물 8은 이하 대표적인 공정을 사용해 화합물 10 · 1S,2S)-(+)-슈도에페드린으로 전환될 수 있다. 미정제 화합물 8(1.25 kg, 96% AUC, 9.1 wt% 용매 함량) 및 (1S,2S)-(+)-슈도에페드린(559 g, 1.0 equiv)을 2B-에탄올(11.25 L, 9 vol)에서 슬러리화하고 50°C 로 3시간 동안 가열하였다. 슬러리를 메탄올 또는 에탄올(110 g, 0.1 equiv) 중 21 wt% NaOEt로 처리하고 50°C 로 가열하였다. 40시간 후, 혼합물은 5분간 물(786 mL, 에탄올에 비해 ~10% 물) 중 1 M HCl(338 mL, 0.1 equiv)를 부가하여 켄칭하였다. 혼합물을 1시간 동안 50°C 에서 교반한 후 0.5시간 동안 대기 온도로 냉각시켰다. 슬러리를 추가 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 여과하였다. 고체를 10% 물/2B-에탄올(3.75 L, 3 vol)로 세척하고 18시간 동안 진공 오븐(50°C , 2 트레이)에서 건조하였다. 고체를 분석하고 화합물 10 · 1S,2S)-(+)-슈도에페드린 [1.22 Kg, 74%, HPLC에 의해 99.3%(AUC), 키랄 HPLC에 의해 99.2%(AUC)]을 확인하였다. 이 공정을 20 kg의 화합물 8에 대해 수행하여 화합물 10 · 1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 얻었다[18.9 kg, 70%, %, HPLC에 의해 98.8%(AUC), 키랄 HPLC에 의해 99.1%(AUC)].

[0224] 화합물 10 · 1S,2S)-(+)-슈도에페드린을 통한 화합물 8에서 화합물 10으로의 동적 역학 분리는 반응식 VI에 도시하였다.

[0225] 반응식 VI



[0226]

실시예 8

[0228] 본 실시예는 동적 역학 분리(DKR)에 의한 키랄 분리를 기술한다.

[0229] MCC에 의한 키랄 분리 또는 부분입체이성질체 염 형성에 의한 전형적인 역학 분리의 대안으로서, 거울상이성질체 화합물 10 및 화합물 9의 동적 역학 분리(DKR)를 또한 화합물 9의 동시 인시츄 라세미체화와 함께 화합물 10의 부분입체이성질체 염의 우선 형성을 통해 이를 수 있다.

[0230] 이 공정에서, 미정제 화합물 8(111.4 kg), Pd 스캐빈저 수지(PL-TMT-MP, 3.5 kg), 및 메탄올(1507 L)을 용기에 부가하고 적어도 16시간 동안 45°C로 가열하였다. 반응 완료시, 혼합물을 여과하여 Pd 스캐빈저 수지를 제거하였다. 용기를 메탄올(104 L)로 세정하였다. 배합된 여과물을 ~600 L로 세정하였다. (1S,2S)-(+)-슈도에페드린 (51.4 kg) 및 메탄올(416 L)를 여과물에 부가하였다. 얻어진 용액을 45 °C에서 3-4시간 동안 가열하였다. 고체를 침전시키고 HPLC로 분석하여 반응이 진행적으로 선택적임을 확인하였다. 메탄올(21% wt, 6.1 kg) 중 나트륨 메톡시드의 용액을 이어 부가한 후 메탄올(11 L)을 부가하고, 얻어진 혼합물을 추가 18시간 동안 45°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 결정화 완료 동안 HPLC로 분석하였다. 결정화 완료시, 반응 혼합물을 HCl 용액(3.5 kg)으로 처리하여 염기를 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 대기 온도로 냉각시키고 최소 3시간 동안 교반하였다. 이어 고체를 여과 단리한 후, 필터 케이크를 메탄올 및 물의 용액(각각 411 L 내지 46 L)으로 세척하였다. 여과 케이크는 무색이었다(상당한 색이 고체에 지속되면, 색을 제거하기 위해 세척을 반복하였다). 고체를 최소 8시간 동안 진공 하에 필터 건조기에 55°C에서 건조하고 화합물 10 · 1S,2S)-(+)-슈도에페드린(101 kg)로서 다음 단계에서 사용하기 위해 방출시켰다.

실시예 9

[0232] 본 실시예는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 제조하기 위한 슬러리 방법을 기술한다.

[0233] 화합물 10 · 1S,2S)-(+)-슈도에페드린(100.7 kg)과 수성 HCl(1M, 250 kg) 및 메탄올(240 kg)의 용액을 혼합하였고, 얻어진 슬러리를 50°C로 가열하고 적어도 2시간 동안 교반하였다. 반응 환료시, 슬러리를 대기 온도로 냉각시키고 최소 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 단리하고 수성 메탄올(200 L)의 50% 용액으로 세척하고, 적어도 6시간 동안 65°C에서 진공 건조시켰다. 미정제 화합물 10은 혼합물을 50°C로 가열하여 THF(96 kg)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 폴리시 여과한 후, 메탄올(200 kg)을 부가하였다. 이어 용액을 공비적으로 그리고 대기적

으로 증류 농축하여 THF 함량을 감소시켰다. 용액 부피가 250 L로 감소되면, 추가 메탄올(200 L)을 부가하고, 농축 과정을 반복하였다. 이 과정은 THF 함량이 5%(vol./vol.) 미만으로 감소될 때까지 반복하였다. 메탄올 부가 동안, 화합물 10(300 g)의 1 이상의 결정을 결정화를 촉진하기 위해 도입시켰다. 이 결정은 여과 단리하고 추가 50% 수성 메탄올로 세척하고, 12시간 이상 동안 65°C에서 진공 건조시켰다. 미정제 화합물 10(60.6 kg)을 적갈색 고체로서 단리하였다.

[0234] 실시예 10

본 실시예는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체를 제조하는 슬러리 방법을 기술한다.

미정제 화합물 10은 실시예9에 기술된 대로 제조하였다. 미정제 화합물 10은 혼합물을 50°C로 가열하여 THF(96 kg)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 폴리시 여과한 후, 메탄올(200 kg) 및 씨드로서 화합물 10의 제1형을 부가하여 결정화 공정의 다형체 제어성을 부여하였다. 다형체 제어성을 부여하기 위한 씨드는 결정질 물질이 원하는 다형체 형태인 것으로 특징규명 데이터가 확인된 대표적인 뱃치에서 취하였다. 용액을 이어 공비적으로 그리고 대기적으로 증류 농축시켜 THF 함량을 감소시켰다. 용액의 부피가 250 L로 감소되면, 추가 메탄올(200 L)을 부가하고, 농축 과정을 반복하였다. 이 과정은 THF가 5%(vol./vol.) 미만으로 감소될 때까지 반복하였다. 이어 용액의 온도를 50°C로 낮추고 적어도 4시간 동안 교반하였다. 분취액을 분리해 원하는 다형체의 형성을 확인하였다. 필요하다면, 다형체를 THF(뱃치 부피의 30%)에 재용해시키고, 폴리시 여과하고, 농축 및 씨딩하여 목적 다형체를 얻었다. 목적 다형체가 얻어지면, 50% 수성 메탄올 용액을 50°C에서 부가하고, 용액을 추가 2-3시간 동안 교반하였다. 이어 용액을 대기 온도로 냉각시키고 적어도 2시간 동안 유지시켜 결정화되게 하였다. 완료시, 결정을 여과 단리하고, 추가 50% 수성 메탄올로 세척하고, 적어도 12시간 동안 65°C에서 진공 건조시켰다. 화합물 10의 제1형 다형체(60.6 kg)가 적갈색 고체로서 단리되었다.

(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 제1형 다형체도 역시 제1형 씨드 결정을 제2형 씨드 결정으로 교체하여 상기 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0238] 실시예 11

실시예 11은 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 다형체의 XRPD 회절분석도를 생성하기 위한 방법을 기술한다.

X-선 분말 회절 패턴은 Cu K α 방사선(40kV, 40mA), Θ-Θ 고니오미터, V20의 디버전스 및 수용 슬릿, 흑연 2차 단색화장치 및 섬광 계측기를 사용하는 모노크로마터 Siemens D5000 회절분석계에서 얻었다. 장치 성능은 보증된 코伦덤(Corundum) 표준(NIST 1976)을 사용해 검토하였다. 데이터 회수에 사용된 소프트웨어는 Diffrac Plus XRD Commander v2.3.1이었고 데이터는 Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 또는 v 13.0.0.2를 사용해 나타내었다.

분말 샘플은 평판 표분으로서 제조하였다. 대략 35 mg의 샘플을 연마된, 제로-백그라운드(510) 규소 웨이퍼로 절단된 구멍으로 조심스럽게 팩킹하였다. 샘플은 분석 동안 그 자체 평면으로 회전시켰다. 데이터 회수에 대한 상세 설명은 다음과 같다:

[0242] 각도 범위: 2~42° 2Θ

[0243] 스텝 크기: 0.05° 2Θ

[0244] 회수 시간 : 4 s/스텝

[0245] 실시예 12

실시예 12는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 다형체의 XRPD 회절분석도를 생성시키는 방법을 기술한다.

고해상 X-선 분말 회절 패턴은 Cu K α 방사선(40 kV, 40 mA), Θ-2Θ 고니오미터, 및 V4의 디버전스 및 수용 슬릿, Ge-단색화장치 및 Lynxeye 검출기를 사용하는 Bruker D8 회절부석계에서 얻었다. 장치 성능은 보증된 코伦덤(Corundum) 표준(NIST 1976)을 사용해 검토하였다. 데이터 회수에 사용된 소프트웨어는 Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0이었고 Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 또는 v 13.0.0.2를 사용해 데이터를 분석하고 나타내었다.

[0248] 샘플은 받은대로 분말을 사용해 평판 표면으로서 대기 조건 하에서 러닝하였다. 대략 100 mg의 샘플을 연마된,

제로-백그라운드(510) 규소 웨이퍼로 절단된 원형 강에 조심스럽게 팩킹하였다. 샘플은 분석 동안 그 자체의 평면으로 회전시켰다. 총 과정 동안 데이터 회수에 대한 상세 설명은 다음과 같다:

[0249] 각도 범위: 2~42 ° 2θ

[0250] 스텝 크기: 0.05 ° 2θ

[0251] 회수 시간: 5 s.스텝⁻¹

[0252] 실시예 13

[0253] 실시예 13은 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 다형체의 XRPD 패턴을 기술한다.

[0254] 2종의 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 비용매화물 다형체: 제1형 및 제2형(도 12 및 13 참조).

[0255] 제1형은 8.2, 10.8 및 14.1° 의 2θ 값을 포함하는 XRPD 패턴을 보여준다(도 12 및 표 1 참조).

[0256] 제2형은 6.5, 9.9 및 12.0° 의 2θ 값을 포함하는 XRPD 패턴을 보여준다(도 13 및 표 1 참조)

표 1

제1형	8.2	10.8	14.1	총합	제2형	6.5	9.9	12.0	총합
면적	면적	면적	면적		면적	면적	면적	면적	면적
1	3.925	14.08	6.646	24.651	1	6.433	5.284	10.40	22.117
2	3.866	13.98	6.608	24.454	2	6.437	5.365	10.51	22.312
3	3.847	14.03	6.625	24.502	3	6.504	5.341	10.49	22.335
4	3.880	13.99	6.556	24.426	4	6.467	5.321	10.44	22.228
5	3.889	13.88	6.619	24.388	5	6.484	5.331	10.50	22.315
6	3.854	13.92	6.586	24.360	6	6.502	5.281	10.38	22.163
평균	3.88	14.0	6.61	24.464	평균	6.47	5.32	10.45	22.245
RSD(%)	0.73	0.52	0.48	0.43	RSD(%)	0.00	0.00	0.01	0.02

[0258] 실시예 14

[0259] 제1형은 상호전환 실험으로 측정된 바에 따르면 제2형 보다 열동력학적으로 안정하다. 제2형은 사방정계이고 셀 당 4개의 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 분자를 포함한다. 제1형은 DSC로 기술된 용점이 ~218°C이다(도 16 참조).

[0260] 제2형은 복굴절 로드-유사 결정을 포함한다. 최대 6개월간 40°C / 75% RH에서 최대 12개월간 25°C / 60% RH에서 제2형의 복수 뱃지의 보관시 결정질 형태 또는 순도에 어떠한 인식가능한 변화도 관찰되지 않았다. 제2형의 공간기는 P2₁ 또는 P2였다. 단위 셀에 2개의 (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 분자(비대칭 단위에 한 분자)가 존재하고, 용매 분자가 차지하는 단위 셀에 어떠한 과도한 부피도 존재하지 않는다. 제2형은 DSC로 기록된 용점이 ~216°C였다(16 참조).

[0261] 화합물 10 공정을 단일 뱃지로서 >5 kg 생산으로 규모를 확대시, 제1형은 자발적으로 생성되었다. 적외선(IR) 및 X-선 분말 회절(XRPD)은 2개 형태의 식별 및 구별에 효과적인 분석 도구로 확인되었다(도 14 및 15 참조). 공정은 7-kg 규모에서 확인된 씨딩을 통해 쉽게 제어되었다.

[0262] 2개 다형체는 결정화 공정을 제어하는데 적절한 조건이 사용되면 상호전환될 수 있다. 제2형은 메탄올에 제1형을 용해하고, 제2형을 씨딩한 후 혼합물을 회전 증발로 건조하여 얻을 수 있다. IR 분석을 통해 제2형으로 성공적으로 전환되었음이 확인되었고 XRPD 분석으로 확증하였다.

[0263] 실시예 15

[0264] 제1형의 IR 스펙트럼은 도 2형에서 관찰되지 않는 ~3300 cm⁻¹에 집중된 강한 진동을 나타낸 반면(도 15a), 제2형의 IR 스펙트럼은 제1형에서 관찰되지 않는 ~800 cm⁻¹에 집중된 비교적 강한 피크를 나타내었다(도 15b).

[0265] 제1형 및 제2형은 다른 평형 가용성을 갖는다: 제2형 = 0.61 mg/mL 및 제1형 = 0.51 mg/mL. 도 17a는 0~70°C에서 메탄올 중 제1형 및 제2형의 가용성을 도시한 도면이다. 도 17b는 50 mM pH 6.8 포스페이트 완충액/1% SLS 중 제1형 및 제2형의 고유 가용성을 도시한 도면이다.

[0266] 실시예 16

[0267] 대수적으로 성장하는 MDA-MB-231 세포 또는 MIA PaCa-2(PACA-2라고도 함) 세포를 6웰 플레이트의 웰당 1,000 세포로 씨딩하고 24시간 동안 부착시켰다. MDA-MB-231 및 MIA PaCa-2 세포를 10%(v/v) 태아 소혈청(FBS) 및 5 ml 폐니실린/스트렙토마이신이 보축된 DMEM 배지에 37°C에서 5% CO₂ 중에서 배양하였다. MDA-MB-231 및 MIA PaCa-2는 각각 에스트로겐 수용체-음성 인간 유방암 및 췌장 암종 세포주로 확립되었다. (±)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 또는 (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 각각 10 μM 농도의 DMSO에 용해시키고, 개별적으로 0.1, 0.25, 0.5, 1 또는 2 μM 농도로 세포에 부가하였다. 대조군 플레이트는 약물의 최고 농도로 투여된 바와 같은 총 배양 부피의 비율로 DMSO를 단독 부가하였다. 세포 배양을 10~15일간 매일 관찰한 후, 고정하고 변형 Wright-Giemsa 착색제(Sigma)로 염색하였다. (±)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 또는 (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 처리한 결과 MDA-MB-231 세포 또는 Paca-2 세포의 세포 사멸이 일어났다. 도 2를 참조한다. (±)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 대한 IC₅₀는 0.5 μM이었다. (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 대한 IC₅₀ 값은 0.5 μM 이었다.

[0268] 실시예 17

[0269] 15% 열 불활성화시킨 태아 소혈청과 10 mM HEPES pH 7.5가 더해진 DMED에서 성장된 MDA-MB-231 세포(ATCC #HTB-26)를 60 mm² 플레이트(플레이트 당 2 x 10⁵ 세포)에 과종하였다. 2일 후 다양한 농도의 DMSO 중 후보 화합물을 배지에 희석하여 개별 플레이트에 부가해 세포 배양 배지 내 최종 DMSO 농도가 0.1%가 되게 하였다. 2일 항온 배양 후 배양물을 트립신 처리하고 세포를 배지로 세척한 후, 혼모사이토미터를 사용해 계측하고, 세포 바디를 포함한, 500 세포를 배지 중 100 mm² 플레이트에 과종하였다. 2주 후 배지를 제거하고 세포 콜로니를 10분간 메탄올로 고정시키고 10분간 1% 크리스탈 바이올렛으로 염색하고 물로 세척 후 공기 건조하였다. 세포 콜로니는 콜로니 존재하는 50 세포보다 많이 존재할 때 육안으로 계측하였다. 플레이팅 효율은 500으로 나눈 형성된 콜로니의 평균 수로 정의하였다. 생존 분율은 100을 곱한 DMSO의 플레이팅 효율로 나눈 후보 화합물의 플레이팅 효율로 정의된다. 후보 화합물 역가를 위해, IC₅₀ 값은 데이터 지점으로 방정식 $y=Ae^{\frac{Bx}{C}}$ 을 적합화하고 생존 분율이 50 인 경우 농도를 외삽하여 결정하였다. (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 또는 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 처리한 결과 MDA-MB-231 세포의 세포 사멸이 일어났다. 도 3을 참조한다. (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 대한 IC₅₀는 0.62 μM 로 확인되었다. (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 대한 IC₅₀는 4.1 μM 로 확인되었다.

[0270] 실시예 18

[0271] 재조합 단백질 키나아제 C(Calbiochem)(100 ng)를 실온에서 15분간 0.05, 0.5 또는 10 μM 의 (±)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 또는 (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온과 항온반응시켰다. 이어서, 20 μM ATP, 0.2 μCi/μl γ³²P-ATP, 0.2 μg/μl 히스톤 H1(Upstate Biotechnology/Millipore, Bedford, MA)을 함유하는 키나아제 완충액(20 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM MgCl₂) 중 방사능 효자된 빙스를 각 샘플에 부가하였다. 키나아제 반응은 실온에서 5분간 수행하였다. 반응 산물을 12% SDS-PAGE 및 오토래디오그라피로 분석하였다.

[0272] 테스트 농도로 실온에서 5분간 (±)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 또는 (±)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴

놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온으로 재조합 단백질 키나아제 C를 처리한 결과 담체만을 처리한 것과 비교하여 키나아제 활성이 감소되지 않았다. 도 4 참조.

[0273] 실시예 19

MDA-MB-231 세포를 표시한 농도의 개별 거울상 이성질체 (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 및 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온의 존재 또는 부재하에 밤새(16시간) 혈청-제거시켰다. 세포를 100 ng/mL 재조합 인간 간세포 성장 인자/스캐터 인자(HGF/SF)(R&D Systems #294-HG)로 10분간 처리하였다. 전체 세포 추출물을 용해 완충액(20 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM Na₂EDTA, 1 mM EGTA, 1% Triton X-100, 2.5 mM 나트륨 파이로포스페이트, 1 mM 베타-글리세로포스페이트, 1 mM Na₃VO₄, 1 µg/mL 류펩틴, 1 mM 페닐메틸 설포닐 플루오라이드)에서 제조하고 초음파처리하였다. 단백질 농도는 제조사 지시에 따라 BioRad 시약(BioRad, Hercules, CA)을 사용해 브래드포드 어세이로 측정하였다. 샘플(50 µg 단백질)을 환원 조건 하에 8% SDS-PAGE로 분리하고 PVDF 멤브레인(BioRad)으로 이동시켰다. 멤브레인을 1시간 동안 5% 탈지유를 포함한 TBS-T(50 mM Tris-HCl(pH = 7.6), 200 mM NaCl, 0.05% Tween 20)에서 항온반응시켰다. 단백질은 인산화 c-Met(#3121)에 대한 다클론 항체 또는 총 단백질 표정양에 대한 대조군으로서 사용되는 β-액틴에 대한 단일클론 항체와 5% 탈지유 포함 TBS-T 중에 4°C에서 밤새 항온반응시켜 겹출하였다. TBS-T로 세척 후, 홀스래디시 퍼옥시드-접합된 항-토끼 IgG(1:5000) 또는 항-마우스 IgG(1:2000)(Amersham Biosciences)를 1시간 동안 부가하고 특정 단백질 밴드를 강화 화학발광 겹출 시스템(Amersham Biosciences)을 제조사 지시에 따라 사용해 가시화시켰다. 도 5를 참조한다.

(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 처리는 30 nM 이상의 농도에서 c-Met의 기저 및 HGF-유도된 자가인산화 둘모두를 억제하였다. 대조적으로, (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온은 보다 높은 농도(20 µM)에서 c-Met 인산화에 대해 최소의 억제 효과만 보였다. 도 5를 참조.

[0276] 실시예 20

96-웰 플레이트(Costar 3603, 5,000/웰) 중 A549 인간 폐암 세포를 A) 대조군으로서 DMSO; B) 1.2 mM(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온으로 38시간 동안 처리한 후 1:200 형광발광 아넥신 V(녹색) 및 1:500 프로피дум 요오다이드(마젠타, 최종 농도 1 mg/mL)를 부가하였다. 표지화 과정은 20분간 37°C에서 진행한 후 10X 배율로 IC100 Image Cytometer(Beckman Coulter, Inc)을 사용해 이미지를 얻고 분석하였다.

(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온이 주로 세포분열억제 또는 아폽토시스 기전을 통해 작용하는지 여부를 확인하기 위해, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 노출시킨 암 세포를 아넥신 V(녹색 형광발광) 및 프로피дум 요오다이드(밝은 마젠타 형광발광)로 형광 표지화 염색하였다. 아넥신 V는 아폽토시스 개시의 초기 마커인, 표면화된 막 포스파티딜세린에 높은 친화도로 특이적으로 결합하는 잘 검증된 시약이며, 프로피дум 요오다이드는 사멸 세포에 대한 마커이다. 인간 폐암 세포(A549)를 1.2 µM (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온과 38시간 동안 항온반응한 결과 강한 아넥신 V 염색으로 확인되는 바와 같이 세포가 아폽토시스를 겪도록 유도되었다. 적은 비율의 세포(~10-20%)가 아넥신 V 및 프로피дум 요오다이드로 함께 염색되었는데, 이는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 처리된 세포의 하위개체군이 이미 38시간 내에 죽었음을 의미한다. 이러한 결과는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온이 아폽토시스 기전의 활성화를 통해 주로 세포 사멸을 유도한다는 것과 일관된다(도 6 참조)

[0279] 실시예 21

MDA-MB-231 세포를 24시간 동안 표시된 농도의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온으로 전처리하였다. 300 µL의 각 세포 혼탁액(무혈청 배지 중 0.5×10⁶ 세포/mL)을 개별 삽입부에 위치시키고 24시간 동안 37°C에서 항온반응시켰다. 삽입부를 수용하는 아래 웰은 500 µL의 10% FBS를 함유하는 배지를 포함한다. 24시간에, 각 삽입부로부터 배지를 흡입하고, 침입에 실패한 세포를 면봉을 사요해 삽입부 내부에서 제거하였다. 각 삽입부를 이어 세포 염색 용액을 함유하는 깨끗한 웰로 옮기고

10분간 실온에서 항온반응시켰다. 삽입부 바닥을 추출 용액으로 항온반응시켜 탈염색시키고 OD를 560 nm에서 측정하였다. (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 MDA-MB-231 암 세포의 포화 배양물에서 간극에 걸쳐 이동을 억제하였다. 데이타는 2회의 독립 실험의 평균값으로 나타내었다(도 7 참조).

[0281] 대부분의 암으로 인한 이병률 및 사망률은 1차 종양에서 다른 조직으로의 국소 침입 및 전이에 의한다. 이러한 과정은 대부분 종양 세포의 이동 및 성장에 의한다. HGF에 의한 c-Met의 활성화는 이동, 침입, 상처 치유 및 조직 재성을 포함한 다양한 세포 반응을 유도한다. c-MET의 비정상적이니 활성화가 원발성 종양 및 속발성 전이의 발병 및 진행에서 결정적인 역할을 한다고 알려져 있다. HGF는 상피 시트를 분리하고 세포외 매트릭스 기질을 통한 세포 이동 및 침입을 자극하는 능력을 가지며, HGF 생성은 생체내에서 종양 전이과 상관있다.

[0282] 상기 나타낸 바와 같이, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 대략 500 nM의 추정 IC₅₀ 값으로 MDA-MB-231 유방암 세포의 침입 표현형을 억제하였다. 유사한 결과가 뇌암 및 폐암 세포에서 확인되었다. 즉, 이 결과는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온이 전이성 암 세포 침입을 억제함을 의미한다.

실시예 22

[0284] (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 인간 유방암 이식편에서 효능을 보인다. MDA-MB-231 인간 유방암 세포를 암컷 무흉선 누드 마우스에 피하 접종하고 (8.0x10⁶ 세포/마우스) 만져지는 종양이 형성되게 하였다. 종양이 대략 60 mm³에 도달하면, 동물에게 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 200 mg/kg 또는 비히클 대조군을 날마다(5일 연속 후 2일 휴약일) 경구 처리하였다. (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 PEG 400:20% 비타민 E TPGS(60:40)에 제제화하였다. 동물은 총 20 용량의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 또는 비히클 대조군을 투약받았다. 종양을 전체 처리 동안 및 처리 후 관찰 기간 동안 측정하였다. 각 지점은 10개 종양의 평균±SEM으로 나타내었다(도 8 참조).

[0285] 단독요법으로서 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 처리는 종양 성장을 완화시키는데 효과적이었다. (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 종양 성장 억제는 79%로 산출되었고 통계적으로 유의하였다 (p = 0.009). 200 mg/kg의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 또는 비히클의 경구 투여로 인한 유의한 체중 변화는 없었다.

실시예 23

[0287] 인간 대장암 이식편 모델에서 HT-29 인간 대장암 세포를 피하로 암컷 무흉선 누드 마우스(5 x 10⁶ 세포/마우스)에 접종하고 감지될 만한 종양이 형성되게 하였다. 종양이 대략 60 mm³에 도달하면, 동물에게 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온을 200 mg/kg 또는 300 mg/kg로, 또는 비히클 대조군을 날마다(5일 연속 후, 2일 휴약일) 경구 처리하였다. (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 PEG 400:20% 비타민 E TPGS(60:40)로 제제화하였다. 동물은 총 20 치료의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 또는 비히클 대조군을 투약받았다. 종양은 처리 전반에서 그리고 처리 후 관찰 기간에 측정하였다. 각 지점은 10개 종양의 평균±SEM으로 나타내었다(도 9a 참조).

[0288] 이러한 고도로 공격적인 대장 이식편 모델에서, 단독요법으로 200 mg/kg 또는 300 mg/kg을 투약받은 동물은 유의하게 종양 성장 억제가 보였는데, 300 mg/kg이 200 mg/kg 보다 효과적이었다. 200 mg/kg로 투약된 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온은 39%(p = 0.006)의 최적 종양 성장 억제율을 보였고, 300 mg/kg은 55%(p = 0.00001)의 종양 성장 억제율을 보였다. 200 mg/kg 또는 300 mg/kg의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온 또는 비히클 대조군의 경구 투여로 인한 유의한 체중 변화는 없었다.

[0289] (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온의 효율은 몇몇 다른 암 세포주: 인간 췌장암 MIA PaCa2(도 9b), 인간 전립선암 PC3(도 9c) 및 인간 위암 MKN45(도 9d)를

사용해 이식편 모델에서 또한 테스트하였다. 세포를 표시된 농도로 단독요법으로서 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온으로 처리하였다. 이들 모든 모델에서, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온은 유의하게 종양 성장을 억제하였다.

[0290] 실시예 24

(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온은 복수의 암 세포주에 대해 유의한 세포독성을 보였다. 다양한 암 세포주를 0.03 내지 30 μM 범위의 표시된 농도로 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 처리하였다. 이들 세포의 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 대한 감응도를 표준 세포독성 MTS 어세이로 측정하였다(도 10 참조). c-Met 및/또는 포스포-c-Met을 발현하는 인간 암세포주는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 감응성이었다. 대조적으로, 면역검출가능한 c-Met 또는 포스포-c-Met이 없는 인간 암세포주(도 10, SK-MEL-28, MCF-7 및 NCI-H661)는 감응도가 거의 나타나지 않았다.

[0292] 실시예 25

(-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온은 인간 키나아제의 거대 패널($n = 230$)을 억제하는 그 활성을 대해 분석하였다. 표 2에 나타낸 결과는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온이 유의한 정도로 오직 c-Met를 억제하고 적은 수의 다른 키나아제에 대해서는 중간 활성을 보임을 보여준다. (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온은 c-Met에 대해 $\sim 360 \text{ nM}$ 의 억제 상수(K_i)를 보였다.

표 2

키나아제	IC_{50}
CAMKII 6	$\sim 10 \mu\text{M}$
F1t4	$\sim 16 \mu\text{M}$
PAK3	$\sim 6.6 \mu\text{M}$
Pim-1	$10 \mu\text{M}$ (33 % 억제)

[0295] 실시예 26

HT-29 인간 대장암 세포를 갖는 인간 대장암 이식편 모델을 실시예 23에 기술된 대로 만들었다. 종양 보유 마우스를 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온(300 mg/kg)의 단일 용량으로 처리하였다. 포스포-c-Met의 감소가 24시간 후 면역화학적으로 검출되었다. 포스포-c-Met 양의 유의한 감소는 불용성 갈색 반응 산물을 생성시키는, 디아미노벤지딘을 사용하는 면역페옥시다아제 시스템을 사용해 가시화시켰다(도 11a). 포스포-c-Met에 대한 종양 샘플의 웨스턴 블랏팅은 면역조직화학 분석을 검증시켜주었다(도 11b).

[0297] 실시예 27

[0298] 본 실시예는 투명 세포 육종 및 MiT(Microphthalmia Transcription Factor)-연관 종양에서 c-Met 수용체 티로신 키나아제의 억제를 기술한다. 본 발명의 화합물은 또한 투명 세포 육종을 갖는 환자에서 효능을 나타내었다. 이 실시예에서 기술된 실험은 c-Met 수용체 티로신 키나아제의 소형 분자 억제제, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 사용하였다.

[0299] (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온은 수용체 티로신 키나아제, c-Met의 선택적 억제제이다. 비정상적으로 활성화되면, c-Met은 암 세포 성장, 생존, 혈관생성, 침입 및 전이를 포함하여, 인간 암에서 복수의 역할을 수행한다. 상기 기술된 데이터는 (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온이 투명 세포 육종을 포함한 다양한 범위의 인간 종양 세포주에서 c-Met 활성화를 억제함을 보여주고 몇몇 인간 종양 이식편에 대한 항종양 활성을 보여준다. 임상 실험에서, (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-피롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 처리는 충분히 내성있었고 광범위한 종양 및 용량에 걸쳐 장기간 안정한 질

환 및 종양 반응을 일으켰다.

[0300] $(-)-trans$ -3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 투명 세포 육종을 갖는 환자에게 투여하였다. 특히, $(-)-trans$ -3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온은 투명 세포 육종을 갖는 환자에서, RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)에서 정의된 바와 같은, 부분 반응이 확인되었다.

[0301] $(-)-trans$ -3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온 투여에 대안 객관적 반응이 유효한 치료가 없는 육종 종양 유형의 분자-연결기에 의해 영향받는 환자 코호트에서 확인되었다. 이 반응을 기초로, $(-)-trans$ -3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 1일 2회(b.i.d.) 360 밀리그램(mg)의 용량으로 투여하였다.

[0302] $(-)-trans$ -3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 MiT(Microphthalmia Transcription Factor)-연관 종양을 갖는 환자에게 투여하였다. 투명 세포 육종(CCS), 치음경 연부 육종(ASPS) 및 전좌-연관 신장 세포 암종(RCC)를 포함할 수 있는, MiT 종양은 이들 종양의 발병을 일으키는 c-Met의 과발현을 담당하는 통상의 염색체 이상성에 의해 생물학적으로 연결된다. 이러한 이상성을 갖는 종양은 현행 치료법에 내성이고, 성공적인 수술 절개가 없는 경우, 언제나 치명적이다.

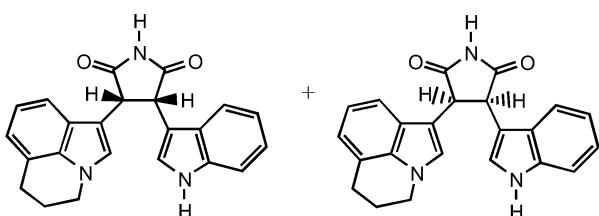
[0303] 실험 제1기 동안, 23명 환자가 참여하여 120 mg의 $(-)-trans$ -3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 b.i.d.로 처리하였다. 이들 환자 중 14명은 평가할 수 있는 효능을 보였다. 검증된 부분 반응의 환자 이외에도, 평가할 수 있는 환자 중 10명이 안정한 질환인 것으로 확인되었다.

[0304] $(-)-trans$ -3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온에 대해 확인된 객관적 임상 반응은 시험관 내 및 생체내 인간 투명 세포 육종의 성장을 방해하고 c-Met 발현을 억제하는 shRNA에 의한 MiT 발현 저하상을 보여주는 데이터에 따라 구축된다. 이 결과는 객관적 종양 반응 및, 약물 처리 환자로부터의 종양 생검에서 c-Met 단백질을 얻제하는 능력을 포함하여, 항암 활성을 보여준, $(-)-trans$ -3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온을 사용해 MiT-연관 종양을 갖는 환자에서 임상 시도 개발을 유도하였다.

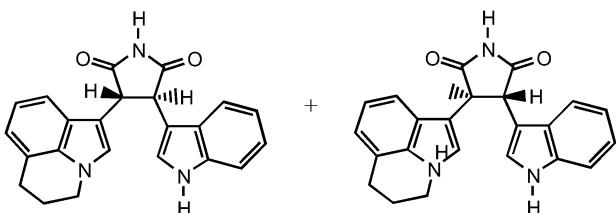
도면

도면1

(\pm)-*cis*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일)
피롤리딘-2,5-디온

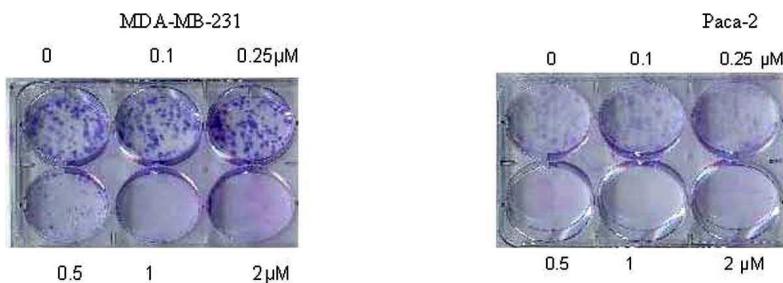


(\pm)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일)
피롤리딘-2,5-디온

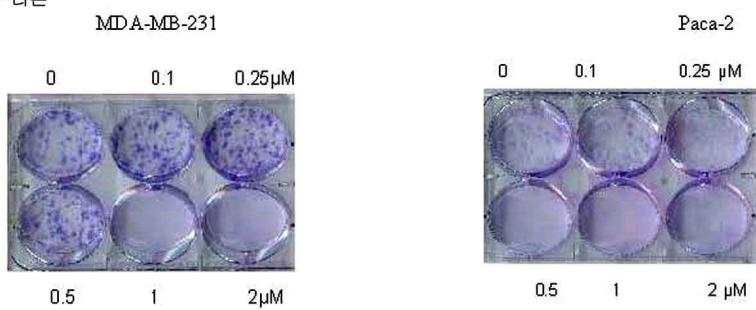


도면2

(±)-*trans*-3-(5,6-디하이드로-4*H*-피롤로[3,2,1-*ij*]퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2, 5-디온

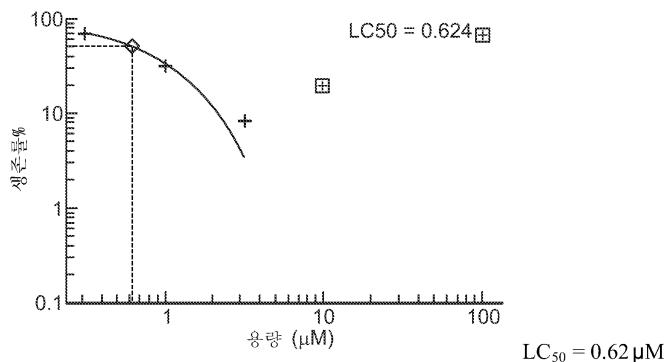


(±)-*cis*-3-(5,6-디하이드로-4*H*-피롤로[3,2,1-*ij*]퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일) 피롤리딘-2, 5-디온

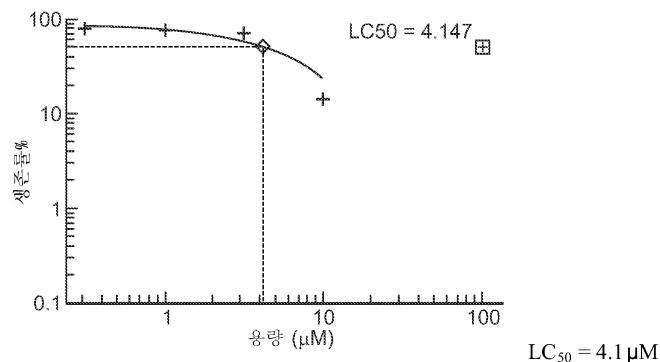


도면3

(-) - *trans*-3-(5,6-디하드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일)
페롤리딘-2,5-디온



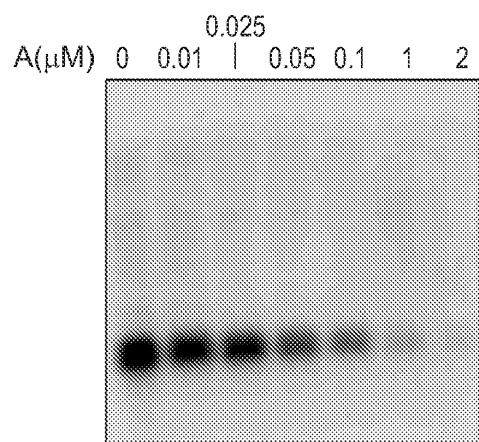
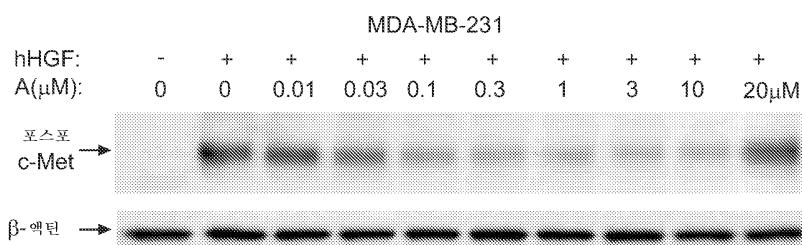
(+)-*trans*-3-(5,6-디하드로-4*H*-페롤로 [3,2,1-*ij*] 퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일)
페롤리딘-2,5-디온



도면4

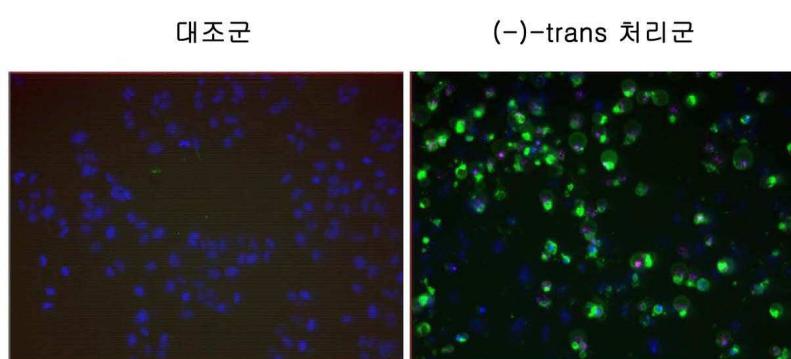
(±)- <i>cis</i> -3-(5,6-디하드로-4 <i>H</i> -페롤로 [3,2,1- <i>ij</i>] 퀴놀린-1-일)-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온	(±)- <i>trans</i> -3-(5,6-디하드로-4 <i>H</i> -페롤로 [3,2,1- <i>ij</i>] 퀴놀린-1-일)-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일) 페롤리딘-2,5-디온
μM 대조군 0.05 0.5 10 0.05 0.5 10	



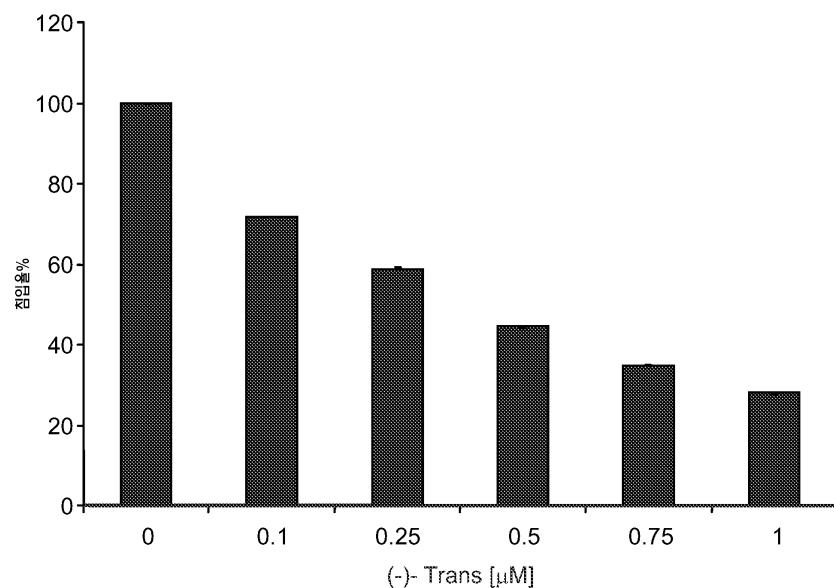
도면5a**도면5b**

A= (-)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로[3,2,1-*ij*]퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일)페롤리딘-2,5-디온

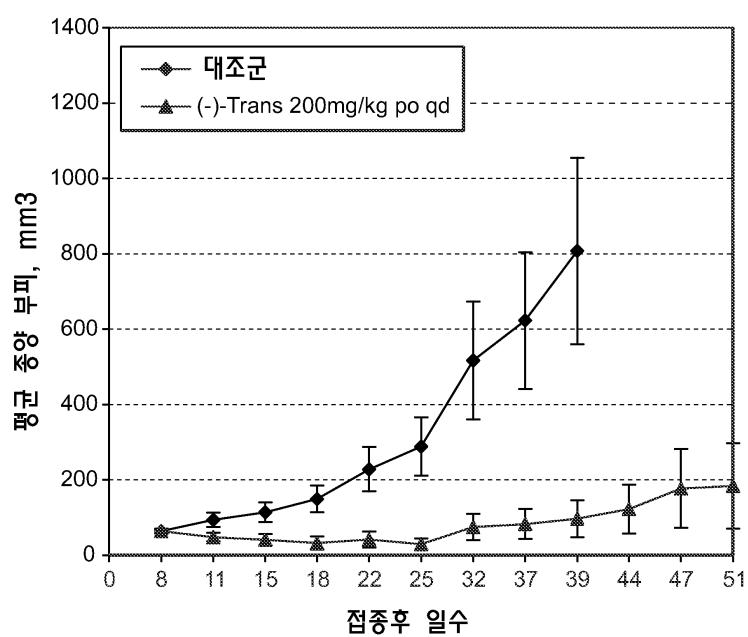
B= (+)-*trans*-3-(5,6-디히드로-4*H*-페롤로[3,2,1-*ij*]퀴놀린-1-일)-4-(1*H*-인돌-3-일)페롤리딘-2,5-디온

도면6

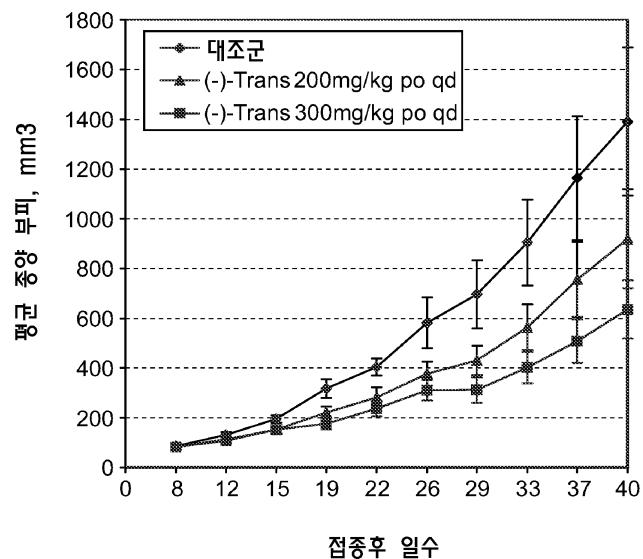
도면7



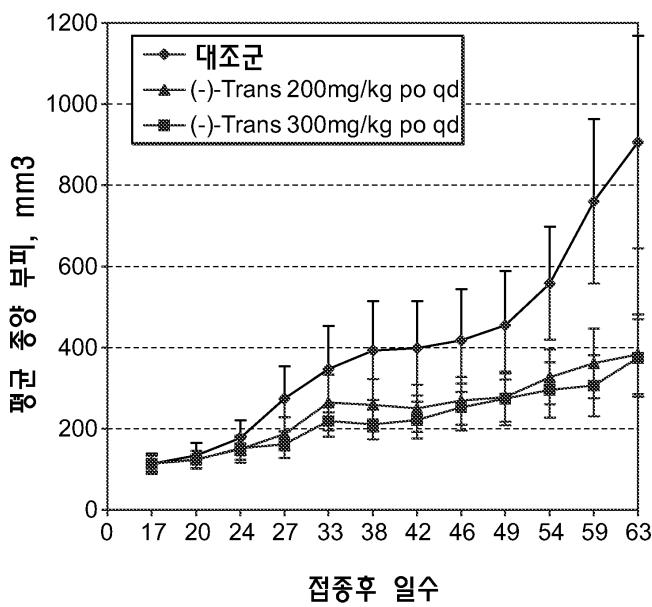
도면8



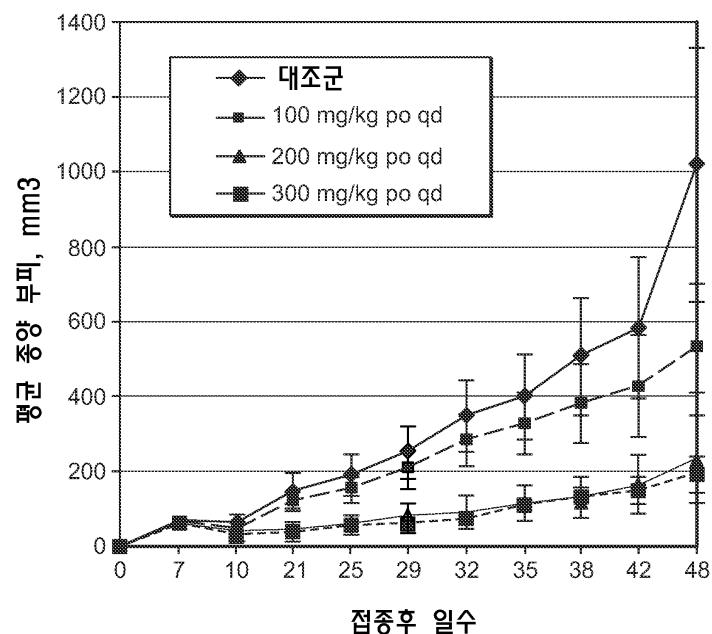
도면9a



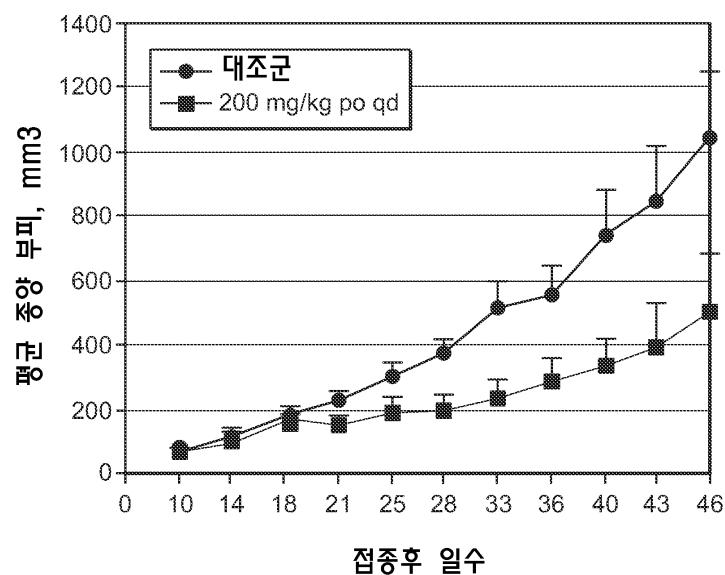
도면9b



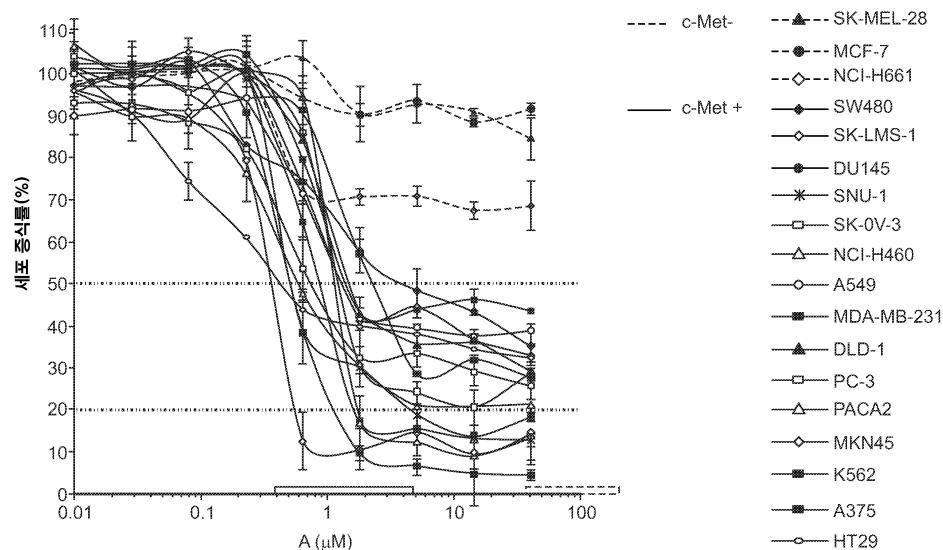
도면9c



도면9d

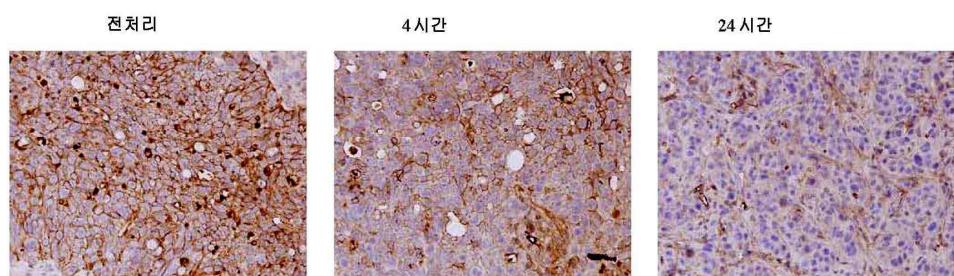


도면10

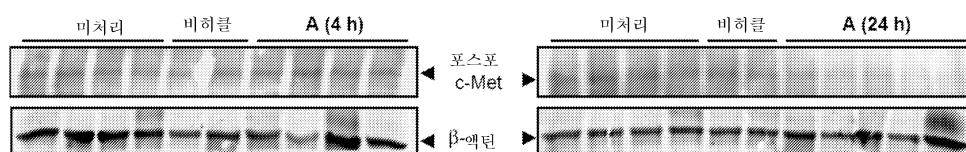


A= (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온

도면11a

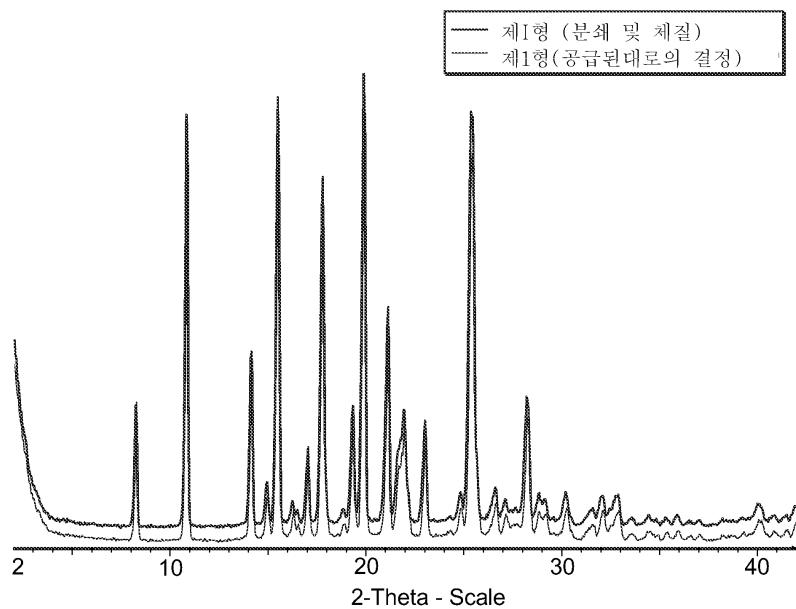


도면11b

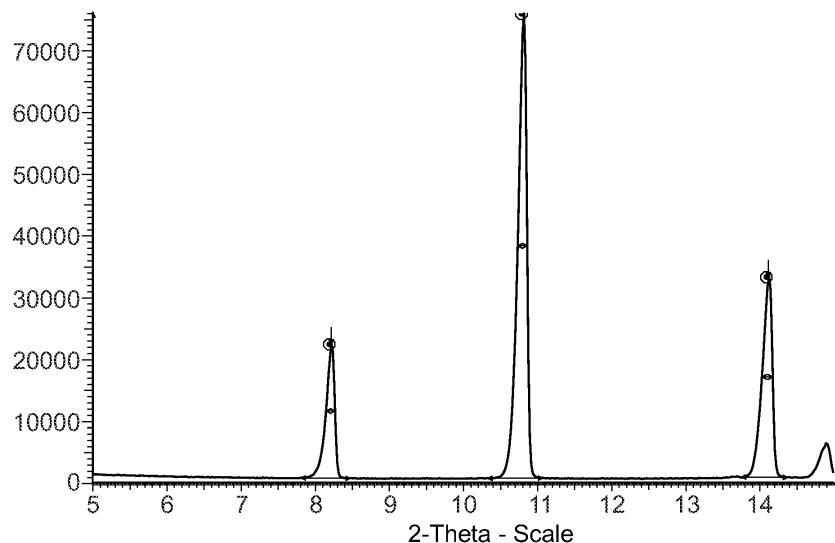


A= (-)-trans-3-(5,6-디히드로-4H-페롤로 [3,2,1-ij] 퀴놀린-1-일)-4-(1H-인돌-3-일) 피롤리딘-2,5-디온

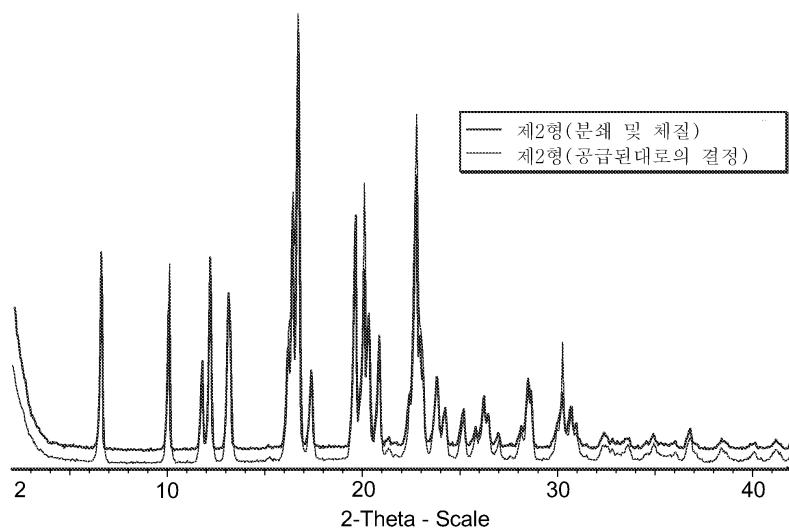
도면12a



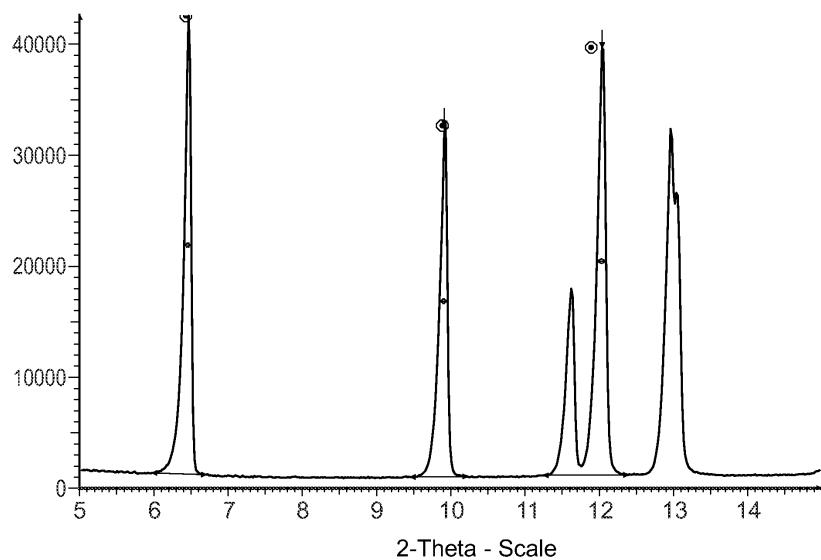
도면12b



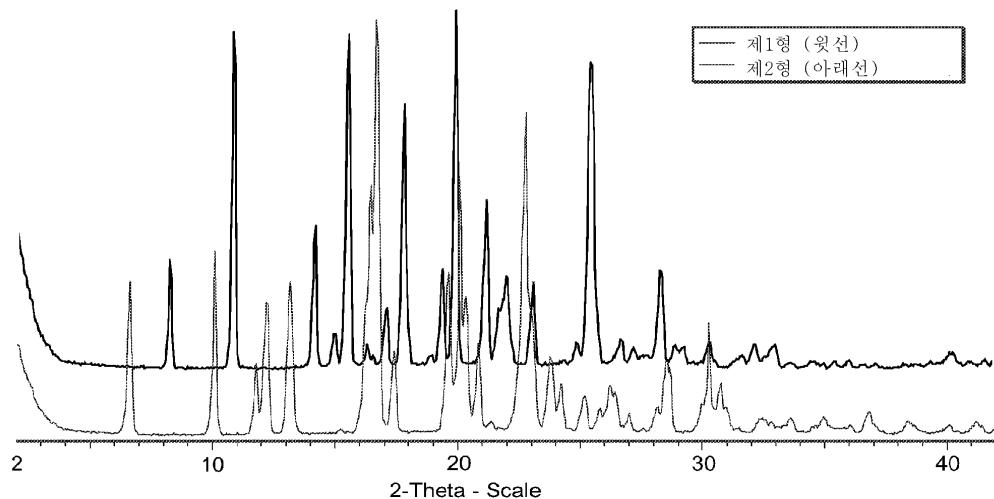
도면13a



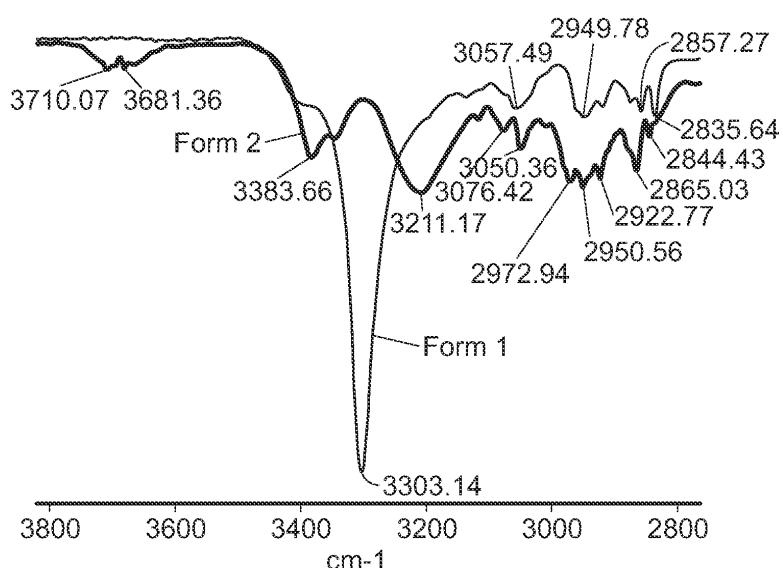
도면13b



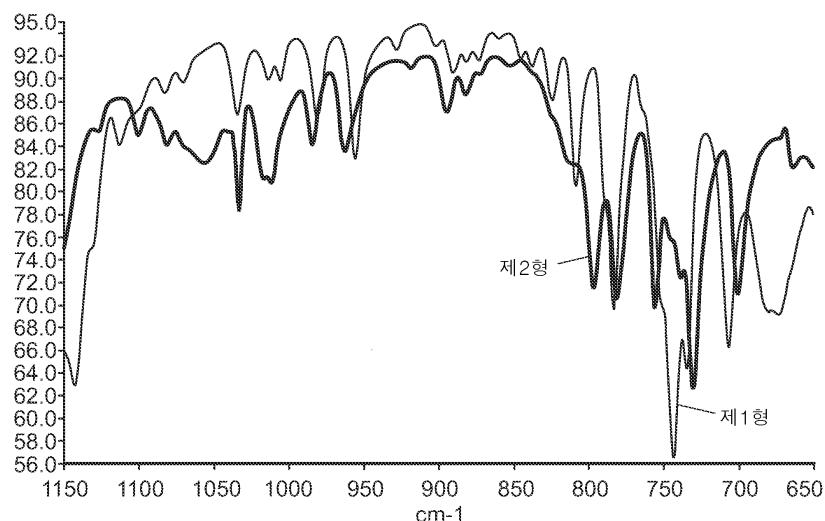
도면14



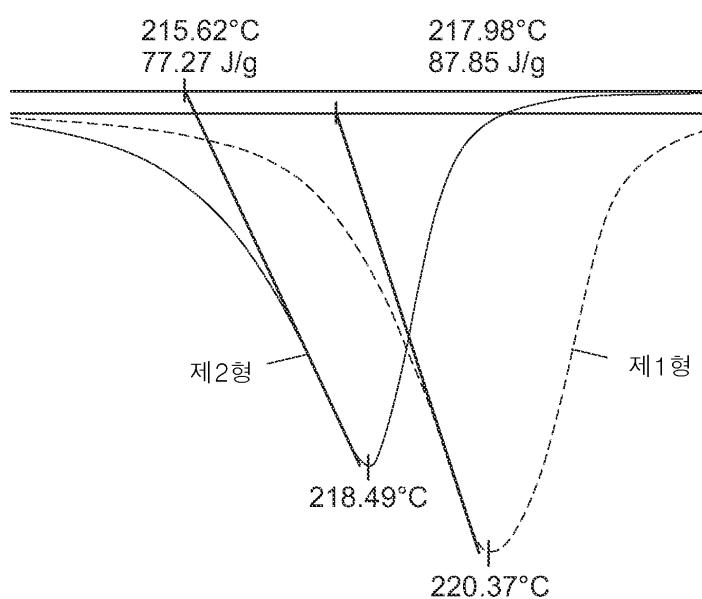
도면15a



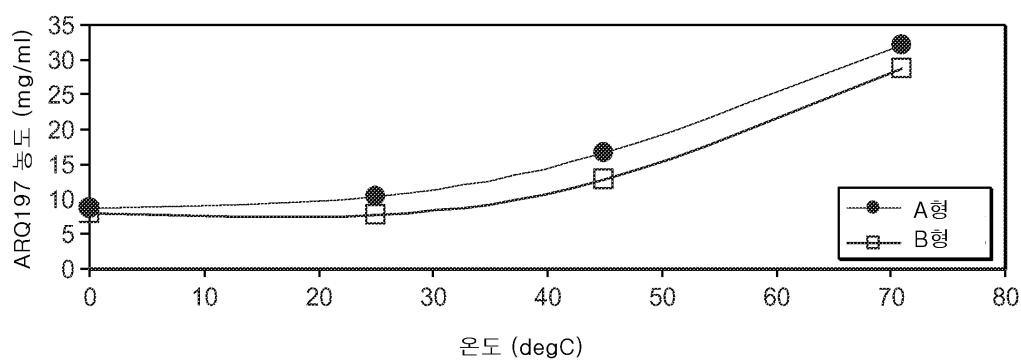
도면15b



도면16



도면17a



도면17b

