



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0007520
(43) 공개일자 2008년01월21일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
<i>C07D 413/14</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7000428(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2008년01월07일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2006-7006363
원출원일자 2006년03월31일
심사청구일자 2006년03월31일
번역문제출일자 2008년01월07일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2004/003070
국제출원일자 2004년09월20일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2005/033098
국제공개일자 2005년04월14일</p> <p>(30) 우선권주장
60/508,104 2003년10월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
파마시아 앤드 업존 캄파니 엘엘씨
미국 49001 미시건주 칼라마쥬 포티지 로드 7000</p> <p>(72) 발명자
블라스코 안드레이
미국 94066 샌 브루노 알렌 드라이브 111
진 권규
미국 캘리포니아주 95120 샌 조스 트레비노 테라스 1135
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김창세, 장성구</p> |
|--|--|

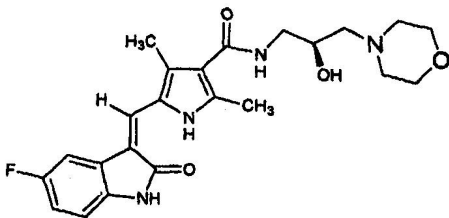
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 피롤-치환된 인돌리는 화합물의 염 및 다형체

(57) 요약

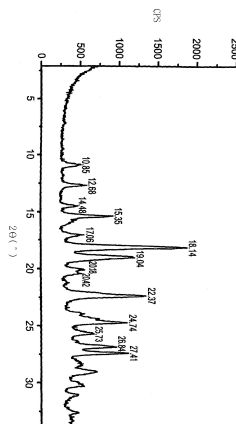
본 발명은 하기 화학식 1의 구조로 표시되는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의비-흡습성 염, 예컨대 말리에이트 염; 및 이들 염의 결정성 다형체에 관한 것이다:

화학식 1



추가로, 본 발명은 그러한 조성물을 이용하여 장애, 예컨대 암을 치료하기 위한 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

루 쿤

미국 미시건주 49001 칼라마쥬 헨리에타 스트리트
301 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

마우라기스 마이클 안토니

미국 미시건주 49001 칼라마쥬 헨리에타 스트리트
301 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

송 동

미국 캘리포니아주 92612 이르빈 파크뷰 레인 3800
아파트먼트3비

본더웰 브렌다 수

미국 미시건주 49001 칼라마쥬 헨리에타 스트리트
301 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

특허청구의 범위

청구항 1

5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 비-흡습성 염.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

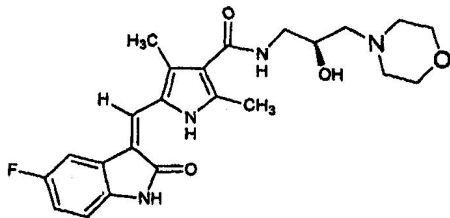
<1> 본 발명은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 염 형태 및 다형체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 염을 포함하는 조성물; 및 포유동물, 특히 인간에서 비정상적인 세포 성장을 치료하는데 그러한 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 본원은 본원에 그 개시의 전체가 참조로 혼입된 2003년 10월 2일자로 출원된 미국 가출원 제 60/508,104 호의 이점을 주장한다.

<3> 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드는 잠재적인, 종양 성장을 시발, 진행 및 생존하게 하는 신호 캐스케이드에 포함된 수용체 티로신 키나아제(RTK)의 선택적인 경구 저해제이다:

화학식 1



<4>

<5> 생체 내 연구에서는 이 화합물이 다양한 잠복기 고체 및 조혈성 암 이종이식 모델에서 항-종양 활성을 갖는다는 것을 보여준다. 또한, 이러한 화합물, 그의 제조 및 용도는 본원에 그 개시 전체가 참조로 혼입된 미국 특허 출원 공보 제 2003/0092917 호(2003년 5월 15일)에서 기술되어 있다.

<6> 그의 유리 염기 형태에서, 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드는 적당한 결정성이 있고, 화학적 및 거울상 이성질체적으로 안정하고, 상대적으로 비-흡습성이다. 그러나, 화학적 및 거울상 이성질체적으로 안정성 특징을 유지하면서 개선된 특성, 예컨대 개선된 결정도 및/또는 감소된 흡습성을 지닌 염 형태를 갖는 것이 유리하다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<7> 본 발명의 목적은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 염 형태 및 다형체, 및 상기 염을 포함하는 조성물; 및 포유동물, 특히 인간에서 비정상적인 세포 성장을 치료하는데 그러한 조성물을 이용하는 방법을 제공 하는 것이다.

과제 해결수단

- <8> 하나의 양태에서, 본 발명은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사마이드의비-흡습성 염을 제공한다. 흡습성은 25℃에서 제어된 대기 미세균형을 사용하는 동적인 습기 수축 중량측정(DMSG)에 의해 측정된다. 시료는 3% 단계중에서 0 내지 90%의 상대 습도 상에서 분석된다. 각 단계는 다음 단계로 넘어가기 전에 평형이 되고, 평형은 1포인트/120초에서 5개의 연속적인 포인트에 대해 0.002mg(0.02%) 미만의 중량 변화로서 평가된다. 흡습성의 이러한 측정치를 사용하여, 본 발명의 비-흡습 염은 80%의 상대 습도에서 5% 미만, 바람직하게는 4% 미만, 보다 바람직하게는 3% 미만, 보다 바람직하게는 2% 미만, 보다 바람직하게는 1% 미만의 수분 흡수를 나타낸다.
- <9> 본 양태의 특별한 태양에서, 염은 무수성, 결정성, 또는 무수성과 결정성 둘 다이다.
- <10> 본 양태의 특별한 태양에서, 염은 말리에이트 염, 바람직하게는 무수성 말리에이트 염 또는 결정성 말리에이트 염, 보다 바람직하게는 결정성 무수성 말리에이트 염이다.
- <11> 본 양태의 특별한 태양에서, 염은 다형체 형태 1 또는 다형체 형태 2의 결정성 무수성 말리에이트 염이다.
- <12> 다형체 형태 1은 12.7 및 15.4° 의 회절 각(2θ)에서 특징적인 분말 X-선 회절(PXRD) 피크를 지닌 결정성 무수성 다형체이다. 보다 특히, 다형체 형태 1은 하기 표 1에서 나타나는 피크를 포함하는 PXRD 양식을 갖는다:

표 1

다형체 형태 1 PXRD

2θ(°)	I/I _{최대} (%)	2θ(°)	I/I _{최대} (%)
10.85	15	20.18	14
12.68	20	20.42	16
14.48	13	22.37	68
15.35	41	24.74	52
17.06	17	25.73	25
18.14	100	26.84	44
19.04	58	27.41	53

- <13>
- <14> 당업자는 피크 위치(2θ)가 전형적으로는 0.1° 와 같은 몇몇의 내부-장치 가변성을 보여준다는 것을 숙지한다. 추가로, 당업자는 상대적인 피크 강도가 내부-장치 가변성 및 결정도 정도로 인한 가변성, 바람직하게는 배향, 제조된 시료 표면 및 당업자에게 공지된 기타 요소를 나타내고, 오직 양적인 측정치로 취해져야만 한다는 것을 숙지한다. 여전히 보다 특히, 다형체 형태 1은 도 1에 도시된 본질적으로 동일한 PXRD 양식을 갖고, 이때 "본질적으로 동일한"이란 상기 논의된 바와 같은 전형적인 피크 위치 및 강도 가변성을 포함한다.
- <15> 다형체 형태 2는 13.1 및 15.9° 의 회절 각(2θ)에서 특징적인 분말 X-선 회절(PXRD) 피크를 갖는 결정성, 무수성 다형체이다. 보다 특히, 다형체 형태 2는 하기 표 2에서 나타나는 바와 같은 피크를 포함하는 PXRD 양식을 갖는다:

표 2

다형체 형태 2 PXRD

2θ(°)	I/I _{최대} (%)	2θ(°)	I/I _{최대} (%)
7.31	6	19.52	28
10.97	35	20.30	28
11.87	26	22.28	46
13.10	17	22.82	41
14.63	43	23.96	34
15.89	100	24.56	67
17.42	39	25.88	47
18.14	87	27.02	44
18.98	39		

- <16>
- <17> 보다 특히, 다형체 형태 2는 도 2에서 도시된 바와 같은 본질적으로 동일한 PXRD 양식을 가지며, 이때 "본질적으로 동일함"이란 상기 논의된 바와 같은 전형적인 피크 위치 및 강도 가변성을 포함한다.
- <18> 본 양태의 다른 태양에서, 염은 다형체 형태 1 또는 다형체 형태 2의 결정성 무수성 말리에이트 염이고, 이때 다형체 형태는 실질적으로 순수하다. 다형체 형태 1의 "실질적으로 순수한" 염은 다형체 형태 2 또는 임의의 다른 다형체 형태를 10중량% 미만, 바람직하게는 5중량% 미만, 바람직하게는 3중량% 미만, 바람직하게는 1중량% 미만으로 포함한다. 유사하게, 다형체 형태 2의 "실질적으로 순수한" 염은 다형체 형태 1 또는 임의의 다른 다형체 형태를 10중량% 미만, 바람직하게는 5중량% 미만, 바람직하게는 3중량% 미만, 바람직하게는 1중량% 미만으로 포함한다.
- <19> 본 발명의 다른 태양에서, 염은 다형체 형태 1 및 다형체 형태 2의 혼합물인 결정성 무수성 말리에이트 염이다. 바람직하게는, 혼합물은 실질적으로 순수한 혼합물이고, 이때 다형체 1 및 2의 실질적으로 순수한 혼합물은 임의의 다른 다형체 형태를 10중량% 미만, 바람직하게는 5중량% 미만, 바람직하게는 3중량% 미만, 바람직하게는 1중량% 미만으로 포함한다.
- <20> 다형체 형태 1 및 2의 혼합물은 12.7, 13.1, 15.4 및 15.9의 회절각(2θ)에서 두 형태 모두의 특징적인 회절 피크, 특히 표 1 및 2에 나타나는 위치에서의 피크, 보다 특히 도 1 및 2에서의 회절선인 PXRD 양식을 갖는다.
- <21> 다른 양태에서, 본 발명은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사아마이드의 말리에이트 염을 제공한다.
- <22> 본 양태의 특별한 태양에서, 말리에이트 염은 결정성, 무수성 또는 결정성과 무수성 둘 다이다.
- <23> 본 양태의 특별한 태양에서, 말리에이트 염은 다형체 형태 1, 바람직하게는 실질적으로 순수한 다형체 형태 1, 또는 다형체 형태 2, 바람직하게는 실질적으로 순수한 다형체 형태 2, 또는 형태 1과 2의 혼합물, 바람직하게는 실질적으로 순수한 혼합물의 결정성 무수성 염이고, 이때 다형체 형태 1 및 2는 상기 기술된 바와 같다.
- <24> 다른 양태에서, 본 발명은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사아마이드의 결정성 무수성 말리에이트 염을 제공한다. 본 양태의 특정 태양에서, 결정성 무수성 말리에이트 염은 다형체 형태 1, 바람직하게는 실질적으로 순수한 다형체 형태 1, 또는 다형체 형태 2, 바람직하게는 실질적으로 순수한 다형체 형태 2, 또는 실질적으로 순수한 다형체 형태 1과 2의 혼합물, 바람직하게는 실질적으로 순수한 혼합물의 염이고, 이때 다형체 형태 1 및 2는 상기 기술된 바와 같다.
- <25> 다른 양태에서, 본 발명은 도 1에서 도시된 바와 본질적으로 동일한 회절 각(2θ)에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 양식을 갖는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사아마이드의 결정성 무수성 말리에이트 염을 제공하고, 이때 "본질적으로 동일함"이란 상기 정의된 바와 같다.
- <26> 다른 양태에서, 본 발명은 도 2에서 도시된 바와 본질적으로 동일한 회절 각(2θ)에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 양식을 갖는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사아마이드의 결정성 무수성 말리에이트 염을 제공하고,

이때 "본질적으로 동일한"이란 상기 정의된 바와 같다.

- <27> 다른 양태에서, 본 발명은 도 1 및 2에서 도시된 바와 본질적으로 동일한 회절 각(2θ)에서 피크를 포함하는 회절 양식의 회절인 분말 X-선 회절 양식을 갖는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사아마이드의 결정성 무수성 말리에이트 염을 제공하고, 이때 "본질적으로 동일한"이란 상기 정의된 바와 같다.
- <28> 다른 양태에서, 본 발명은 상기 양태의 임의의 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <29> 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 약학 조성물을 포함하는 캡슐을 제공한다. 본 양태의 특별한 태양에서, 캡슐은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사아마이드염의 유리 염기 등가량을 5 내지 75mg, 바람직하게는 10 내지 25mg으로 포함한다.
- <30> 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 약학 조성물의 치료학적 효과량을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- <31> 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 캡슐을 인간을 포함하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- <32> 상기 양태의 임의의 방법중 특별한 태양에서, 본 방법은 하나 이상의 항-종양제, 항-혈관신생제, 신호 형질 도입 저해제, 또는 항증식제를 투여함을 추가로 포함한다.
- <33> 또한, 본 발명은 비정상적인 세포 성장에 효과가 있는 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 또는 전구약물의 양을 인간을 포함한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법의 하나의 양태에서, 비정상적인 세포 성장은 폐암, 췌암, 이자 암, 피부 암, 머리 또는 목의 암, 피부 및 안내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 부위 암, 위암, 결장암, 유방암, 자궁암, 자궁관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부암, 질암, 음문암, 호즈킨병, 식도암, 작은창자암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립샘암, 급성 또는 만성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장암 및 요관암, 콩팥세포암종, 신우암종, 중추 신경계(CNS)의 생생물, 1차 CNS 림프종, 척추 종양, 뇌간 신경아교종, 뇌하수체샘종, 및 상기 암의 하나 이상의 조합을 포함하나, 이로써 제한되지 않는 암이다. 상기 방법의 다른 양태에서, 상기 비정상적인 세포 성장은 건선, 양성 전립샘비대 또는 레스티노시스(restinosis)를 포함하나, 이로써 제한되지 않는 양성 증식성 질병이다.
- <34> 또한, 본 발명은 축동 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 중격 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 국소이성화효소 저해제, 생체 반응 변형제, 항체, 세포독성, 항-호르몬 및 항-안드로겐으로 구성된 군에서 선택된 항-종양제와 조합으로 비정상적인 세포 성장을 치료하는데 효과적인, 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 또는 전구약물의 양을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- <35> 또한, 본 발명은 비정상적인 세포 성장을 치료하는데 효과적인 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 또는 전구약물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물의 하나의 양태에서, 상기 비정상적인 세포 성장은 폐암, 췌암, 이자 암, 피부 암, 머리 또는 목의 암, 피부 및 안내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 부위 암, 위암, 결장암, 유방암, 자궁암, 자궁관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부암, 질암, 음문암, 호즈킨병, 식도암, 작은창자암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립샘암, 급성 또는 만성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장암 및 요관암, 콩팥세포암종, 신우암종, 중추 신경계(CNS)의 생생물, 1차 CNS 림프종, 척추 종양, 뇌간 신경아교종, 뇌하수체샘종, 및 상기 암의 하나 이상의 조합을 포함하나, 이로써 제한되지 않는 암이다. 상기 약학 조성물의 다른 양태에서, 상기 비정상적인 세포 성장은 건선, 양성 전립샘비대 또는 레스티노시스를 포함하나, 이로써 제한되지 않는 양성 증식성 질병이다.
- <36> 본 발명은 축동 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 중격 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 국소이성화효소 저해제, 생체 반응 변형제, 항체, 세포독성, 항-호르몬 및 항-안드로겐으로 구성된 군에서 선택된 항-종양제 및 약학적으로 허용가능한 담체와 조합으로, 비정상적인 세포 성장을 치료하는데 효과적인, 상기 기술된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 또는 전구약물의 양을 인간을

포함한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

- <37> 또한, 본 발명은 상기 질병의 치료에 효과적인 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 또는 전구약물을 인간을 포함한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 혈관신생과 연계된 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 그러한 장애로는 암성 종양, 예컨대, 멜라닌종; 안구 장애, 예컨대 노화 관련 반점 변성, (추정)눈히스토플라스마증 증후군, 및 증식성 당뇨망막병증으로부터의 망막 신생혈관증식; 루마티스 관절염; 뼈 손실 장애, 예컨대 골다공증, 파궤병, 악성 종양의 체액성 고칼슘혈증, 뼈에 전이된 종양으로부터 고칼슘혈증, 및 글루코코르티코이드 치료에 의해 유도된 골다공증; 심장 재협착; 및 아데노바이러스, 한타바이러스, 보렐리아 버그도페리(*Borrelia burgdorferi*), 에리시니아 에스피피(*Yersinia spp.*), 보르데텔라 퍼투스시스(*Bordetella pertussis*) 및 그룹 A 스트렙토코쿠스(*group A Streptococcus*)로 구성된 군에서 선택된 미생물 병원체와 연계된 것들을 포함하는 특정 미생물 감염이 포함된다.
- <38> 또한, 본 발명은 비정상적인 세포 성장의 치료에 효과적인 양의 화학식 1의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 또는 전구약물을 항-혈관신생제, 신호 형질 도입 저해제 및 항증식제로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 물질의 양과 함께 포함하는, 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법(및 이러한 치료를 위한 약학 조성물)에 관한 것이다.
- <39> 항-혈관신생제, 예컨대 MMP-2(매트릭스-메탈로프로테인네이즈 2) 저해제, MMP-9(매트릭스-메탈로프로테인네이즈 9) 저해제, 및 COX-II(사이클로옥시게나제 II) 저해제는 본원에 기술된 약학 조성물 및 방법에서 화학식 1의 화합물과 연합되어 사용될 수 있다. 유용한 COX-II 저해제의 예로는 셀레브렉스(CELEBREX, 상표명)(알레코릭심(alecoxib)), 발데코릭심(valdecoxib) 및 로페코릭심(rofecoxib)이 있다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테인네이즈 저해제의 예는 본원에 그 전체가 참조로 혼입된 국제 공개 공보 제 WO 96/33172 호(1996년 10월 24일에 공보됨), WO 96/27583 (1996년 3월 7일 공보됨), 유럽 특허 출원 제 97304971.1 호(1997년 7월 8일 출원됨), 유럽 특허 출원 제 99308617.2 호(1999년 10월 29일 출원됨), WO 98/07697(1998년 2월 26일 공보됨), WO 98/03516 (1998년 1월 29일 공보됨), WO 98/34918 (1998년 8월 13일 공보됨), WO 98/34915 (1998년 8월 13일), WO 98/33768 (1998년 8월 6일 공보됨), WO 98/30566 (1998년 7월 16일 공보됨), 유럽 특허 공보 제 606,046 호(1994년 7월 13일 공보됨), 유럽 특허 공보 제 931,788 호(1999년 7월 28일 공보됨), WO 90/05719 (1990년 5월 31일 공보됨), WO 99/52910 (1999년 10월 21일 공보됨), WO 99/52889 (1999년 10월 21일 공보됨), WO 99/29667 (1999년 6월 17일 공보됨), PCT 국제 출원 제 PCT/IB98/01113 호(1998년 7월 21일 출원됨), 유럽 특허 출원 제 99302232.1 호(1999년 3월 25일 출원됨), 영국 특허 제 9912961.1 호(1999년 6월 3일 출원됨), 미국 가출원 제 60/148,464 호(1999년 8월 12일 출원됨), 미국 특허 제 5,863,949 호(1999년 1월 26일 출원됨), 미국 특허 제 5,861,510 호(1999년 1월 19일 출원됨), 및 유럽 특허 공보 제 780,386 호(1997년 6월 25일 공보됨)에 기술되어 있다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 저해제로는 MMP-1을 저해하는 활성이 거의 없거나 전혀 없는 것들이다. 보다 바람직하게는, 다른 매트릭스-메탈로프로테인네이즈(즉, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 및 MMP-13)에 대해 MMP-2 및/또는 MMP-9를 선택적으로 저해하는 것들이다.
- <40> 본 발명의 화합물과 조합으로 유용한 MMP 저해제의 몇몇 특정 예로는 AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, 및 하기 인용된 화합물이 있다:
- <41> 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐]-[1-하이드록시카바모일-사이클로펜틸)-아미노]-프로피온산;
- <42> 3-엑소-3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-8-옥사-바이사이클로[3.2.1] 옥탄-3-카복실산 하이드록시아마이드;
- <43> (2R, 3R) 1-[4-(2-클로로-4-플루오로-벤질옥시)-벤젠설폰닐]-3-하이드록시-3-메틸-피페리딘-2-카복실산하이드록시아마이드;
- <44> 4-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-테트라하이드로-피란-4-카복실산 하이드록시아마이드;
- <45> 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐]-[1-하이드록시카바모일-사이클로부틸)-아미노]-프로피온산;
- <46> 4-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-테트라하이드로-피란-4-카복실산 하이드록시아마이드;
- <47> 3-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-테트라하이드로-피란-3-카복실산 하이드록시아마이드;
- <48> (2R, 3R) 1-[4-(4-플루오로-2-메틸-벤질옥시)-벤젠설폰닐]-3-하이드록시-3-메틸-피페리딘-2-카복실산하이드록

시아마이드;

- <49> 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐]-1-하이드록시카바모일-1-메틸-에틸]-아미노]-프로피온산;
- <50> 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐]-4-하이드록시카바모일-테트라하이드로-피란-4-일]-아미노]-프로피온산;
- <51> 3-엑소-3-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-8-옥사-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산하이드록시아마이드;
- <52> 3-엔도-3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-8-옥사-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산하이드록시아마이드;
- <53> 3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-테트라하이드로-피란-3-카복실산 하이드록시아마이드; 및
- <54> 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 및 전구약물.
- <55> 또한, 화학식 1의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 및 전구약물은 신호 형질 도입 저해제, 예컨대 EGFR(표피 성장 인자 수용체) 반응을 저해할 수 있는 작용제, 예컨대 EGFR 항체, EGF 항체, 및 EGFR 저해제 분자; VEGF(혈관 내피 성장 인자) 저해제; 및 erbB2 수용체 저해제, 예컨대 erbB2 수용체에 결합하는 유기 분자 또는 항체, 예를 들어 헤르셉틴(HERCEPTIN, 상표명)(미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재의 지넨테크 인코포레이티드(Genentech, Inc.))과 조합으로 사용될 수 있다.
- <56> EGFR 저해제는 예를 들어, 국제 공개 공보 제 WO 95/19970 호(1995년 7월 27일 공보됨), 제 WO 98/14451 호(1998년 4월 9일 공보됨), 제 WO 98/02434 호(1998년 1월 22일에 공보됨) 및 미국 특허 제 5,747,498 호(1998년 5월 5일에 출원됨)에 기술되어 있다. EGFR 저해제로는 모노클로날 항체 C225 및 항-EGFR 22Mab(미국 뉴욕주 뉴욕 소재의 임클론 시스템즈 인코포레이티드(ImClone Systems Incorporated)), 화합물 ZD-1839(아스트라제네카(AstraZeneca)), BIBX-1382(보에링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim)), MDX-447(미국 뉴저지주 아난달르(Annandale) 소재의 메다렉스 인코포레이티드(Medarex Inc.)), 및 OLX-103(미국 뉴저지주 화이트하우스 스테이션(Whitehouse Station) 소재의 메르트 앤드 캠파니(Merck & Co.)), VRCTC-310(벤테크 리서치(Ventech Research)) 및 EGF 용합 독소(미국 매사추세츠 홉킨튼(Hopkinton) 소재의 세라젠 인코포레이티드(Seragen Inc.))가 포함되나, 이로써 제한되지 않는다.
- <57> VEGF 저해제, 예를 들어 SU-5416 및 SU-6668(미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재의 슈겐 인코포레이티드(Sugen Inc.))은 또한 화학식 1의 화합물과 결합될 수 있다. VEGF 저해제는 예를 들어, 본원에 그 전체가 참조로 혼입되어 있는 국제 공개 공보 제 WO 99/24440 호(1999년 5월 20일 공보됨), PCT 국제 출원 제 PCT/IB99/00797 호(1999년 5월 3일 출원됨), 국제 공개 공보 제 WO 95/21613 호(1995년 8월 17일 공보됨), 제 WO 99/61422 호(1999년 12월 2일 공보됨), 미국 특허 제 5,834,504 호(1998년 11월 10일 출원됨), 국제 공개 공보 제 WO 98/50356 호(1998년 11월 12일 공보됨), 미국 특허 제 5,883,113 호(1999년 3월 16일 출원됨), 미국 특허 제 5,886,020 호(1999년 3월 23일 출원됨), 미국 특허 제 5,792,783 호(1998년 8월 11일 출원됨), 국제 공개 공보 제 WO 99/10349 호(1999년 3월 4일 공보됨), 제 WO 97/32856 호(1997년 9월 12일 공보됨), 제 WO 97/22596 호(1997년 6월 26일 공보됨), 제 WO 98/54093 호(1998년 12월 3일 공보됨), 국제 공개 공보 제 WO 98/02438 호(1998년 1월 22일 공보됨), 제 WO 99/16755 호(1999년 4월 8일 공보됨), 및 국제 공개 공보 제 WO 98/02437 호(1998년 1월 22일 공보됨)에 기술되어 있다. 몇몇 특정 VEGF 저해제의 다른 예로는 IM862(미국 위싱턴주 키르클랜드(Kirkland) 소재의 사이트란 인코포레이티드(Cytran Inc.)); 항-VEGF 모노클로날 항체(미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재의 지넨테크 인코포레이티드); 및 엔지오자임, 합성 리보자임(미국 콜로라도주 보울더(Boulder) 소재의 리보자임(Ribozyme) 및 미국 캘리포니아주 에머리빌(Emeryville) 소재의 키론(Chiron)제)이 있다.
- <58> erbB2 저해제, 예컨대 GW-282974(글락소 웰컴 피엘씨(Glaxo Wellcome plc)), 및 모노클로날 항체 AR-209(미국 텍사스주 우드랜드(Woodlands) 소재의 아로넥스 파마시우티칼즈 인코포레이티드(Aronex Pharmaceuticals Inc.)) 및 2B-1(키론)은 화학식 1의 화합물과 조합으로 투여될 수도 있다. 그러한 erbB2 저해제는 그 전체가 본원에 참조로 혼입되어 있는 국제 공개 공보 제 WO 98/02434 호(1998년 1월 22일 공보됨), 제 WO 99/35146 호(1999년 7월 15일 공보됨), 제 WO 99/35132 호(1999년 7월 15일 공보됨), 제 WO 98/02437 호(1998년 1월 22일 공보됨), 제 WO 97/13760 호(1997년 4월 17일 공보됨), 제 WO 95/19970 호(1995년 7월 27일 공보됨), 미국 특허 제 5,587,458 호(1996년 12월 24일 출원됨), 및 미국 특허 제 5,877,305 호(1999년 3월 2일 출원됨)에 기술된 것들 포함한다. 또한, 본 발명에 유용한 erbB2 수용체 저해제는 본원에 그 전체가 참조로 혼입되어 있는 미

국 가출원 제 60/117,341 호(1999년 1월 27일 출원됨), 및 미국 가출원 제 60/117,346 호(1999년 1월 27일 출원됨)에 기술되어 있다.

<59> 본 발명의 화합물과 사용될 수도 있는 다른 항증식제로는 미국 특허 출원 제 09/221946 호(1998년 12월 28일 출원됨), 미국 특허 출원 제 09/454058 호(1999년 12월 2일 출원됨), 미국 특허 출원 제 09/501163 호(2000년 2월 9일 출원됨), 미국 특허 출원 제 09/539930 호(2000년 3월 31일 출원됨), 미국 특허 출원 제 09/202796 호(1997년 5월 22일 출원됨), 미국 특허 출원 제 09/384339 호(1999년 8월 26일 출원됨), 및 미국 특허 출원 제 09/383755 호(1999년 8월 26일 출원됨)에서 개시되고 청구된 화합물을 포함하는 파네실 단백질 트랜스퍼레이즈의 저해제 및 수용체 타이로신 카이나제 PDGFR의 저해제; 및 미국 가출원 제 60/168207 호(1999년 11월 30일 출원됨), 제 60/170119 호(1999년 12월 10일 출원됨), 제 60/177718 호(2000년 1월 21일 출원됨), 제 60/168217 호(1999년 11월 30일 출원됨) 및 제 60/200834 호(2000년 5월 1일 출원됨)에 개시되고 청구된 화합물이 포함된다. 상기 특허 출원 및 가출원은 본원에 그 전체가 참조로 혼입되어 있다.

<60> 또한, 화학식 1의 화합물은, 항종양 면역 반응을 할 수 있는 작용제, 예컨대 CTLA4(세포독성 림프구 항원 4) 항체, 및 CTLA4를 방해할 수 있는 다른 작용제; 및 항증식제, 예컨대 기타 파네실 단백질 전이효소 저해제, 예를 들어 상기 배경기술에서 참조로 혼입되어 기술된 파네실 단백질 전이효소 저해제를 포함(단, 이로써 제한되지 않음)하는, 비정상적인 세포 성장 또는 암을 치료하는데 유용한 기타 작용제와 함께 사용될 수도 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 특정 CTLA4 항체로는 본원에 그 전체가 참조로 혼입된 미국 가출원 제 60/113,647 호(1998년 12월 23일 출원됨)에 기술된 것들이 포함된다.

<61> 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료하다"는 달리 지시되지 않는 한, 그러한 장애 또는 상태의 하나 이상의 증상, 또는 그러한 용어가 적용되는 장애 또는 상태의 진행을 역으로 하고, 경감시키고, 저해하거나, 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 달리 지시되지 않는 한, 바로 상기 정의된 바와 같은 "치료하다"의 치료 작용을 지칭한다.

효 과

<62> 본 발명에 따른 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 염 형태 및 다형체는 개선된 결정도 및/또는 감소된 흡습성을 나타낸다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<63> 화합물 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드는 본원에 그 전체 개시가 참조로 혼입된 미국 특허 제 6,573,293 호 및 미국 특허 출원 공보 제 2003/0092917 호(2003년 5월 15일 공보됨)에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

<64> 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 염은 수용성 용매 매질 또는 적합한 유기 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올중에서 선택된 무기산 또는 유기산의 실질적인 등가량을 갖는 유리 염기 화합물로 처리함으로써 용이하게 제조된다. 용매의 조심스러운 증발로, 목적 고체 염이 용이하게 수득된다. 또한, 목적 산 염은 적절한 무기산 또는 유기산을 용액에 첨가함으로써 유기 용매중의 유리 염기의 용액으로부터 침전될 수 있다.

<65> 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염은 예를 들어, 에탄올 또는 아세트니트릴/물(1:1)중의 실온 증발, 메탄올/에틸 아세테이트중의 가열 증발, 에탄올/헥산중의 드라우닝(drowning), 아이소프로판올중의 느린 실온 증발, 또는 아세트니트릴 또는 아이소프로판올중의 실온 슬러리(약간의 허용가능한 방법 및 용매계가 아닌 것으로 명명됨)를 사용하여 양호한 결정도를 갖는 것으로 제조될 수 있다. 적당한 또는 조악한 결정도의 시료는 물, 아세트니트릴, 아이소프로판올, 아이소프로판올/물(1:1) 및 메탄올중의 실온 증발; 아세트니트릴 및 아이소프로판올중의 실온 증발; 및 에탄올/헥산중의 드라우닝을 사용하여 제조되는 것으로 관찰되었다.

<66> 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 하이드로클로라이드 염은 아세트니트릴/에탄올/물로부터 증류에 의해 양호한 결정도를 갖는 것으로 제조될 수 있다.

<67> 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 7가지 다형체 형태는 동정되고 특징화되어 왔다. 이들 형태에 대한 PXRD 양식은 도 1 내지 7에 도시된 형태 1 내지 7을 나타낸다.

<68> 다형체 형태 1은 사이클로펜타논 또는 니트로벤젠중에서 80°C 내지 5°C로 냉각됨으로써 제조될 수 있다. 다형체 형태 1(피크 표)의 적외선 스펙트럼(600cm⁻¹ 내지 4000 cm⁻¹)을 하기 표 3에 나타내고, PXRD 양식을 도 1에 나타낸다. DSC 및 TGA에 의한 분석은 이 형태가 220°C의 피크 용융점에서 용융되고, 215°C의 용융점에서 용융이 시작한다는 것을 나타내고; 시료가 용융됨에 따라, 동시에 TGA 중량 손실이 일어난다. 완전한 분해는 315°C에서 시작한다.

표 3

형태 1, 적외선 피크

λ (cm ⁻¹)	투과율 (%)	λ (cm ⁻¹)	투과율 (%)	λ (cm ⁻¹)	투과율 (%)
3314.7	31	1479.4	6	1021.3	70
3158.4	42	1465.9	14	1002.0	79
3119.9	49	1454.3	10	979.8	57
3099.6	50	1445.6	8	956.7	83
3056.2	54	1412.9	54	935.5	76
3024.4	54	1387.8	43	922.9	69
2954.0	4	1377.2	37	917.1	70
2924.1	1	1359.8	25	902.7	83
2869.1	10	1323.2	6	887.3	74
2854.6	5	1302.9	36	878.6	73
2768.8	71	1294.2	47	866.0	23
2725.4	72	1280.7	27	808.2	35
2706.1	71	1261.4	18	800.5	42
2641.5	73	1235.4	30	780.2	53
2415.8	72	1213.2	43	773.5	53
1996.3	76	1196.8	11	759.0	70
1835.3	79	1169.8	38	731.0	67
1724.4	80	1154.4	20	725.2	72
1684.8	63	1135.1	31	698.2	76
1657.8	10	1112.9	53	668.3	23
1630.8	9	1099.4	39	650.0	62
1602.8	34	1077.2	51	626.9	61
1570.1	11	1065.7	52	605.6	57
1556.6	4	1058.0	38		
1498.7	19	1037.7	37		

<69> 다형체 형태 2는 바람직하게는 천천히 냉각되는(예: 0.6°C/분), 보다 바람직하게는 긴 숙성 시간(예: 48시간)을 사용하는 극성 용매중에서 80°C 내지 5°C로 냉각함으로써 제조될 수 있다. 다형체 형태 2(피크 표)의 적외선 스펙트럼(600cm⁻¹ 내지 4000cm⁻¹)을 하기 표 4에 나타내고, PXRD 양식을 도 2에 나타낸다. DSC 및 TGA에 의한 분석은 이 형태가 224°C의 피크 용융점으로 용융되고, 221°C의 용융점에서 용융이 시작된다는 것을 나타낸다.

표 4

형태 2, 적외선 피크

λ (cm ⁻¹)	투과율 (%)	λ (cm ⁻¹)	투과율 (%)	λ (cm ⁻¹)	투과율 (%)
3313.7	34	1445.6	16	1021.3	63
3171.0	41	1428.3	40	979.8	54
3119.9	48	1412.9	52	955.7	79
3053.3	51	1386.8	43	935.5	72
3023.4	51	1377.2	40	925.8	71
2954.9	11	1359.8	32	921.0	70
2925.0	5	1322.2	14	913.3	65
2869.1	18	1302.9	39	902.7	80
2854.6	13	1294.2	46	887.3	72
2806.4	62	1278.8	33	877.6	71
2704.2	68	1260.5	24	865.1	28
2641.5	69	1234.4	35	813.0	43
2416.8	69	1213.2	45	807.2	43
1835.3	78	1196.8	20	780.2	55
1824.7	80	1168.9	40	773.5	55
1685.8	62	1157.3	31	749.3	70
1657.8	20	1135.1	34	731.0	64
1630.8	18	1112.0	51	724.3	68
1574.9	21	1098.5	40	698.2	74
1556.6	11	1095.6	41	668.3	31
1497.7	25	1077.2	48	651.0	62
1480.4	15	1065.7	51	629.6	63
1464.0	19	1058.0	40	606.6	62
1454.3	16	1037.7	39		

<71>

<72>

다형체 형태 1 및 2의 혼합물이 에탄올 및 THF/물 용매중에서 제조될 수 있다. 다형체 형태 3은 물중에서 80℃ 내지 5℃로 냉각함으로써 제조될 수 있다. 혼합물중에서 생성되는 다형체 형태 3 절차를 2 또는 5회 시도한다. 도 3a는 전형적인 PXRD 양식을 도시하고, 도 3b는 측정된 순수한 다형체 형태 3 양식을 나타내기 위한 감기지 않은 양식을 도시한다. 다형체 형태 3은 수화물일 수도 있으나, 이는 확실치 않다.

<73>

다형체 형태 4는 4-메틸 모폴린일 또는 트라이에틸아민중에서 80℃ 내지 5℃로 냉각함으로써 제조될 수 있다.

<74>

다형체 형태 5는 극성 용매, 바람직하게는 극성 용매에서, 바람직하게는 신속한 냉각 속도(예: 300℃/분) 및 짧은 숙성 시간(예: 1시간)에서 냉각함으로써 제조될 수 있다. 다형체 형태 6은 에스터, 케톤, 알콜, 알칸 및 아민을 포함하는 다양한 용매중에서 바람직하게는, 신속한 냉각 속도(예: 300℃/분) 및 짧은 숙성 시간(예: 1시간)을 사용하여 80℃ 내지 5℃로 냉각함으로써 제조될 수 있다. 혼합물중에 생성된 다형체 형태 6을 제조하기 위해 2 또는 5회 시도하였다. 도 6a는 전형적인 PXRD 양식을 도시하고, 도 6b는 측정된 순수한 다형체 형태 6 양식을 나타내는 감기지 않은 양식을 도시한다.

<75>

다형체 형태 7은 프로판-1,2-다이올중에서 80℃ 내지 5℃로 냉각함으로써 제조될 수 있다. 다형체 형태 7은 용매 화합물일 수도 있으나, 이는 확실치 않다.

<76>

다형체 형태 3 내지 7은 안정하지 않고, 다형체 형태 2로 시간에 걸쳐 전환된다.

<77>

본 발명의 약학 조성물은 예를 들어, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 유지된 방출 제형, 용액, 현탁액과 같은 경구 투여, 무균 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 비경구 주사, 연고 또는 크림과 같은 국소 투여, 좌약과 같은 직장 투여에 적합한 형태일 수도 있다. 약학 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단일 투여량 형태일 수도 있다. 약학 조성물은 본 발명에 따른 통상적인 약학 담체 또는 부형체 및 화합물을 활성 성분으로서 포함한다. 추가로, 이는 기타 약용제 또는 약제, 담체 및 보조제 등을 포함할 수도 있다.

- <78> 대표적인 비경구 투여 형태로는 무균 수성 용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글라이콜 또는 텍스트로스 용액중에 서 활성 화합물의 용액 또는 현탁액이 포함된다. 그러한 투여량 형태는 필요에 따라 적합하게 완충될 수 있다.
- <79> 적합한 약학 담체로는 비활성 희석제 또는 충전제, 물 및 다양한 유기 용매가 포함된다. 약학 조성물은 필요에 따라 추가 성분, 예컨대 향료, 결합제 및 부형제 등을 함유할 수도 있다. 그러므로, 다양한 부형제, 예컨대 시 트르산을 함유하는 경구 투여용 정제는 다양한 봉해제, 예컨대 전분, 알긴산 및 특정 착물 실리케이트, 및 결합 제, 예컨대 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수도 있다. 추가로, 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아 레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석은 종종 정제 목적에 유용하다. 또한, 유사한 유형의 고체 조성물은 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에 사용될 수도 있다. 이를 위한 바람직한 물질로는 락토스 또는 우유 당 및 고분자량 폴리에틸렌 글라이콜이 포함된다. 수성 현탁액 또는 엘릭시르가 경구 투여에 요구될 때, 활성 화합물 은 다양한 감미료 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 및 필요에 따라 에멀전화제 또는 현탁제, 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글라이콜, 글리세린 또는 그의 조합과 함께 조합될 수도 있다.
- <80> 본 발명의 약학 조성물을 제형화하는 바람직한 방법은 본원에 그 개시 전체가 참조로 혼입된 미국 가출원 제 60/421,133 호(2002년 9월 10일 출원됨)에 기술되어 있다.
- <81> 활성 성분의 특정량을 갖는 다양한 약학 조성물을 제조하는 방법은 공지되어 있거나, 당업자에게 명백하다. 예 를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition(1975)]을 참조한다.

실시예

- <82> 하기 제시된 실시예 및 제제는 본 발명의 특정 양태를 추가로 설명하고 예로든 것이다. 이는 어떤 방식으로든 하기 실시예의 범위로 본 발명의 범위를 제한하고자 함이 아님을 숙지한다.
- <83> 방법 및 물질
- <84> 시차 주사 열량계(DSC): 열 분석 5000 제어기를 갖는 TA 장치 모델 2920 시차 주사 열량계로 DSC를 측정하였다. 시료의 중량은 0.4 내지 2mg이었다. 시료를 크립프트(crimped)알루미늄 팬중에 두고, 10°C/분의 속도로 320°C 까지 가열하였다. 건조 질소를 퍼지(purge) 기체로서 사용하였다.
- <85> 분말 X-선 회절(PXRD): 도 1 및 2에 대한 PXRD 자료, 및 하기 실시예를 신태그(Scintag) X2 또는 X1 어드밴스 드 디프랙션 시스템(Advanced Diffraction System)중 하나를 사용하여 수집하였다. 구리 X-선 원천을 사용하는 상기 시스템을 45 kV 및 40 mA에서 유지하여 1.5406 Å (0.15406 nm)에서 CuK α 1 방출을 제공하고, 고체 상태 펠 티에(peltier)를 검출기로 냉각하였다. 튜브 발산 및 2 내지 4mm의 비산란 슬릿, 검출기 비산란기 및 0.5 내지 0.3mm 폭의 받아들이는 슬릿을 사용하는 빔 조리개를 조절하였다. 자료를 0.03° /포인트 및 1s/포인트 카운트 시간의 스캔 단계를 사용하는 2° 내지 40° 의 2θ로부터 정상적으로 수집하였다. 12mm 또는 9mm 알루미늄 트레 이를 갖는 신태그, 둥근 꼭대기 적재 스테인레스 철 시료 컵을 씻거나 석영 플레이트를 사용하여 시료를 함유하 였다. 필요에 따라, 시료를 회반죽으로 분쇄하고 분석 전에 막자로 분쇄하였다. 표 1 및 2의 강도 자료를 각 각의 포인트에서 시간당 대략의 백그라운드 카운트를 차감함으로써 백그라운드에 대해 대략적으로 정정하였다.
- <86> 도 3 내지 9의 PXRD 자료를 고-출력 PXRD 스크리닝 장치를 사용하여 수집하였다. 플레이트를 하이-스타(Hi-Star) 면적 검출기를 장착한 브루커(Bruker) GADDS 회절계상에 장착하였다. 3 내지 42° 의 2θ지역중에서 단색 형 CuK α 방사선을 사용하여 실온에서 자료를 수집하였다. 각각의 웰의 회절 양식을 2가지의 2θ범위(제 1 틀은 3 이상 21° 이하의 2θ; 제 2 틀은 19 이상 42° 이하의 2θ)에서 각각의 틀에 대한 75초의 노출로 수집하였다. PXRD 분석동안 사용된 담체 물질은 X-선에 투명하고 백그라운드에 오직 약간 기여하였다.
- <87> 열 분석기(Thermal Analyst) 5000 제어기를 갖는 TA 장치 모델 2950 하이-레스(Hi-Res) 분석기를 사용하여 TGA 를 측정하였다. 시료를 테어드(tared) 백금 벽걸이 팬상에 두고, 10°C/분의 속도로 165°C 이상으로 가열시켰다. 건조 질소를 퍼지 기체로서 사용하였다.
- <88> HPLC 상태는 개개의 실시예에 주어진다.
- <89> **실시예 1**
- <90> 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프 로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사마이드의 여러 염을 제조하고 흡습성을 분석하였다. 흡습성을 25°C에서

조절된 미세균형 대기를 사용하는 DMSG에 의해 측정하였다. 시료를 3% 단계에서 0 내지 90%의 상대 습도 상에서 분석하였고, 습도 프로파일은 36에서 0에서 90에서 0%으로이고, 이때 초기 값 36%는 대략적인(상세하게 측정된 것이 아님) 초기의 평형상태의 상대 습도를 반영한다. 각각의 단계는 다음 단계로 이동 전에 평형으로 되고, 평형은 1포인트/120초에서 5개의 연속되는 포인트에 대한 중량 변화가 0.001mg(0.01%) 또는 0.002(0.02%)인 것으로 평가된다. 80%의 상대 습도(RH)에서 수분 흡수율 염들을 비교하기 위해 선택하였다. 하기 표 5에 표시된 각각의 염에 대한 80%의 RH값, 및 표의 오른쪽 칼럼이 완전한 DMSG 스캔을 나타내는 상응하는 도면을 증빙한다:

표 5

염	80% RH에서 수분 흡수율(중량%)	도면 번호
HCl, 형태 1	3 내지 20	10A
HCl, 형태 2	1.2	10B
L-말레이트	12 내지 13	11
말리에이트	0.8	12
L-타르트레이트	9	13
토실레이트	7	14
만델레이트	5 내지 6	15
말로네이트	12	16

<91>

<92>

하이드로클로라이드 염에 대해, 초기 측정치는 물의 단계별 수득/손실이 명확한 흡수를 나타내고, 흡수 프로파일은 현저한 이력 현상(도 10a 참조)을 나타내었다. 이 염은 표 5에서 "형태 1"로 설계된 것이다. 최종 생성물(HCl "형태 2")은 PXRD(나타나지 않음)에 의해 평가된 바와 같은 출발 물질과 동일한 결정성 형태가 아니다. HCl 형태 2 염상에서 DSC 및 TGA 측정은 약 284°C의 용융점을 갖는 일수화물을 나타내었다. TGA는 3.8%의 중량 손실을 보였다. HCl 형태 2 염은 또한 DMSG에 의해 평가되었으나, 0에서 81에서 0%으로의 상대 습도 프로파일을 사용하였다(도 10b). 형태 2 염은 상대적으로 비흡습성이었고, 현저한 이력 현상을 나타내지 않았다.

<93>

L-말레이트 염은 조약한 결정도를 지녔다(PXRD가 나타나지 않음). 약 182°C에서 시료를 용융하였으나, 추가의 열 사건이 약 95°C에서 발생했다.

<94>

말리에이트 염을 사용하여 수집한 초기 자료를 생략하였다. 초기 말리에이트 염은 오직 적당한 결정도이고, 특별한 PXRD 양식을 나타내고, 약 181°C의 용융점을 갖는다. 이 물질은 흡습성이고, 80%의 상대 습도에서 약 9%의 습기를 흡수한다. 이 염은 다형체 형태 5 또는 다형체 형태 5와 기타 다형체 하나 이상과의 혼합물로 여겨지나, 확실치는 않았다. 양호한 결정도 및 다형체 형태 2를 특징으로 하는 제 2 말리에이트 염 시료를 후속적으로 시험하고, 이 다형체 형태 2로부터 생성된 것을 표 5에 나타내었다.

<95>

L-타르트레이트 염은 조약한 결정도를 지녔다(PXRD가 나타나지 않음). 약 191°C에서 시료를 용융시켰다.

<96>

토실레이트 염은 적당한 결정도를 지녔다(PXRD가 나타나지 않음). 약 190°C에서 시료를 용융시켰다. 약 2.5% 수분의 흡수가 약 65% 상대 습도에서 관찰되었고, 약 30% 상대 습도에서는 후속적인 손실이 관찰되었다. 중량 변화는 수분 1몰에 증가하였다.

<97>

만델레이트 염은 조약한 결정도를 지녔다(PXRD가 나타나지 않음). 약 224°C에서 시료를 용융시켰다.

<98>

말로네이트 염은 조약한 결정도를 지녔다(PXRD가 나타나지 않음). 약 133°C에서 시료를 탈용매화시키고(DSC) 약 261°C에서 용융시켰다. 약 15%의 용매 함량을 TGA에 의해 측정하였다.

<99>

실시예 2

<100>

다형체 형태 1, 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사마이드 말리에이트 염의 2개의 상이한 시료에 대해 화학 안정도를 평가하였다. 시료를 온도 및 습도-제어된 챔버중에서 25°C 및 60%의 상대 습도(표 7 및 9), 또는 40°C 및 75%의 상대 습도(표 8 및 10)에서 유지하였다. 다양한 시간 간격에서, 물질을 제거하고 말리에이트 반대이온 평가, 불순물, 수분 함량 및 거울상 이성질체 순도에 대해 시험하였다.

<101>

말리에이트 반대이온 평가를 이온 교환 크로마토그래피(IEC)에 의해 측정하였다. 전형적인 조건은 하기와 같

다:

이온성 크로마토그래프	전도성 검출기를 갖는 다이오넥스(Dionex) DX 600
분석 컬럼	이온성 AS14, 250×4.0 mm, 다이오넥스
가드(Guard) 컬럼	이온성 AS14, 100×4.0 mm, 다이오넥스
컬럼 온도	30℃
이동 상	3.5 mM 소듐 카보네이트 + 1 mM 소듐 하이드로젠 카보네이트
용리 방식	아이소크래틱(isocratic)
유동 속도	1.2ml/분
주사 부피	25 μ l

<102>

<103>

말리에이트 염의 적당량을 물중에 용해시키고(밀리(Milli) Q 등급) IEC로 분석하고, 시료를 눈금으로 비교하였다. 이들 조건하에, 말레산 때문에 피크가 약 11분의 보유 시간을 갖는다. 시료중의 말레산의 양은 하기 수학적 식 1에 따라 계산한다:

수학적 식 1

<104>

$$\% \text{ 분석} = (C_s/W) \times 100$$

<105>

상기 식에서,

<106>

C_s는 시료중의 말레산의 농도이고;

<107>

W는 수성 용액중의 이론적인 시료의 농도이다.

<108>

불순물 및 분해 생성물의 양을 다이오드 분석 검출기를 갖는 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) LC 200 시스템을 사용하는 HPLC에 의해 측정하였다. 분석 컬럼은 워터 엑스테라(Waters Xterra) RP18, 5 μ m, 250×4.6mm이었고, 가드 컬럼은 워터 엑스테라 RP18, 5 μ m, 20×3.9mm이었다. 이동 상 A는 90%의 0.05M 암모늄 아세테이트 완충액(pH 5.5)과 10% 아세토니트릴의 혼합물이었다. 이동 상 B는 10%의 0.05M 암모늄 아세테이트 완충액(pH 5.5)과 90% 아세토니트릴의 혼합물이었다. 용매 구배를 하기 표 6에 나타낸다:

표 6

시간(분)	% A	% B
0	80	20
15	80	20
40	50	50
41	20	80
46	20	80
47	80	20
60	80	20

<109>

<110>

유동 속도는 1ml/분, 주사 부피는 30 μ l, 실온 및 435nm 검출이었다. 이들 조건하에서, 말리에이트 염으로 인한 피크는 약 24분의 보유 시간을 가졌다. 불순물은 이들의 상대적인 보유 시간(RRT)을 특징으로 한다. 0.26의 RRT에서 불순물은 E 이성질체이었다. 다른 불순물은 특징적이지 않았다.

<111>

거울상 이성질체 순도를 키랄팩(Chiralpak) AD 분석 컬럼, 10 μ m, 30℃의 오븐 온도를 사용하는 250 ×4.6mm(다이셀 케미칼 인더스트리즈 리미티드(Daicel Chemical Industries, Ltd.)), 2-프로판올/헵탄/다이에틸아민(50/50/0.1)의 이동상, 아이소크래틱 용리 양식, 0.5ml/분의 유동 속도, 50 μ l의 주사 부피, 265nm의 검출 파장 길이, 2-프로판올/헵탄(50/50)의 용리 용매 및 0.3mg/ml의 시료 농축물을 사용하는 HPLC에 의해 측정하였다. 이들 조건하에서, S 이성질체는 약 15.5분의 보유 시간을 가졌고, R 이성질체는 약 22분의 보유 시간을 가졌다.

<112> USP 25, <921>, 방법 1c에 따라 수분 함량을 측정하였다.

<113> 결과를 하기 표 7 내지 10에 나타낸다:

표 7

시료 A, 25°C 및 60% 상대 습도

	초기	1 mo.	3 mo.	6 mo.	9 mo.	12 mo.
외관		U ^a	U ^a	U ^a	U ^a	U ^a
분석(% 유리 염기 당량)	98.7	97.5	98.4	98.4	98.4	98.2
불순물(%)						
RRT 0.26	0.09	0.28	0.05	0.07	0.15	0.06
RRT 0.51	0.40	0.41	0.40	0.42	0.36	0.33
RRT 0.71	0.05	0.06	nd ^b	nd ^b	nd ^b	nd ^b
RRT 1.53	0.10	0.11	0.12	0.12	0.12	0.13
RRT 1.74	0.09	0.10	0.09	0.09	0.07	0.07
RRT 1.84	0.10	0.13	0.12	0.12	0.10	0.11
총 불순물(%)	0.83	1.09	0.78	0.82	0.77	0.70
거울상 이성질체 순도(%)	> 99.9	> 99.9	> 99.9	> 99.9	> 99.9	> 99.9
수분 함량(%)	0.55	0.53	0.68	0.46	0.42	0.74
^a 변화 없음 ^b 검출되지 않음						

<114>

표 8

시료 A, 40°C 및 75% 상대 습도

	초기	1 mo.	3 mo.	6 mo.
외관		U ^a	U ^a	U ^a
분석(% 유리 염기 당량)	98.7	97.9	98.5	98.0
불순물(%)				
RRT 0.26	0.09	0.29	0.05	0.07
RRT 0.51	0.40	0.39	0.40	0.40
RRT 0.71	0.05	nd ^b	nd ^b	nd ^b
RRT 1.53	0.10	0.11	0.14	0.15
RRT 1.74	0.09	0.08	0.08	0.07
RRT 1.84	0.10	0.13	0.12	0.12
총 불순물(%)	0.83	1.00	0.80	0.81
거울상 이성질체 순도(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
수분 함량(%)	0.55	0.57	0.69	0.42
^a 변화 없음 ^b 검출되지 않음				

<115>

표 9

시료 B, 25℃ 및 60% 상대 습도

	초기	1 mo.	3 mo.	6 mo.
외관		U ^a	U ^a	U ^a
분석(% 유리 염기 당량)	97.8	98.2	98.2	97.7
불순물(%)				
RRT 0.26	0.21	0.06	0.18	0.05
RRT 0.51	0.68	0.62	0.61	0.56
RRT 0.71	0.07	0.09	0.09	0.05
RRT 1.53	0.11	0.09	0.08	0.08
RRT 1.74	0.07	0.06	0.05	0.06
RRT 1.84	0.10	0.08	0.09	0.09
총 불순물(%)	1.24	1.00	1.10	0.90
거울상 이성질체 순도(%)	> 99.9	nm ^b	nm ^b	nm ^b
수분 함량(%)	0.45	0.50	0.54	0.47
^a 변화 없음				
^b 측정되지 않음				

표 10

시료 B, 40℃ 및 75% 상대 습도

	초기	1 mo.	3 mo.	6 mo.
외관		U ^a	U ^a	U ^a
분석(% 유리 염기 당량)	97.8	98.2	97.2	97.5
불순물(%)				
RRT 0.26	0.21	0.13	0.18	0.05
RRT 0.51	0.68	0.61	0.58	0.54
RRT 0.71	0.07	0.08	0.08	nd ^b
RRT 1.53	0.11	0.10	0.09	0.10
RRT 1.74	0.07	0.06	0.05	0.05
RRT 1.84	0.10	0.08	0.09	0.09
총 불순물(%)	1.24	1.06	1.06	0.83
거울상 이성질체 순도(%)	> 99.95	nm ^c	nm ^c	> 99.9
수분 함량(%)	0.45	0.49	0.49	0.47
^a 변화 없음				
^b 검출 되지 않음				
^c 측정되지 않음				

실시예 3

결정성 형태 안정도를 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드 말리에이트 염, 다형체 형태 1, 다형체 형태 2, 및 다형체 형태 1과 2의 혼합물의 시료에 대해 평가하였다. 각 경우에서, 물질의 시료를 40℃ 및 75%의 상대습도에서 제어된 온도 및 습도 안정적 챔버에 두었다. 시료를 시험 기간동안 여러번 흡수시키고, PXRD 양식에서의 양적인 변화를 분석하였다. 형태 1에 대해선, 시험 기간이 163일이었고, PXRD 양식에서 결정성 형태 변화가 관찰되지 않았다. 형태 2에 대해선, 시험 기간이 134일이었고, PXRD 양식에서 결정성 형태 변화가 관찰되지 않았다. 혼합된 형태 1/형태 2에 대해선, 시험 기간이 6주였고, PXRD 양식에서 결정성 형태 변화가 관찰되지 않았다.

실시예 4

5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드 말리에이트 염, 다형체 형태 1의 시료상에서 6주간의 안정도 연구

구를 수행하였다. 5°C, 25°C/60% 상대 습도 및 40°C/75% 상대 습도의 3가지 안정도 시험 조건에서 근접 유리병에서 화합물을 6주동안 노출시켰고, HPLC 장치가 아길런트(Agilent) 1100 시리즈인 점을 제외하고는 실시예 2에서 기술된 바와 같이 화학적 및 거울상 이성질체 안정도에 대해 분석하였다. HPLC 결과를 하기 표 11에 나타내었다:

표 11

상태	회수율(%)	총 불순물(%)
5°C ± 3°C	98.00	1.67
25°C ± 2°C, 60% RH ^a	97.52	1.85
40°C ± 2°C, 76% RH ^a	97.63	1.86

^a 상대 습도

<122>

<123>

회수율을 HPLC 운행을 통한 참조 표준으로부터 수득된 평균 반응 요소를 기초로 하여 계산하였고, E 이성질체는 불순물이 아닌 화합물로서 고려된다. 이 경우에 화합물은 일반적으로 바람직한 Z-이성질체로 역으로 될 수 있는 E-Z 이성화를 나타낸다. 이성화는 종종 시료 제제 및 분석의 인공물이다. 열무게 측정분석(TGA)은 회수율 계산에서 고려되지 않은 최소의 수분함량을 나타낸다. 표에 나타난 값은 수회의 주사의 평균치이다.

<124>

열역학 안정도 및 잔류 용매 함량을 결정하기 위해, 동일한 시료를 DSC 및 TGA 분석하였다. 결과를 하기 표 12에 나타낸다:

표 12

시료	조건	TGA		DSC	
		중량 손실(%), 25°C 내지 5°C	중량 손실(%), 25°C 내지 275°C	피크 1 (°C)	엔탈피 (J/g)
말리에이트 염	5°C	1.44	23.15	206.5	224.0
말리에이트 염	25°C/60% RH ^a	1.36	24.36	209.1	253.7
말리에이트 염	40°C/75% RH ^a	1.66	20.61	208.3	243.3

^a상대 습도

<125>

<126>

5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사아마이드 말리에이트 염은 조사된 모든 안정도 조건하에서 안정하였다. 6주 안정도 시료의 분석은 1.67 내지 1.85%의 총 불순물 함량을 갖는 97.1 내지 98.5%이었다. 분석 및 불순물 프로파일은 연구된 모든 조건하에서 초기 프로파일과 비교하여 현저하게 변화하지 않았다. 말레산에 대한 HPLC 정량 분석은 1:1의 염기:산(자료가 나타나지 않음)에 대한 유리 염기의 화학량론적 비로 일정하였다. 또한, 임의의 시료중에 관찰되는 키랄 변형은 없었다. 또한, 거울상 이성질체의 안정도를 80°C에서 2주동안 보존된 시료중에서 확인하였고, R 이성질체 양의 증가는 관찰되지 않았다.

<127>

6주 시료의 DSC 분석은 207 내지 208°C에서 급격한 흡열 용융/분해 단일 피크를 나타내었다. TGA 분석은 25 내지 125°C에서 광물 중량 손실(2% 미만)을 나타내었다. 현저한 중량 손실(약 21 내지 23%)은 207°C에서 일어났고, 218°C에서 상응하는 흡열 피크를 DSC에 의해 관찰하였다.

<128>

4°C/75% RH에서 유지된 6주 시료의 PXRD 분석은 대조군 시료와 비교하여 결정성 변화가 없는 것으로 나타났다.

<129>

실시예 5

<130>

잠복시 종(생체 내 및 생체 외)내 및 인간 간세포 및 마이크로솜에서, 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복사아마이드 대사작용은 간세포 사이토크롬 P450에 의해 매개되는 산화 경로를 통해 우선적으로 진행된다. 대사작용의 중요 부위는 모폴린일 기이다. 생체 내에서 3가지 대사산물이 시노몰거스(Cynomolgus) 원숭이에 단일 경구 투여(100mg/kg)에 따라 증명되었다(도 8). 또한, 원숭이 모 혈장에 대해 16% 미만으로 상대적으로 과량으로 검출되는 이들 3가지 대사산물은 인간 마이크로솜 및 간세포에서 관찰되는 주 생성물이다. 상대적인 과량은 (AUC₀₋₁₂ 대사산물/AUC₀₋₁₂ 모)×100을 기초로 하고, 440nM에서 특징적인 인돌 자외선 흡수로부터 측정된 5-[(Z)-(5-플루

오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 단일 투여량(100mg/kg)에 따른 원숭이 혈장으로부터 측정하였다. N,0-탈알킬화 대사산물은 핵자기 공명(NMR)을 통해 확인되어 왔다. 대사산물은 생화학물질이나, 이는 세포에 들어가는 적절한 침투성의 부재를 나타내는 세포성 활성이 없다. 모폴린일 락탐 대사산물은 산화-탈수소화의 생성물이고, NMR을 통해 확인되어 왔다. 모폴린일 반-동물성 대사산물은 이미늄-이온 트랩핑 실험을 통해 증명된 불안정한 대사산물이다. 또한, 대사산물은 단일 12.5mg 투여량에 따른 인간의 소변에서 검출되고, 이들 대사산물은 도 9에 도시된다. 상대적인 과량은 428nm에서 자외선 반응에 의해 측정하였다.

<131> 본 발명은 상세한 바람직한 양태를 참조로 하여 설명되나, 당업자는 본 발명의 실험 및 실시를 통한 다양화 및 변형이 가능함을 숙지하여야 한다. 그러므로, 본 발명은 상기 설명에 의해 한정되지 않으며, 첨부된 청구의 범위 및 그의 등가에 의해 정의된다.

도면의 간단한 설명

<132> 도 1은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 분말 X-선 회절 양식, 다형체 형태 1을 도시한다.

<133> 도 2는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 분말 X-선 회절 양식, 다형체 형태 2를 도시한다.

<134> 도 3a는 다형체 혼합물중에 다형체 형태 3을 포함하는, 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 분말 X-선 회절 양식을 도시한다.

<135> 도 3b는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 감기지 않은 분말 X-선 회절 양식, 다형체 형태 3을 도시한다.

<136> 도 4는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 분말 X-선 회절 양식, 다형체 형태 4를 도시한다.

<137> 도 5는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 분말 X-선 회절 양식, 다형체 형태 5를 도시한다.

<138> 도 6a는 다형체 혼합물중에 다형체 형태 6을 포함하는, 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 분말 X-선 회절 양식을 도시한다.

<139> 도 6b는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 감기지 않은 분말 X-선 회절 양식, 다형체 형태 6을 도시한다.

<140> 도 7은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염의 분말 X-선 회절 양식, 다형체 형태 7을 도시한다.

<141> 도 8은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 구조식을 도시하고, 원숭이 혈장중에서 상대적으로 과량인 3개의 대사산물을 도시한다.

<142> 도 9는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 구조식을 도시하고, 인간 소변중에서 상대적으로 과량인 여러 개의 대사산물을 도시한다.

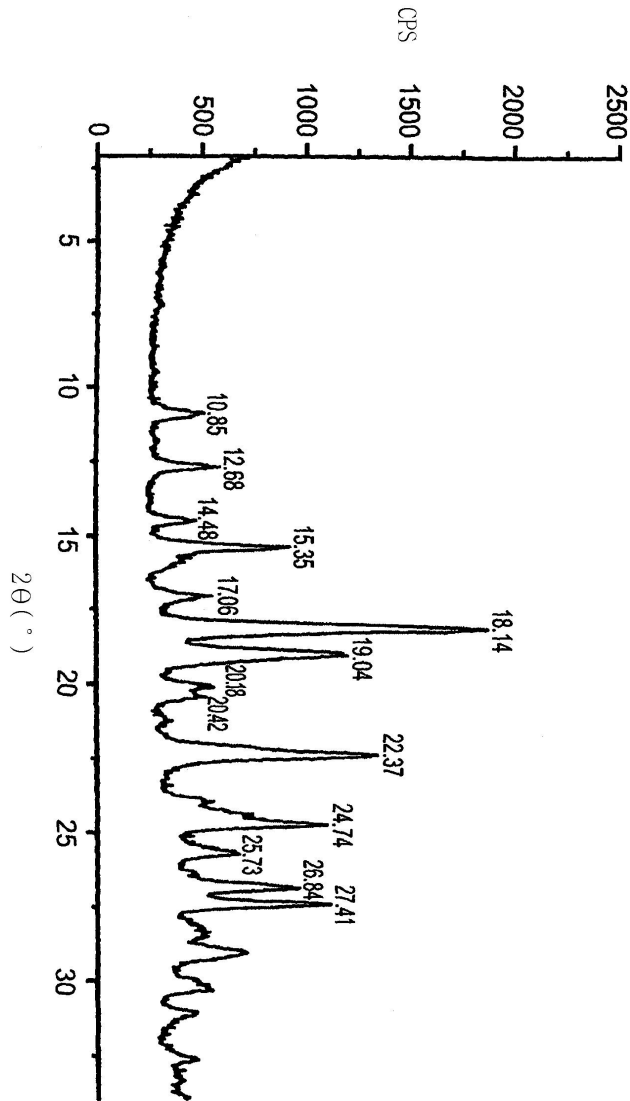
<143> 도 10a는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴

린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 제 1 하이드로클로라이드 염에 대한 동적인 습기 수착 중량측정(dynamic moisture sorption gravimetry, DMSG) 스캔을 도시한다.

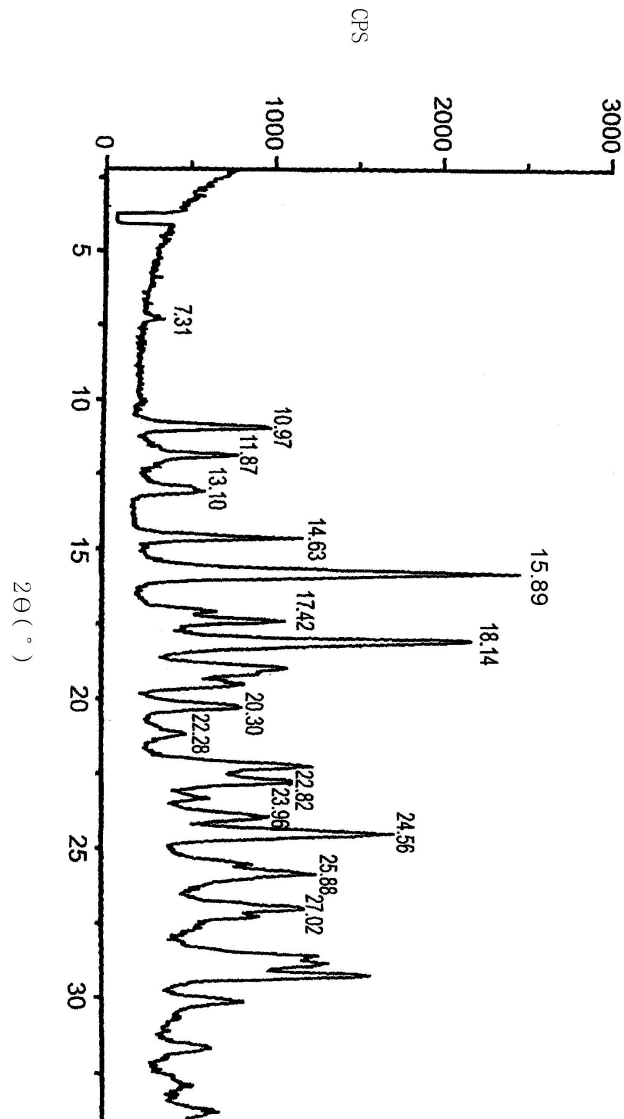
- <144> 도 10b는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 제 2 하이드로클로라이드 염에 대한 동적인 습기 수착 중량측정(DMSG) 스캔을 도시한다.
- <145> 도 11은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 L-말레이트 염에 대한 동적인 습기 수착 중량측정(DMSG) 스캔을 도시한다.
- <146> 도 12는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말리에이트 염에 대한 동적인 습기 수착 중량측정(DMSG) 스캔을 도시한다.
- <147> 도 13은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 L-타르트레이트 염에 대한 동적인 습기 수착 중량측정(DMSG) 스캔을 도시한다.
- <148> 도 14는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 토실레이트 염에 대한 동적인 습기 수착 중량측정(DMSG) 스캔을 도시한다.
- <149> 도 15는 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 만델레이트 염에 대한 동적인 습기 수착 중량측정(DMSG) 스캔을 도시한다.
- <150> 도 16은 5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-N-[(2S)-2-하이드록시-3-모폴린-4-일프로필]-2,4-다이메틸-1H-피롤-3-카복스아마이드의 말로네이트 염에 대한 동적인 습기 수착 중량측정(DMSG) 스캔을 도시한다.

도면

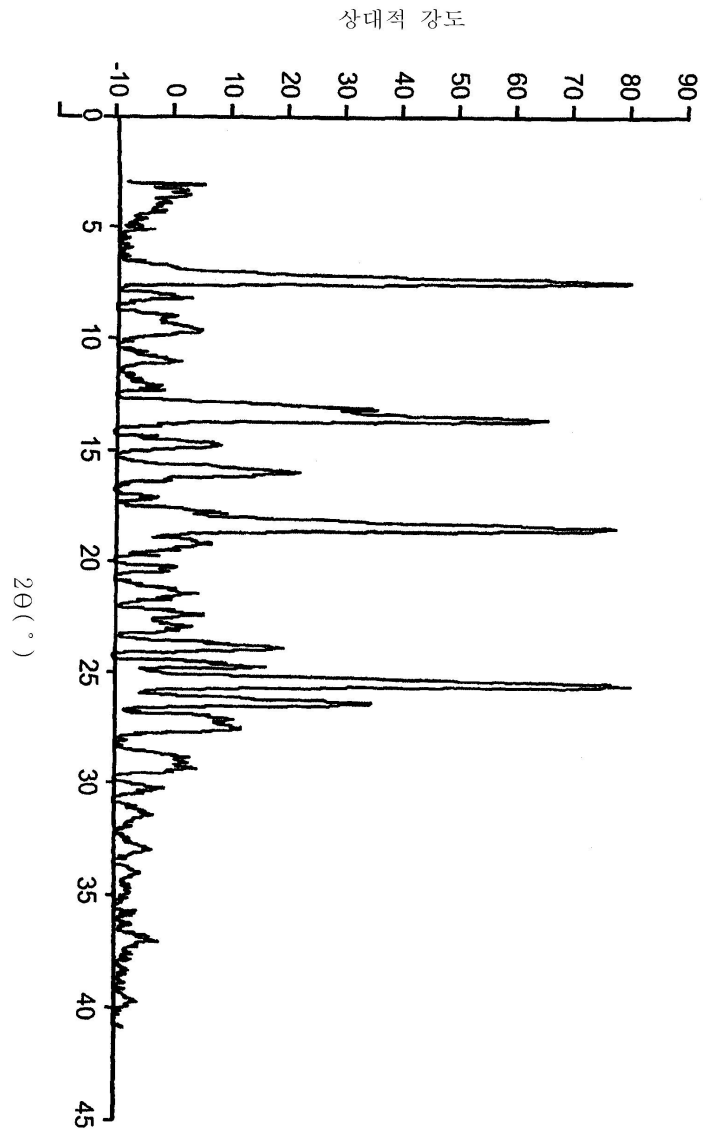
도면1



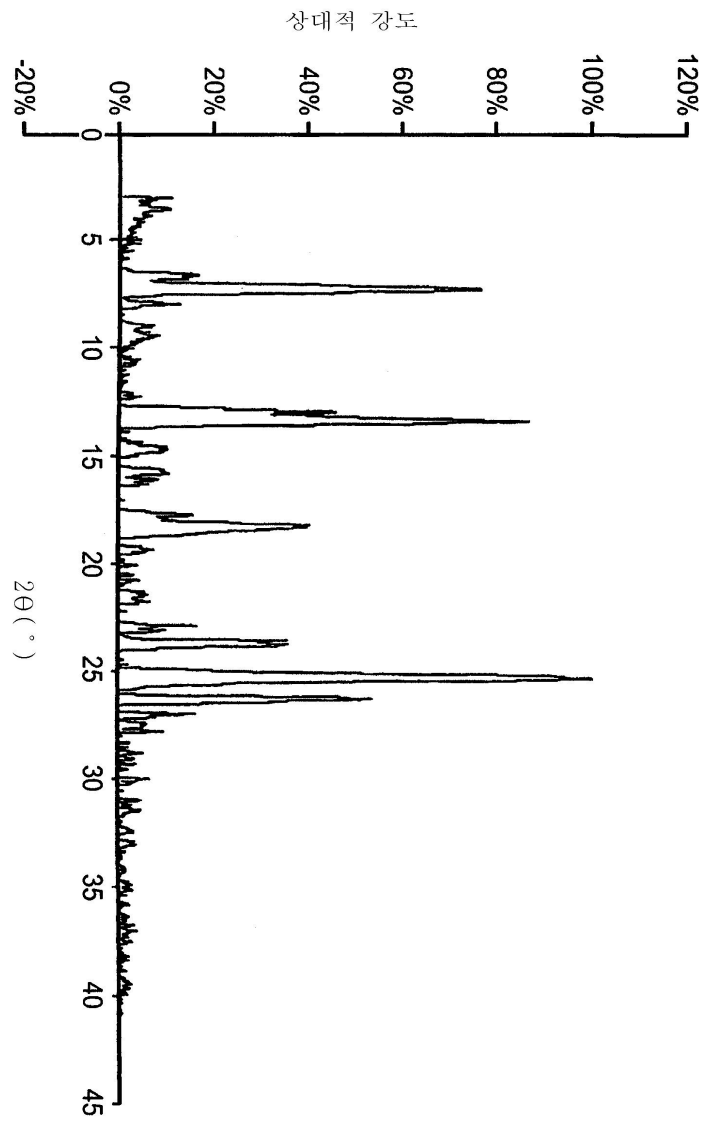
도면2



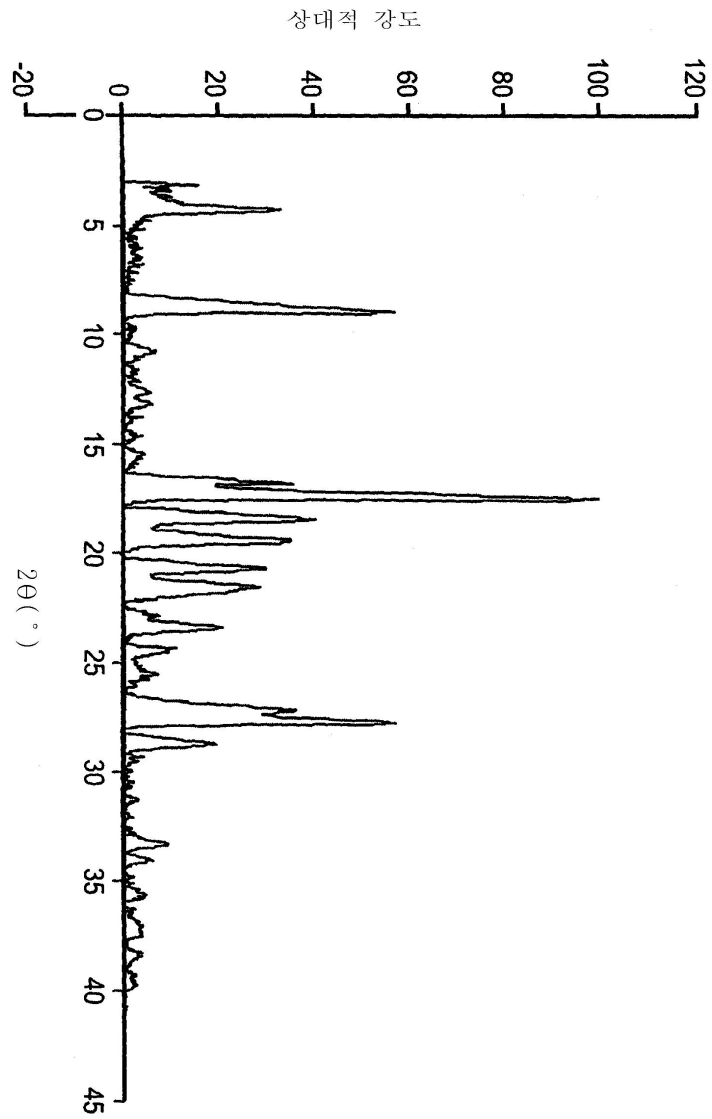
도면3a



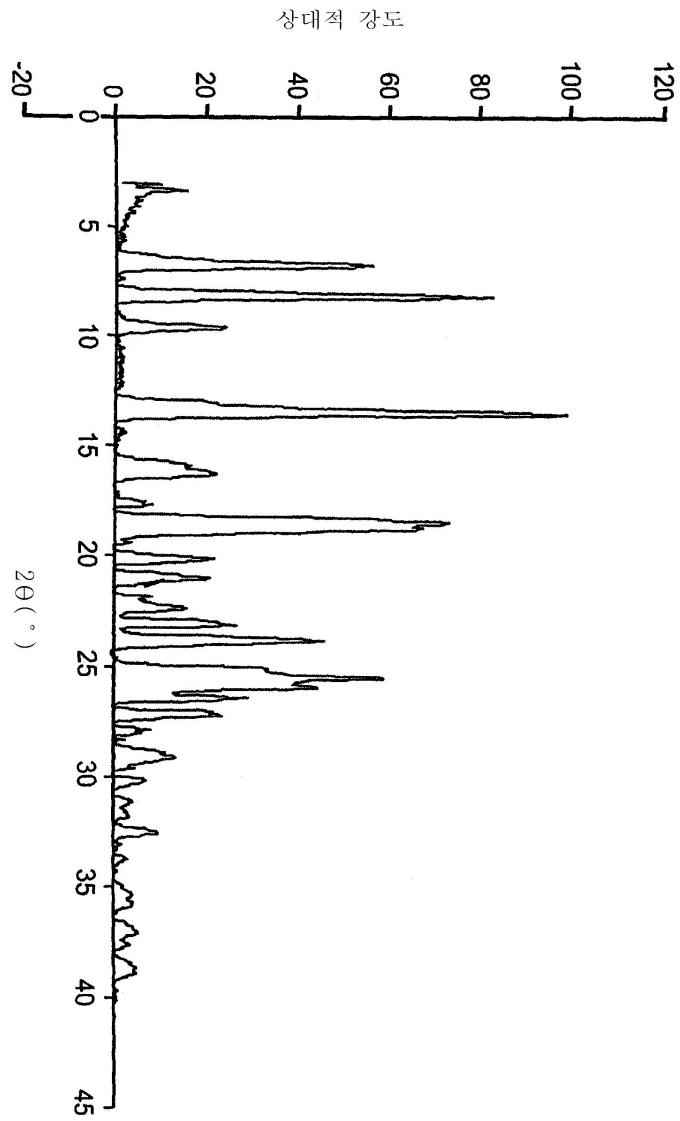
도면3b



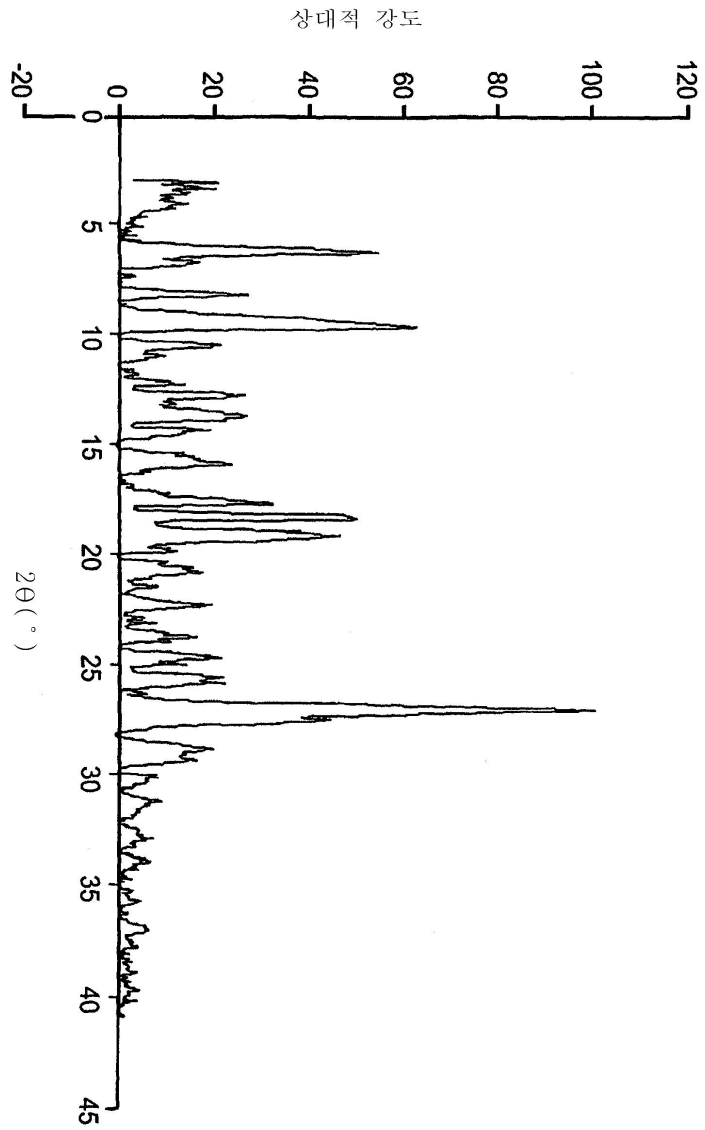
도면4



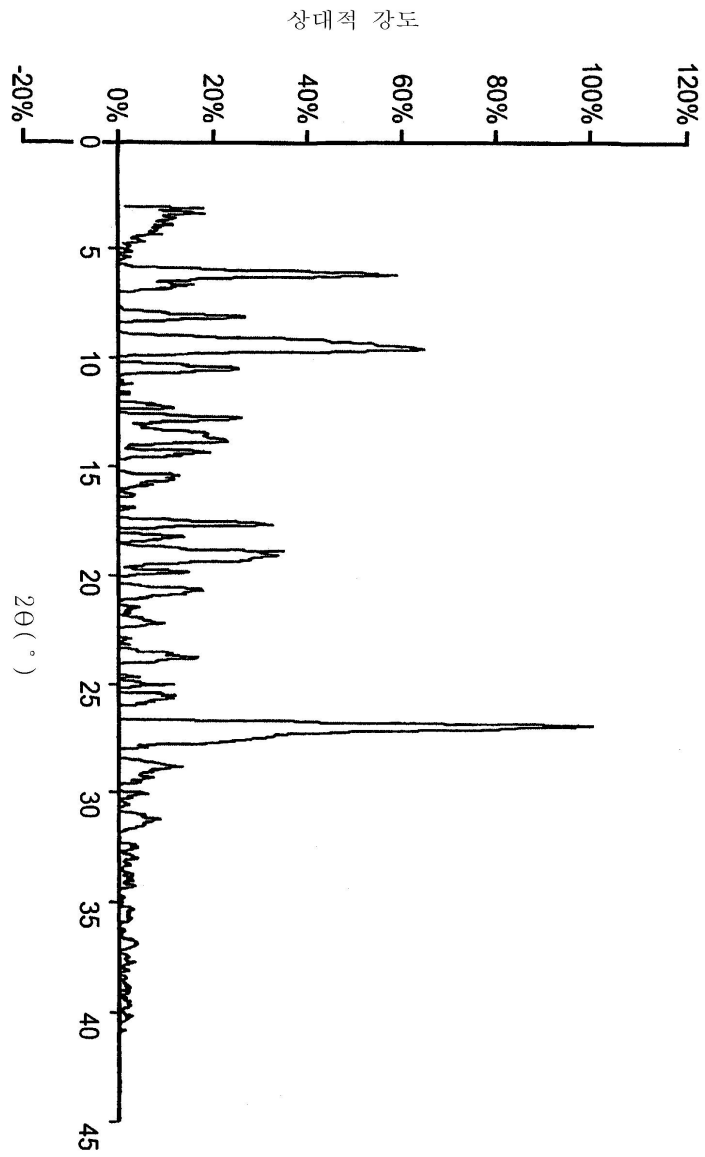
도면5



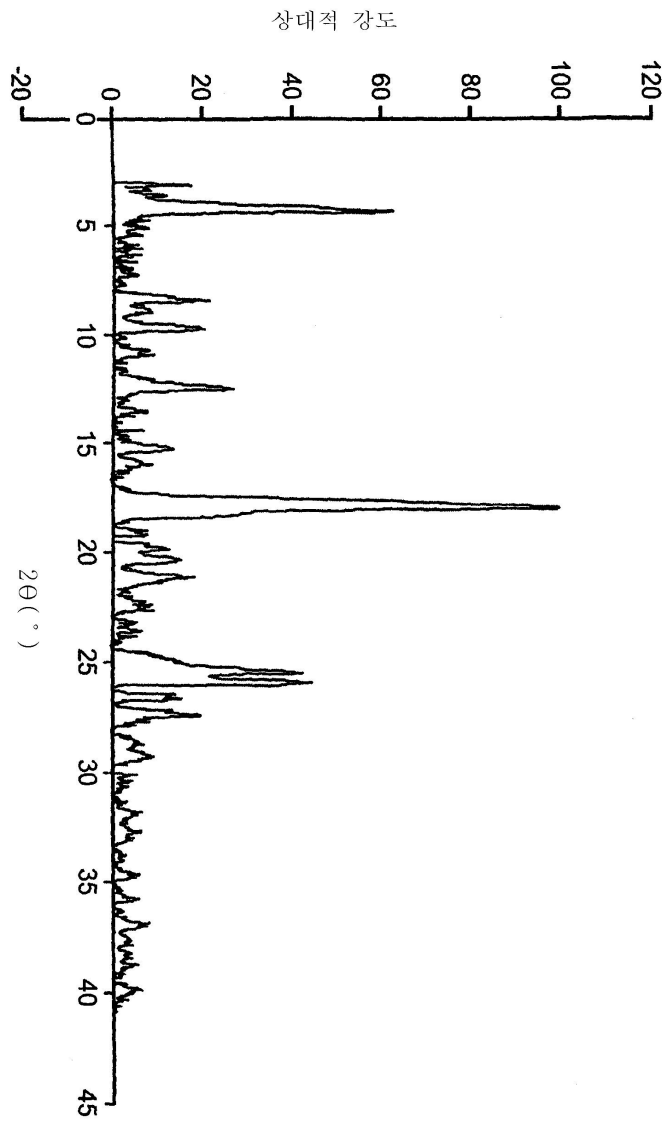
도면6a



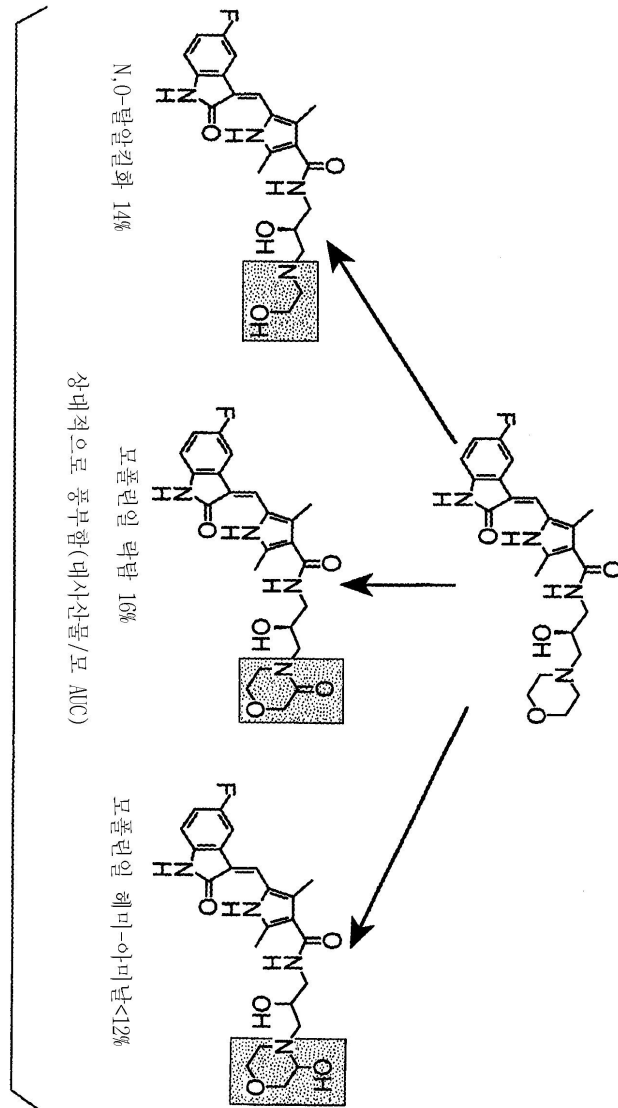
도면6b



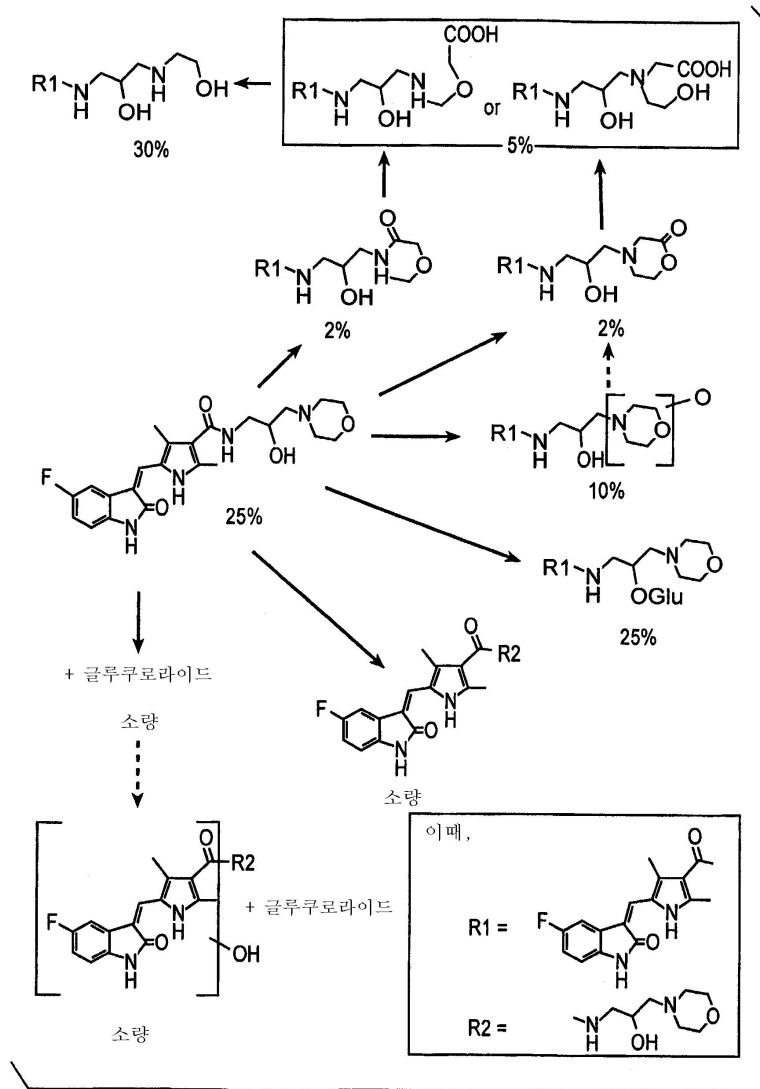
도면7



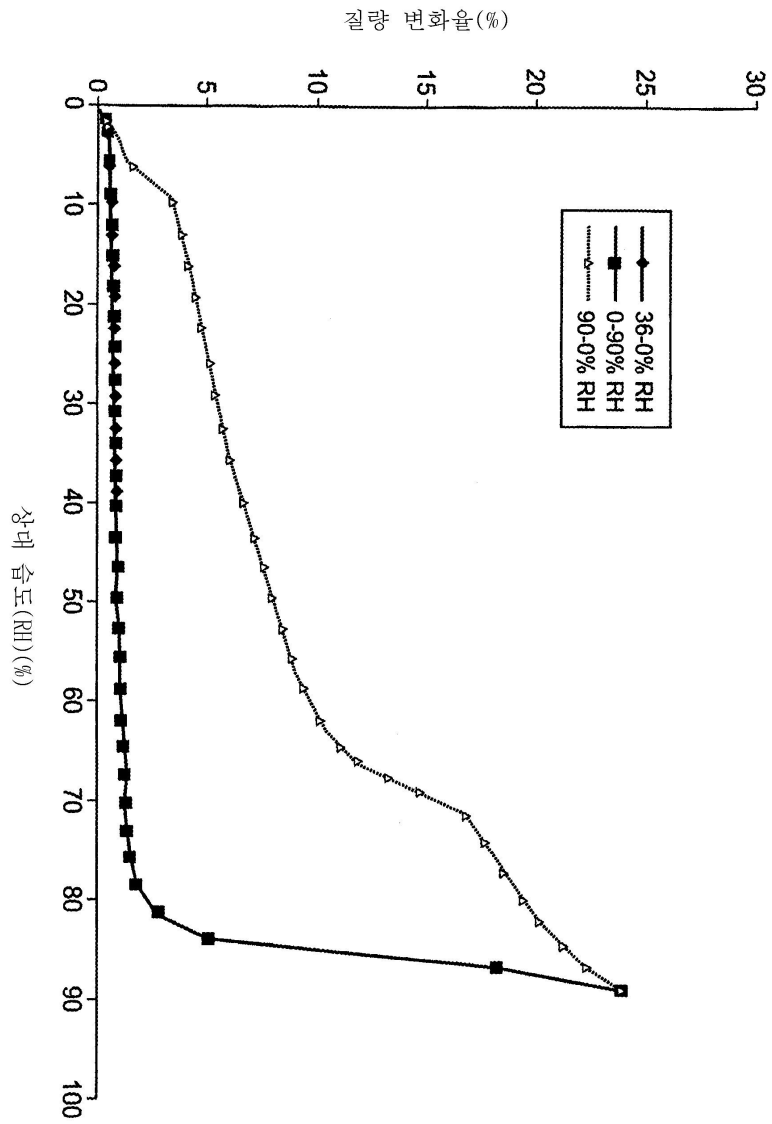
도면8



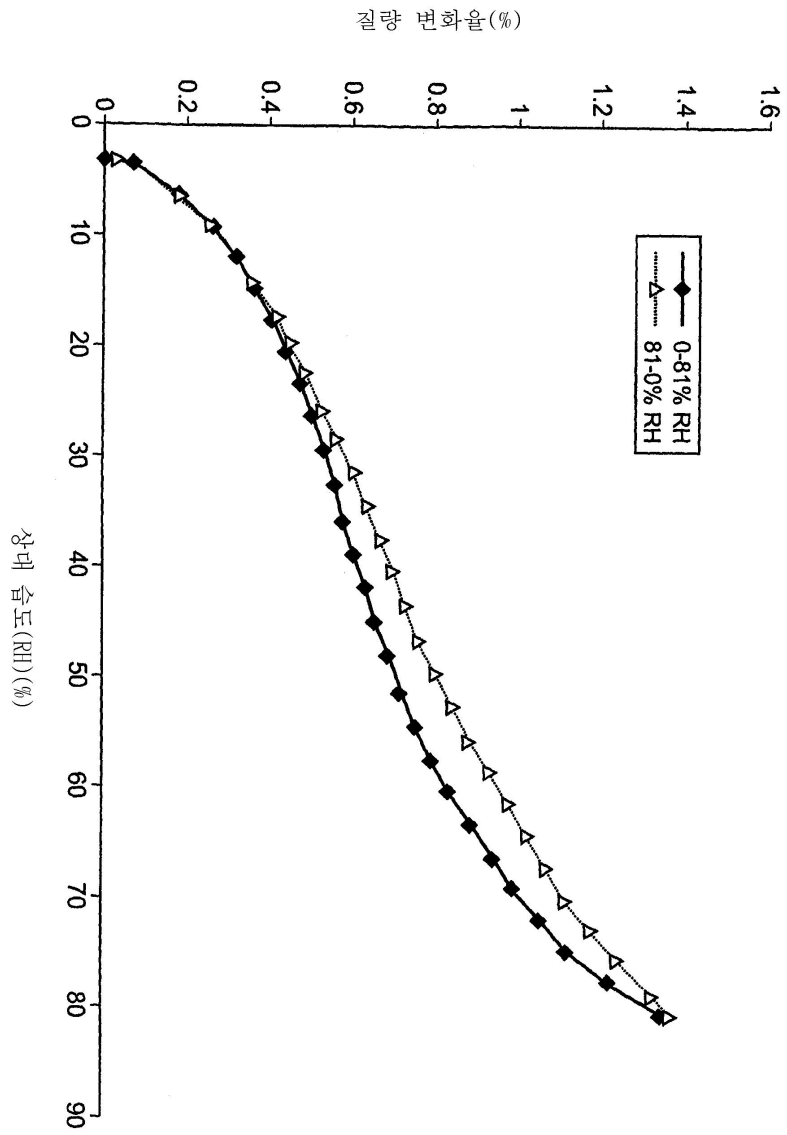
도면9



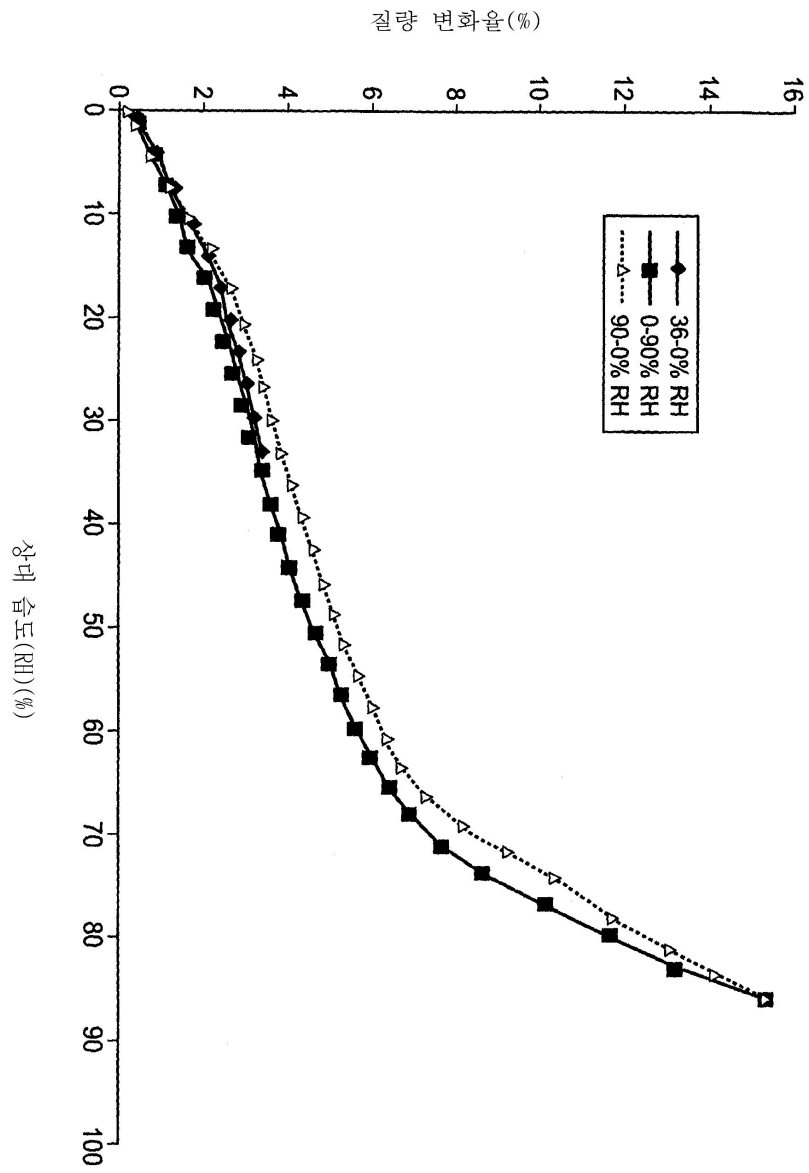
도면10a



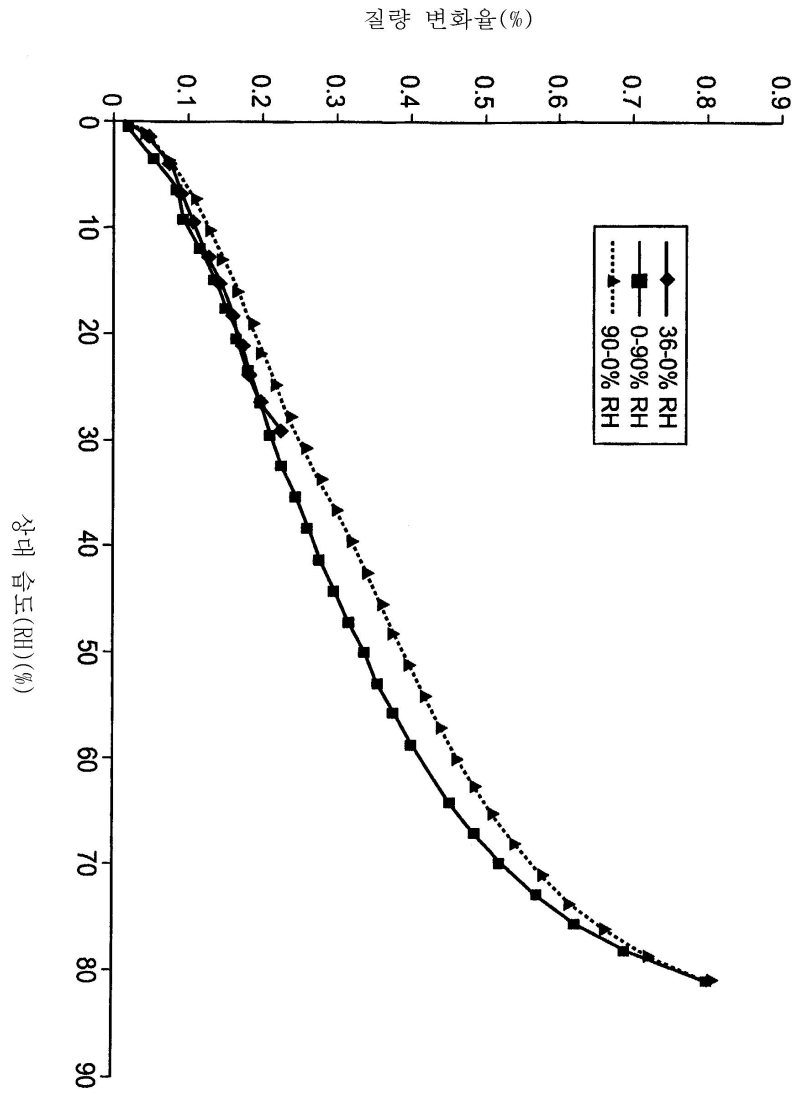
도면10b



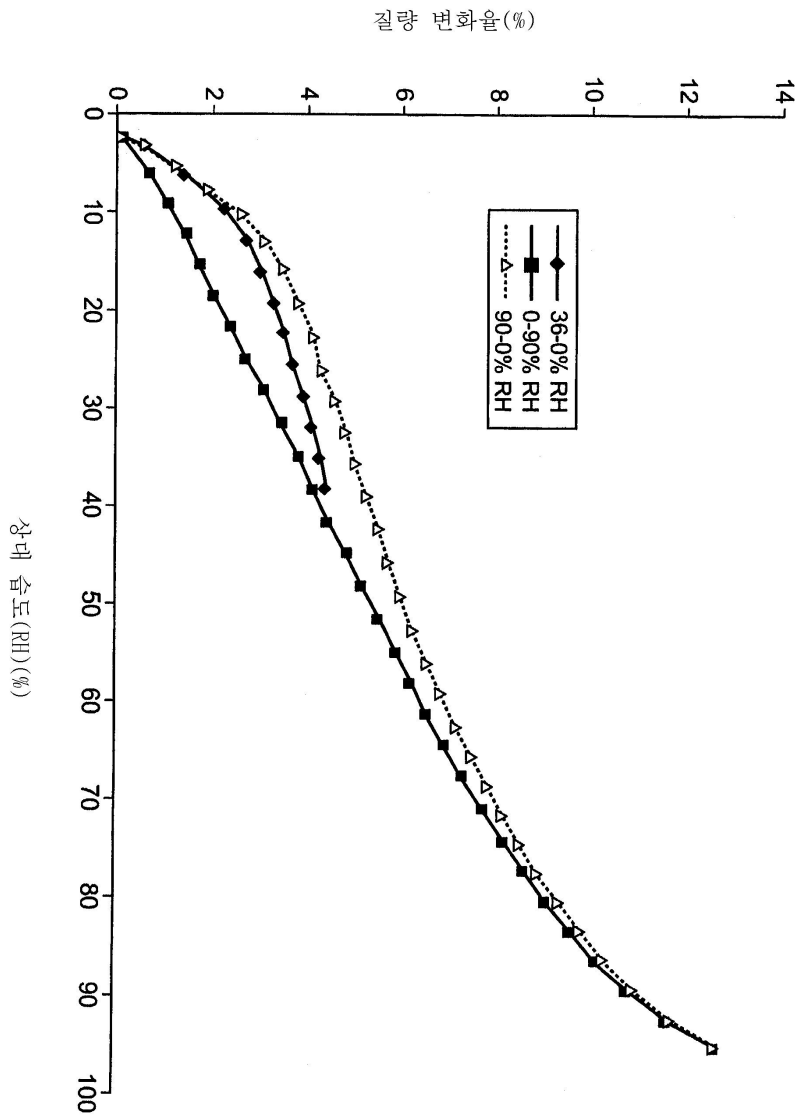
도면11



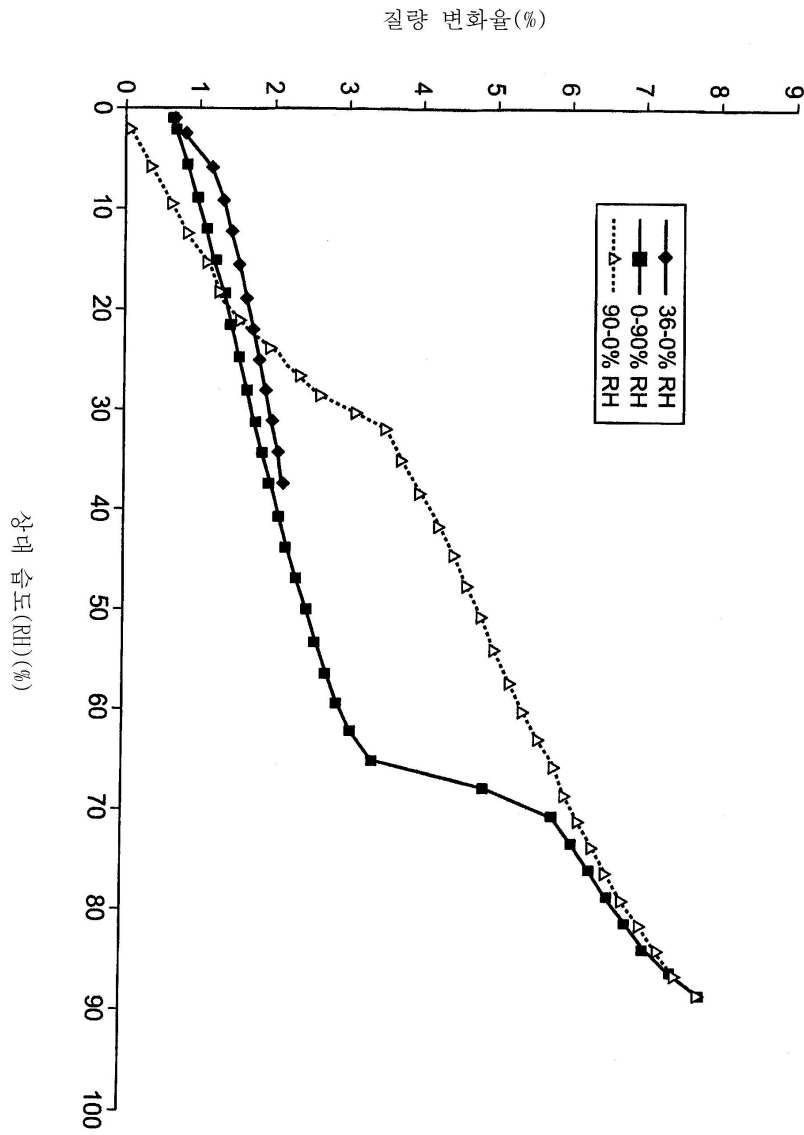
도면12



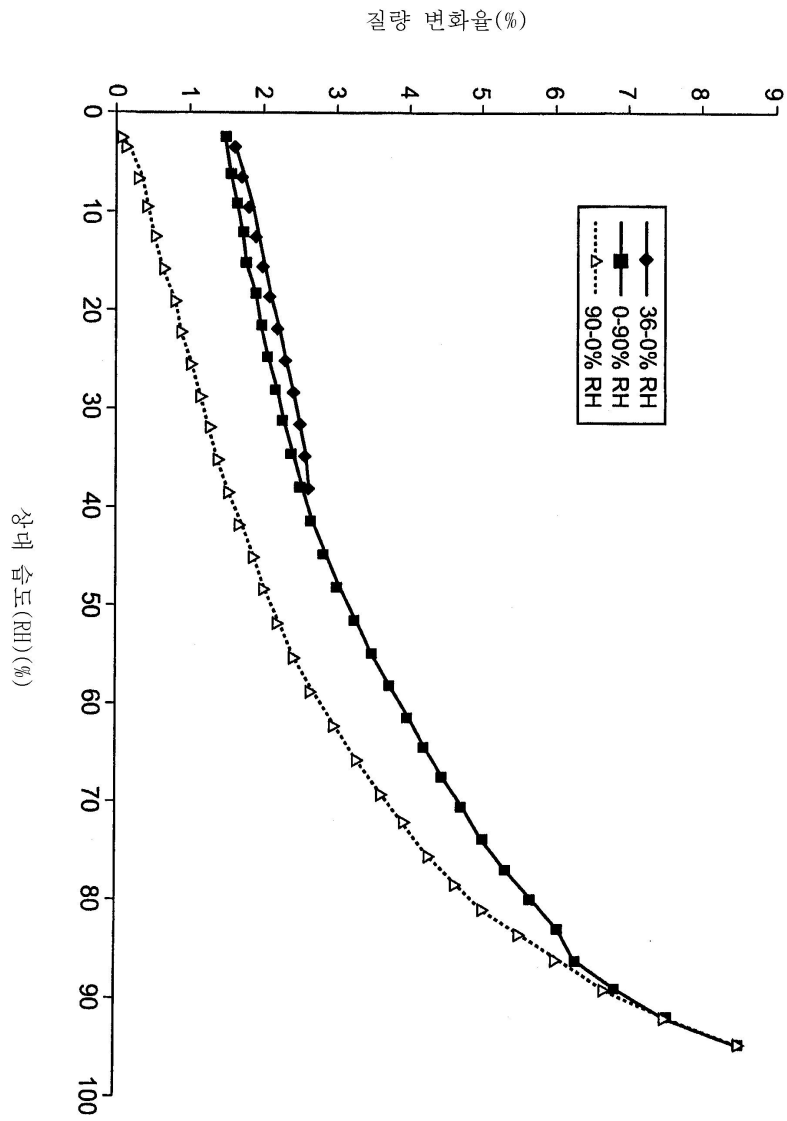
도면13



도면14



도면15



도면16

