



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **335256**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 209/42 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20061545	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.09.01 PCT/jp2004/12649
(22)	Inng.dag	2006.04.05	(85)	Videreføringsdag	2006.04.05
(24)	Løpedag	2004.09.01	(30)	Prioritet	2003.09.10, JP, 2003-318953
(41)	Alm.tilgj	2006.06.09			
(45)	Meddelt	2014.10.27			
(73)	Innehaver	Eisai R & D Management Co Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, JP-112-8088 TOKYO, Japan Keiko Takahashi, c/o Eisai Co Ltd, Tsukuba Lab., 1-3, Tokodai 5-chome, JP-305-0061 TSUKUBA-SHI, IBARAKI, Japan Kenji HAYASHI, c/o Eisai Co Ltd Tsukuba Laboratory, 1-3, Tokodai 5-chome Tsukuba-shi, JP-300-2635 IBARAKI, Japan Taichi ABE, c/o Eisai Co Ltd Kashima Plant, 22-Sunayama, Kamisu-shi, JP-314-0255 IBARAKI, Japan Takao OMAE, c/o Eisai Co Ltd, Tsukuba Laboratory, 1-3 Tokodai 5-chome, Tsukuba-shi, JP-300-2635 IBARAKI, Japan Takashi KATO, c/o Eisai Co Ltd, Kawashima Industrial Park, 1, Takehayacho Kawashima-cho, Hashima-gun, JP-501-6024 GIFU, Japan			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Krystall form (form A og C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid og fremgangsmåte for fremstilling derav			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 1074542 A1			
(57)	Sammendrag				

Krystaller av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som, når undersøkt ved røntgen-pulverdiffraktometri, har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel ($29 \pm 0,2^\circ$) på $19,1^\circ$.

Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører krystallinsk sulfonamid-inneholdende indolforbindelse som er anvendbar som antitumormidler med angiogeneseinhiberende virkning, og en fremgangsmåte for fremstilling derav.

5

Bakgrunnsteknikk

Sulfonamid-inneholdende indolforbindelser er anvendbare som antitumormidler med angiogeneseinhiberende virkning, og blant disse utvises en spesielt bemerkelsesverdig antitumoreffekt av [N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (i det etterfølgende referert til som "forbindelse (5b)") (se patentdokument 1). En prosess for fremstilling av forbindelsen (5b) er angitt i eksempel 1 i patentdokument 1.

10

[Patentdokument 1] WO00/50395

15

Omtale av oppfinnelsen

Problemer som skal løses av oppfinnelsen

Ved flere testkjøringer i henhold til eksempel 1 i patentdokument 1, har de foreliggende oppfinnere funnet at det ikke alltid er mulig å oppnå konsistente krystaller. Den aktive bestanddel av et legemiddel må avleveres stabilt som et produkt med konsistent kvalitet. Når den aktive bestanddel av et legemiddel oppnås som en krystallinsk substans, består den derfor foretrukket av en enkeltkrystallform og har tilfredsstillende fysiske egenskaper slik som stabilitet mot lys og andre påvirkninger. Det er også ønskelig å utvikle en fremgangsmåte for stabil fremstilling av slike krystaller i en industriell målestokk. Det er derfor et formål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe krystaller av forbindelse (5b) som består av en enkeltkrystallform, og en fremgangsmåte for fremstilling derav.

20

25

Midler for å løse problemene

Som et resultat av mye inngående forskning, har de foreliggende oppfinnere funnet at en enkeltkrystallform av forbindelsen (5b) kan oppnås ved anvendelse av et spesifikt løsningsmiddel under krystallisering av forbindelsen (5b), og har lyktes i å fullføre denne oppfinnelsen

30

Spesifikt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse de følgende [1] til [30].

[1] En krystallinsk form (Form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel
5 (20 ± 0,2°) på 11,4° i en pulver-røntgendriffraksjon.

[2] En krystallinsk form (form C) som angitt i [1] som videre har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel (20 ± 0.2°) på 19,1° i en pulver-røntgendriffraksjon.

10

[3] En krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på 1410 ± 1 cm⁻¹ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).

15 [4] En krystallinsk form (form C) som angitt i [3] som videre har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på 1443 ± 1 cm⁻¹ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).

[4-2] En krystallinsk for (form C) som angitt i [1] eller [2] som har en
20 absorpsjonstopp ved et bølgetall på 1410 ± 1 cm⁻¹ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).

[4-3] En krystallinsk for (form C) som angitt i [4-2] som har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på 1443 ± 1 cm⁻¹ i et infrarødt absorpsjonsspektrum
25 (KBr).

[5] En krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som har en topp ved et kjemisk skift av omtrent 143,4 ppm i et ¹³C fastfase NMR-spektrum.

30

[6] En krystallinsk form (form C) som angitt i [5] som videre har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent av omtrent 131,1 ppm i et ¹³C fastfase NMR-spektrum..

[6-2] En krystallinsk form (form C) som angitt i ett av [1] til [4-3] som er en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 143,4 ppm i et ^{13}C fastfase NMR-spektrum.

- 5 [6-3] En krystallinsk form (form C) som angitt i [6-2] som er en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 131,1 ppm i et ^{13}C fastfase NMR-spektrum.

[7] En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (Form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i ett av
10 [1] til [6-3], kjennetegnet ved at N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid krystalliseres ved anvendelse av et enkelt løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av n-propylalkohol, isopropylalkohol, n-butylalkohol, s-butylalkohol, t-butylalkohol og vann, eller et blandet løsningsmiddel derav som et krystalliseringsløsningsmiddel.

15 [8] En fremgangsmåte som angitt i [7], hvori krystalliseringsløsningsmiddelet er et enkelt løsningsmiddel av isopropylalkohol eller s-butylalkohol, eller et blandet løsningsmiddel av s-butylalkohol og vann eller et blandet løsningsmiddel av isopropylalkohol og vann.

20 [9] En fremgangsmåte som angitt i [7], hvori krystalliseringsløsningsmiddelet er et blandet løsningsmiddel av s-butylalkohol og vann (volumforhold = 3:1-5:1) eller et blandet løsningsmiddel av isopropylalkohol og vann (volumforhold = 9:1-10:1).

25 [10] En fremgangsmåte som angitt i [7], hvori krystalliseringsløsningsmiddelet er et blandet løsningsmiddel av s-butylalkohol og vann (volumforhold = 3,9:1-4,1:1).

30 [11] En fremgangsmåte som angitt i [7], hvori N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid oppvarmes og oppløses i et løsningsmiddel og deretter krystalliseres.

[12] En fremgangsmåte som angitt i [7], hvori N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-

yl)-3-cyanobenzensulfonamid oppvarmes og oppløses i et løsningsmiddel og deretter krystalliseres ved gradvis avkjøling.

[13] En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i ett av [1] til [6-3], kjennetegnet ved at N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid oppvarmes ved 80-130°C.

[14]] En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i ett av [1] til [6-3], kjennetegnet ved at N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid oppvarmes og omrøres i vann ved 60-90°C.

[15]] En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i en av [1] til [6-3], kjennetegnet ved at en krystallinsk for av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat oppvarmes ved 80-130°C.

[16]] En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i en av [1] til [6-3], kjennetegnet ved at en krystallinsk for av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat oppvarmes og omrøres i vann ved 60-90°C.

[17] En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i en av [1] til [6-3], kjennetegnet ved at en blanding omfattende en krystallinsk form av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat og en krystallinsk form av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat oppvarmes ved 80-130°C.

[18] En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i en av [1] til [6-3], kjennetegnet ved at en blanding omfattende en krystallinsk form

av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat og en krystallinsk form av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat oppvarmes og omrøres i vann ved 60-90°C.

- 5 [19] En krystallinsk form (form A) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $8,5^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon.

- [20] En krystallinsk form (form A) som angitt i [19] som videre har en
10 diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $25,8^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon

- [21] En krystallinsk form (form A) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat som har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på
15 $616 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).

- [22] En krystallinsk form (form A) som angitt i [21] som videre har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $802 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).

- 20 [22-2] En krystallinsk form (form A) som angitt i [19] eller [20] som har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $616 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).

- 25 [22-3] En krystallinsk form (form A) som angitt i [22-2] som videre har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $802 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).

- [23] En krystallinsk form (form A) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat som har en topp ved et kjemisk skift ved
30 omtrent $134,7 \text{ ppm}$ i et ^{13}C fastfase NMR-spektrum.

- [24] En krystallinsk form (form A) som angitt i krav 23 som videre har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $126,3 \text{ ppm}$ i et ^{13}C fastfase NMR-spektrum.

[24-2] En krystallinsk form (form A) som angitt i [19] til [22-3] som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 134,7 ppm i et ^{13}C fastfase NMR-spektrum.

5

[24-3] En krystallinsk form (form A) som angitt i [24-2] som videre har en topp ved et kjemisk skift vedv omtrent 126,3 ppm i et ^{13}C fastfase NMR-spektrum.

[25] Et farmasøytisk preparat omfattende en krystallinsk form som angitt i en av [1] til [6-3].

10

Forbindelsene som angitt i en av [1] til [6-3] kan anvendes for fremstilling av et antitumormiddel, pankreatisk cancer- terapeutisk middel, kolorektal cancer-terapeutisk middel, gastrisk cancer-terapeutisk middel, brystcancer-terapeutisk middel, prostatecancer-terapeutisk middel, lungecancer-terapeutisk middel, ovarialcancer-terapeutisk middel, cancermetastaseinhibitor, diabetisk retinopati-terapeutisk middel, revmatoid artritt-terapeutisk middel eller angiom-terapeutisk middel.

15

20 Effekt av oppfinnelsen

I samsvar med fremstillingsprosessen i henhold til oppfinnelsen, er det mulig å enkelt fremstille krystaller (form C) bestående av en enkeltkrystallform av forbindelsen (5b) i en industriell målestokk. De respektive krystaller (form A og form C) i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles som en enkeltkrystallform ved krystallisering eller lignende og har tilfredsstillende egenskaper inkluderende stabilitet overfor lys, hvilket gjør den egnet for anvendelse som den aktive bestanddel av et antitumormiddel. Krystallene, form A er også anvendbare som et mellomprodukt for fremstilling av krystallene, form C ved en termisk omdanningsmetode.

25

30

Kort beskrivelse av tegningene

Fig. 1 er en tegning som representerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for krystallene oppnådd i eksempel 3A.

Fig. 2 er en tegning som representerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for krystallene oppnådd i eksempel 1B.

Fig. 3 er en tegning som representerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for
5 krystallene oppnådd i eksempel 1C.

Fig. 4 er en tegning som representerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for krystallene oppnådd i eksempel 1F.

10 Fig. 5 er en tegning som representerer et ^{13}C fastfase NMR-spektrum for krystallene oppnådd i eksempel 1C.

Fig. 6 er en tegning som representerer et ^{13}C fastfase NMR-spektrum for krystallene oppnådd i eksempel 1F.

15 Fig. 7 er en tegning som representerer et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr) for krystallene oppnådd i eksempel 1C.

Fig. 8 er en tegning som representerer et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr)
20 for krystallene oppnådd i eksempel 1F.

Fig. 9 er en tegning som representerer et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr) for krystallene oppnådd i eksempel 1E.

25 **Beste måte for utførelse av oppfinnelsen**

Den foreliggende oppfinnelse vil nå forklares mer detaljert. Krystallene i henhold til oppfinnelsen er krystaller (form A og form C) av forbindelsen (5b) som har trekkene beskrevet nedenfor. Målebetingelsene for pulver-diffraksjon, infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr) og ^{13}C fastfase NMR-spektrum er ikke
30 spesielt begrenset, men måling utføres foretrukket under betingelsene beskrevet heri.

En krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-

cyanobenzensulfonamidanhidrat

Krystallene (form C) i henhold til oppfinnelsen er anhydratkrystaller bestående av en enkelt krystallform av forbindelsen (5b), og de er krystaller kjennetegnet ved å ha en diffraksjonstopp ved en $(2\theta \pm 0,2^\circ)$ på $11,4^\circ$ eller krystaller kjennetegnet ved å ha en diffraksjonstopp ved en $(2\theta \pm 0,2^\circ)$ på $11,4^\circ$ og $19,1^\circ$, i en pulver-røntgendiffraksjon. Disse karakteristiske toppene i en pulver-røntgendiffraksjon observeres ikke med krystallen oppnådd ved fremstillingsprosessen angitt i patentdokument 1 (se eksempel 1B, tabell 6 og fig. 2 nedenfor).

Krystallene (form C) i henhold til oppfinnelsen er også krystaller kjennetegnet ved å ha en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $1410 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ eller krystaller som har absorpsjonstopper ved et bølgetall på $1410 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og et bølgetall på $1443 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr). Videre er krystallene (form C) i henhold til oppfinnelsen kjennetegnet ved å ha en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $143,4 \text{ ppm}$ eller krystaller kjennetegnet ved å ha topper ved kjemiske skift ved omtrent $143,4 \text{ ppm}$ og omtrent $131,1 \text{ ppm}$ i et ^{13}C fastfase NMR-spektrum.

Siden diffraksjonsvinkelen (2θ) i en pulver-diffraksjon generelt har en diffraksjonsvinkel-feil i området $\pm 0,2^\circ$, må de ovennevnte verdier for diffraksjonsvinkelen tolkes som å inkludere verdier innenfor et område på $\pm 0,2^\circ$.

Den foreliggende oppfinnelse omfatter således ikke bare krystaller hvis toppdiffraksjonsvinkel i en pulver-røntgendiffraksjon matcher nøyaktig, men også krystaller hvis toppdiffraksjonsvinkel matcher med en feil på $\pm 0,2^\circ$.

Spesifikt, gjennom hele den foreliggende beskrivelse, betyr "som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel $(2\theta \pm 0,2^\circ)$ på $11,4^\circ$ " "som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel (2θ) i området $11,2^\circ$ - $11,6^\circ$ ", og "som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel $(2\theta \pm 0,2^\circ)$ på $19,1^\circ$ " betyr "som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel (2θ) i området $18,9^\circ$ - $19,3^\circ$ ".

Likeledes, gjennom den hele den foreliggende beskrivelse, betyr "som har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $1410 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ " "som har en absorpsjons-

topp ved et bølgetall i området $1409\text{--}1411\text{ cm}^{-1}$, og "som har en absorpsjons-
topp ved et bølgetall på $1443 \pm 1\text{ cm}^{-1}$ " betyr "som har en absorpsjonstopp
ved et bølgetall i området $1442\text{--}1443\text{ cm}^{-1}$ ".

- 5 Gjennom hele den foreliggende beskrivelse betyr "som har en topp ved et
kjemisk skift ved omtrent $143,4\text{ ppm}$ " "som har en topp hovedsakelig
ekvivalent med et kjemisk skift ved $143,4\text{ ppm}$, når et ^{13}C fast-fase NMR-
spektrum måles under vanlig målte betingelser". Videre betyr "som har topp
ved et kjemisk skift ved omtrent $131,1\text{ ppm}$ " som anvendt gjennom hele den
10 foreliggende beskrivelser likeledes "som har en topp hovedsakelig ekvivalent
med et kjemisk skift ved $131,1\text{ ppm}$, når ^{13}C fast-fase NMR-spektrum måles
under vanlige målebetingelser".

En krystallinsk form (form A) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-
15 **cyanobenzensulfonamidhydrat**

Krystallene (form A) i henhold til den foreliggende oppfinnelse er hydratkrys

- taller bestående av en enkelt krystallform av forbindelsen (5b), og de er
20 krystaller kjennetegnet ved å ha en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel
($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $8,5^\circ$ eller krystaller kjennetegnet å ha diffraksjonstopper ved
diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $8,5^\circ$ og $25,8^\circ$, i en pulver-røntgendiffraksjon.
Krystallene (form A) i henhold til oppfinnelsen er også krystaller kjennetegnet
ved å ha en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $616 \pm 1\text{ cm}^{-1}$ eller krystaller
25 som har absorpsjonstopper ved et bølgetall $616 \pm 1\text{ cm}^{-1}$ og et bølgetall på 802
 $\pm 1\text{ cm}^{-1}$, i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr). Videre er krystallene (form
A) i henhold til oppfinnelsen kjennetegnet ved å ha en topp ved et kjemisk skift
ved omtrent $134,7\text{ ppm}$ eller krystaller kjennetegnet ved å ha topper ved
kjemiske skift ved omtrent $134,7\text{ ppm}$ og omtrent $126,3\text{ ppm}$, i ^{13}C fast-fase
30 NMR-spektrum.

Siden diffraksjonsvinkelen (2θ) i en pulver-røntgendiffraksjon generelt har en
diffraksjonsvinkel-feil i området $\pm 0,2^\circ$, mot de ovennevnte verdier for diffrak-
sjonsvinkelen tolkes som å inkludere verdier innenfor et område på $\pm 0,2^\circ$.

Den foreliggende oppfinnelse omfatter således ikke bare krystaller hvis toppdriffraksjonsvinkel i en pulver-røntgendiffraksjon matcher nøyaktig, men også krystaller hvis toppdiffraksjonsvinkel matcher med en feil på $\pm 0,2^\circ$.

- 5 Gjennom hele den foreliggende beskrivelse betyr "som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $8,5^\circ$ " "som har diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel 2θ i området $8,3^\circ$ - $8,7^\circ$ ", og "som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $25,8^\circ$ " betyr "som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel (2θ) i området på $25,6^\circ$ - $26,0^\circ$ ".

10

Gjennom hele den foreliggende oppfinnelse betyr "som har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $616 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ " likeledes "som har en absorpsjonstopp ved et bølgetall 615 - 617 cm^{-1} ", og "som har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $802 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ " betyr "som har en absorpsjonstopp ved et bølgetall i området

15

Gjennom hele den foreliggende beskrivelse betyr "som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $134,7 \text{ ppm}$, "som har en topp hovedsakelig ekvivalent med et kjemisk skift ved $134,7 \text{ ppm}$, når et ^{13}C fast-fase NMR-spektrum måles under vanlige målebetingelser". Videre betyr "som har en

20 topp ved et kjemisk skift ved omtrent $126,3 \text{ ppm}$ " som anvendt gjennom hele den foreliggende beskrivelse "som har en topp hovedsakelig ekvivalent med et kjemisk skift ved $126,3 \text{ ppm}$, når et ^{13}C fast-fase NMR-spektrum måles under vanlige målebetingelser".

25

Krystallene (form A) i henhold til oppfinnelsen kan oppnås f.eks. ved rekrystallisering av krystallene (form C) i henhold til oppfinnelsen fra et blandet løsningsmiddel av etanol og vann.

- 30 **Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) (krystalliseringsmetode)**

Krystallene (form C) i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles stabilt i en industriell målestokk ved fremstilling av forbindelsen (5b) som angitt i eksempel 1 i patentdokument 1 eller fremstillingseksempel 3A i den fore-

liggende beskrivelse, og deretter krystallisering av forbindelsen (5b) fra et spesifikt løsningsmiddel. Forbindelsen (5b) anvendt for krystallisering kan være i hvilken som helst form. Dvs., den kan være et hydrat eller anhydrat, amorf eller krystallinsk (inkluderende kombinasjoner av multiple krystall-
5 former) forbindelse, eller en blanding derav.

Løsningsmiddelet anvendt for krystallisering er et enkelt løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av n-propylalkohol, isopropylalkohol, n-butylalkohol, s-butylalkohol, t-butylalkohol og vann, eller et blandet løsningsmiddel derav. Et
10 blandet løsningsmiddel er foretrukket en blanding av to forskjellige løsningsmidler valgt fra gruppen opplistet ovenfor. Foretrukne løsningsmidler er et enkelt løsningsmiddel av isopropylalkohol eller s-butylalkohol, et blandet løsningsmiddel av s-butylalkohol og vann eller et blandet løsningsmiddel av isopropylalkohol og vann, mer foretrukne løsningsmidler er et blandet løsnings-
15 middel av s-butylalkohol og vann eller et blandet løsningsmiddel av isopropylalkohol og vann, og enda mer foretrukket løsningsmiddel er et blandet løsningsmiddel av s-butylalkohol og vann..

Blandeforholdet (volumforholdet) ved anvendelse av et blandet løsningsmiddel
20 av s-butylalkohol og vann er foretrukket 3:1-5:1, mer foretrukket 3,9:1-4,1:1 og enda mer foretrukket 4:1.

Blandeforholdet (volumforholdet) ved anvendelse av et blandet løsningsmiddel av isopropylalkohol og vann er foretrukket 5:1-100:1, mer foretrukket 9:1-
25 100:1, enda mer foretrukket 9,9:1-10,1:1 og mest foretrukket 10:1.

Mengden av løsningsmiddel som anvendes kan passende velges mellom minimumsmengden hvori forbindelse (5b) vil oppløses ved oppvarming og maksimumsmengden hvorved utbyttet av krystallene ikke betydelig reduseres, og den
30 er foretrukket en 3-40 dobbel mengde (volum/vekt), mer foretrukket en 10-20 dobbel mengde (volum/vekt), enda mer foretrukket en 15-17 dobbel mengde (volum/vekt) og mest foretrukket en 15,7-16,3 dobbel mengde (volum/vekt), uttrykt i volumforholdet med hensyn til vekten av forbindelsen (5b).

Temperaturen for oppløsning av forbindelse (5b) kan passende velges som den temperatur hvorved forbindelsen (5b) vil oppløses i løsningsmiddelet, men den er foretrukket fra 75°C til oppvarmings-tilbakeløpstemperaturen. Avkjølingen under krystallisering utføres foretrukket under passende justering av

5 avkjølingshastigheten i betraktning av effekten på kvalitet og sortering av krystallene, og gradvis avkjøling (avkjøling ved en hastighet på 40°C/time eller langsommere) er foretrukket. Mer foretrukket er 5-20°C/time og enda mer foretrukket er omtrent 10°C/time. Den endelige krystalliseringstemperatur kan passende velges i lys av utbyttet og kvaliteten av krystallene, men den er

10 foretrukket fra romtemperatur til 0°C, mer foretrukket 9-5°C og enda mer foretrukket 6,5-7,5 °C.

De presipiterte krystallene kan separeres ved hjelp av en vanlig filtreringsprosedyre, vaskes med et passende løsningsmiddel om nødvendig, og

15 deretter tørkes til å gi de ønskede krystaller. Løsningsmiddelet anvendt for vasking av krystallene er det samme som krystalliseringsløsningsmiddelet, og er foretrukket s-butyl alkohol.

Når krystallene separert ved filtreringsprosedyren består (hovedsakelig) av

20 anhydratkrystaller (form C), kan tørking utføres ved rett og slett henstand i luft, men i tilfellet med masseproduksjon er ikke dette effektivt, og tørking ved oppvarming er derfor foretrukket. Tørketemperaturen kan passende velges avhengig av produksjonsvolumet, men den er foretrukket 40-130°C, mer foretrukket 65-75°C og enda mer foretrukket 70°C. Tørketiden kan passende

25 velges som en tid opp til hvilken rest-løsningsmiddelet faller under et fastsatt volum, avhengig av produksjonsvolumet, tørkeapparatet og tørketemperaturen. Tørkingen kan utføres under en luftstrøm eller under redusert trykk, men den utføres foretrukket under redusert trykk. Graden av trykkreduksjon kan passende velges avhengig av produksjonsvolumet, tørkeapparatet og

30 tørketemperaturen.

Fremgangsmåte for fremstilling en krystallinsk form (form C) (termisk omdanningsmetode)

Krystallene (form C) kan også fremstilles ved termisk omdanning av forbindelsen (5b). Forbindelsen (5b) anvendt for termisk omdanning kan være i hvilken som helst form. Dvs., den kan være et hydrat eller anhydrat, amorf eller krystallinsk (inkluderende kombinasjoner av multiple krystallformer) 5 forbindelse, eller en blanding derav. En særlig foretrukket form er hydratkrySTALLER av forbindelsen (5b), eller en blanding av anhydratkrySTALLER av forbindelsen (5b) og hydratkrySTALLER av forbindelsen (5b). Blandingen kan f.eks. være en blanding oppnådd ved hurtig avkjøling under rekrystallisering av forbindelsen (5b) (se eksempler 2B og 1D i den foreliggende beskrivelse).

10

Varmetørring av forbindelsen (5b) med et varmetørkeapparat kan gi en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyano-benzensulfonamidandehydrat.

15 Oppvarmingstemperaturen kan passende velges avhengig av produksjonsvolumet, men er foretrukket 80-130°C, mer foretrukket 119-121°C og enda mer foretrukket 120°C. Tørketiden kan passende velges som en tid opp til hvilken rest-løsningsmiddelet faller under et fastsatt volum, avhengig av produksjonsvolumet, tørkeapparatet og tørketemperaturen, men den er 20 foretrukket mellom 10 minutter og 12 timer og mer foretrukket mellom 30 minutter og 3 timer. Tørkingen kan utføres under en luftstrøm eller under redusert trykk, men den utføres foretrukket under redusert trykk. Graden av trykkreduksjon kan passende velges avhengig av produksjonsvolumet, tørkeapparatet og tørketemperaturen.

25

Forbindelsen (5b) kan også suspenderes i vann, omrøres under oppvarming og deretter filtreres til å gi krystallene (form C). Mengden vann som anvendes er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket en 5-30 dobbel mengde (volum/vekt), mer foretrukket en 18-22 dobbel mengde (volum/vekt) og enda 30 mer foretrukket en 20 dobbel mengde (volum/vekt) med hensyn til de hydrat-inneholdende krystaller som skal suspenderes. Temperaturen for oppvarmet omrøring kan være 60-90°C, foretrukket 75-85°C og enda mer foretrukket 80°C. Tiden for oppvarmet omrøring kan være 1-24 timer, foretrukket 3-18 timer og mer foretrukket 16-18 timer.

De oppnådde anhydratkrystaller kan utsettes for ytterligere tørking med den samme metode og betingelser som tørkemetoden og betingelsene beskrevet for krystalliseringsmetoden

5

Krystallene (form C) oppnådd ved fremgangsmåten beskrevet ovenfor består av en enkel krystallform som er stabil, som ikke lett omdannes til andre krystallformer eller en amorf form og har tilfredsstillende fysiske egenskaper slik som mangel på hygroskopisitet, og de er derfor egnet for formulering.

10

Farmasøytisk preparat omfattende krystaller i henhold til oppfinnelsen

Anvendelsen av forbindelsen (5b) som et antitumormiddel er angitt detaljert i patentdokument 1, og krystallene i henhold til oppfinnelsen kan anvendes på en lignende måte som den aktive bestanddel av et antitumormiddel. Videre har

15 krystallene (form C) i henhold til oppfinnelsen tilfredsstillende stabilitet og fysiske egenskaper og er således den mest egnede form for anvendelse av forbindelsen (5b) som den aktive bestanddel av et antitumormiddel.

Krystallene i henhold til oppfinnelsen kan formuleres ved hjelp av en vanlig metode til tabletter, pulver, fint pulver, granuler, belagte tabletter, kapsler, sirup, 20 lozenger, et inhalasjonsmiddel, stikkpille, injeksjon, salve, øyesalve, øyedråpe, nesedråpe, øredråpe, (melke-papp), lotion eller lignende. For formulering kan det benyttes alminnelig anvendte eksipienser, bindemidler, smøremidler, fargemidler, smakskorrigerende midler og, om nødvendig stabiliseringsmidler, 25 emulgeringsmidler, absorpsjonsakseleratorer, surfaktanter, pH-justeringsmidler, antiseptika, antioksydasjonsmidler og lignende, mens andre komponenter som vanlig anvendes som utgangsmaterialer for legemiddelformulering også kan tilsettes i samsvar med vanlig prosedyre.

30 Som eksempler på slike komponenter kan det nevnes animalske eller vegetabiliske oljer slik som soyaolje, storfekjøttalg og syntetiske glyserider; hydrokarboner slik som flytende paraffin, skvalen og paraffin (voks); esteroljer slik som oktyldodecylmyristat og isopropylmyristat; høyere alkoholer slik som cetostearylalkohol og behenylalkohol; silikonharpikser; silikonoljer;

surfaktanter slik som polyoksyetylenfettsyreester, sorbitanfettsyreester, glyserinfettsyreester, polyoksyetylen-sorbitanfettsyreester, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje og polyoksyetylen-polyoksypropylen-blokk-kopolymer; vannoppløselig polymerer slik som polyoksyetylcellulose, 5 polyakrylsyre, karboksyvinylpolymer, polyetylenglykol, polyvinylpyrrolidon og metylcellulose; lavere alkoholer slik som etanol og isopropylalkohol; flerverdige alkoholer slik som glyserin, propylenglykol, dipropylenglykol og sorbitol; sukkere slik som glukose og sukrose; uorganiske pulvere slik som kieselsyreanhydrid, magnesiumaluminiumsilikat og aluminiumsilikat, rensset 10 vann og lignende.

Som eksempler på eksipienser kan det nevnes laktose, maisstivelse, hvit farin, glukose, mannitol, sorbit, krystallinsk cellulose, silisiumdioksyd og lignende, som eksempler på bindemidler kan det nevnes polyvinylalkohol, polyvinyleter, 15 metylcellulose, etylcellulose, gummi arabikum, tragant(gummi), gelatin, skjellakk, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polypropylenglykol-polyoksyetylen-blokk-polymer, meglumin og lignende, som eksempler på desintegrasjonsmidler kan det nevnes stivelse, agar, gelatinpulver, krystallinsk cellulose, kalsiumkarbonat, natrium hydrogenkarbonat, kalsiumcitrat, dekstrin, pektin, karboksymetylcellulosekalsium og 20 lignende, som eksempler på smøremidler kan det nevnes magnesiumstearat, talkum, polyetylenglykol, silika, hydrogenerte vegetabilske oljer og lignende, som eksempler på fargemidler kan det nevnes dem som er godkjent for tilsetning til farmasøytiske midler, og som eksempler på smakskorrigerende 25 midler kan det nevnes kakaopulver, mentol, aromatisk pulver, pepermynteeolje, kamfer, kanelpulver og lignende.

For fremstilling av et oralt preparat kan forbindelsen eller dens farmakologisk akseptable salt kombineres med en eksipiens og, om nødvendig, et 30 bindemiddel, desintegrasjonsmiddel, smøremiddel, fargemiddel, smakskorrigerende middel eller lignende og deretter dannes til et pulver, fint pulver, granuler, tabletter, belagte tabletter eller kapsler.

Videre er der ingen begrensning mot sukkerbelegning og, om nødvendig, annen

passende belegning av tablettene eller granulene.

For fremstilling av et flytende preparat slik som en sirup eller farmasøytisk preparat for injeksjon, kan forbindelsen i henhold til oppfinnelsen eller dens
 5 farmakologisk akseptable salt kombineres med et pH-justeringsmiddel, solubiliseringsmiddel, isotoniseringsmiddel eller lignende, og om nødvendig med et oppløsningshjelpemiddel, stabiliseringsmidler eller lignende, og formuleres ved hjelp av en vanlig metode.

10 Metoden for fremstilling av et utvortes preparat er ikke spesielt begrenset, og kan være i overensstemmelse med en vanlig metode. Som basismaterialer for farmasøytisk fremstilling kan det spesifikt anvendes forskjellige materialer som alminnelig benyttes for farmasøytiske midler, kvasilegemidler og kosmetikk. Som eksempler på spesifikke basismaterialer for anvendelse kan det nevnes
 15 materialer slik som animalske og vegetabiliske oljer, mineraloljer, esteroljer, vokstyper, høyere alkoholer, fettsyrer, silikonoljer, surfaktanter, fosfolipider, alkoholer, flerverdige alkoholer, vannoppløselige polymerer, leireminerale og rensed vann, og om nødvendig kan det også tilsettes pH-justeringsmidler, antioksydasjonsmidler, chelatdannere, antiseptiske/meldugg-resistente midler, fargemidler og aromatiske forbindelser. Om nødvendig kan det også
 20 inkluderes komponenter slik som sirkulasjonsfremmende midler, baktericide midler, antitryk midler, celleaktivatorer, vitaminer, aminosyrer, fuktighetsbevarende midler og keratolytiske midler. Mengdene av slike basematerialer er de mengder som gir konsentrasjoner indikert for fremstilling
 25 av vanlige utvortes preparater.

Administreringsformen for krystallene i henhold til oppfinnelsen er ikke spesielt begrenset, og kan være oral administrering eller parenteral administrering ved en alminnelig benyttet metode. Krystallene kan f.eks.
 30 administreres etter formulering til tabletter, pulver, granuler, kapsler, sirup, lozenger, et inhalasjonsmiddel, stikkpille, injeksjon, salve, øyesalve, øyedråpe, nesedråpe, øredråpe, (melke-papp) eller lotion. Doseringen av et farmasøytisk middel i samsvar med oppfinnelse kan passende velges avhengig av pasientens alder, kjønn, kroppsvekt, alvorligheten av symptomer, den spesielle type av

tilstand, og av typen av doseringsform eller salt.

- Det etterfølgende er eksempler på farmasøytiske formuleringer omfattende en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyano-
 5 benzensulfonamidanhidrat (forbindelse (5b), krystaller form C), til bruk for behandling eller forebygging i mennesker

Hel formulering for 100 mg preparat (innhold per tablett)

[Tabell 1]

10

Bestanddel	Bruksformål	Innhold (mg)
Forbindelse (5b), krystaller form C	prinsipalt middel	100,0
Mannitol	eksipiens	123,8
Maisstivelse	eksipiens	36,0
Lav-subsituert hydroksypropyl-cellulose	desintegrasjonsmiddel	48,0
Hydroksypropylcellulose	bindemiddel	9,6
Magnesiumstearat	smøremiddel	2,6
Hydroksypropylmetylcellulose	belegningsmiddel	5,7
Makrogol	belegningsmiddel	1,2
Talkum	belegningsmiddel	2,6
Titanoksyd	belegningsmiddel	0,45
Gult jernoksyd	fargemiddel	0,05
	Totalt	330 mg

Hel formulering for 50 mg preparat (innhold per tablett)

[Tabell 2]

Bestanddel	Bruksformål	Innhold (mg)
Forbindelse (5b), krystaller form C	prinsipalt middel	50,0
Mannitol	eksipiens	61,9
Maisstivelse	eksipiens	18,0
Lav-subsituert hydroksypropyl-cellulose	desintegrasjonsmiddel	24,0
Hydroksypropylcellulose	bindemiddel	4,8
Magnesiumstearat	smøremiddel	1,3
Hydroksypropylmetylcellulose	belegningsmiddel	3,4
Makrogol	belegningsmiddel	0,7
Talkum	belegningsmiddel	1,6
Titanoksyd	belegningsmiddel	0,27
Gult jernoksyd	fargemiddel	0,03
	Totalt	166 mg

Hel formulering for 10 mg preparat (innhold per tablett)

5

[Tabell 3]

Bestanddel	Bruksformål	Innhold (mg)
Forbindelse (5b), krystaller form C	prinsipalt middel	10,0
Mannitol	eksipiens	89,9
Maisstivelse	eksipiens	38,0
Lav-subsituert hydroksypropyl-cellulose	desintegrasjonsmiddel	16,0
Hydroksypropylcellulose	bindemiddel	4,8
Magnesiumstearat	smøremiddel	1,3
Hydroksypropylmetylcellulose	belegningsmiddel	3,4
Makrogol	belegningsmiddel	0,7
Talkum	belegningsmiddel	1,6
Titanoksyd	belegningsmiddel	0,27
Gult jernoksyd	fargemiddel	0,03
		166 mg

Hel formulering for 2 mg preparat (innhold per tablett)

[Tabell 4]

Bestanddel	Bruksformål	Innhold (mg)
Forbindelse (5b), krystaller form C	prinsipalt middel	2,0
Mannitol	eksipiens	95,9
Maisstivelse	eksipiens	40,0
Lav-subsituert hydroksypropyl-cellulose	desintegrasjonsmiddel	16,0
Hydroksypropylcellulose	bindemiddel	4,8
Magnesiumstearat	smøremiddel	1,3
Hydroksypropylmetylcellulose	belegningsmiddel	3,4
Makrogol	belegningsmiddel	0,7
Talkum	belegningsmiddel	1,6
Titanoksyd	belegningsmiddel	0,27
Gult jernoksyd	fargemiddel	0,03
	Total	166 mg

- 5 De farmasøytiske preparater som har formuleringene opplistet ovenfor kan oppnås ved hjelp av vanlige farmasøytiske protokoller

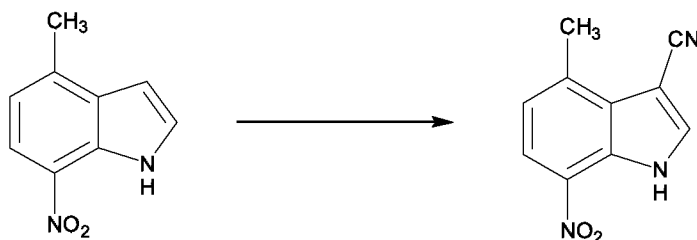
Eksempler

- 10 Den foreliggende oppfinnelse vil nå forklares mer detaljert og spesifikt ved hjelp av de etterfølgende eksempler.

Eksempel 1A: Fremstilling av 3-cyano-4-metyl-7-nitro-1H-indol

[Kjemisk formell]

15



20

Til 740 ml dimetylformamid ble det tilsatt 235 ml (2,52 mol) fosforoksyklorid ved 0°C, etterfulgt av omrøring ved 0°C i 0,5 timer. Til reaksjonsblandingen ble

det tilsatt en oppløsning av 370 g (2,10 mol) 4-metyl-7-nitro-1H-indol (WO00/50395) i dimetylformamid (1110 ml) ved 0°C, etterfulgt av oppvarming og omrøring ved 60°C i 2 timer.

- 5 Til reaksjonsblandingen ble det deretter dråpevis tilsatt en oppløsning av 292 g (4,20 mol) hydroksylaminhydroklorid i dimetylformamid (1850 ml) idet den interne temperatur holdes under 80°C, etterfulgt av oppvarming og omrøring ved 60°C i 40 minutter. Etter tilsetning av 11,1 l isvann til reaksjonsblandingen under avkjøling i et isbad, ble blandingen videre omrørt over natten. De
10 presipiterte krystaller ble samlet ved filtrering og vasket med vann. Krystallene ble suspendert i 11,1 l vann, 1 N oppløsning av natriumhydroksyd ble tilsatt til suspensjonen for justering til pH 7, og deretter ble krystallene samlet ved filtrering og vasket med vann til å gi 412 g av tittelforbindelsen (utbytte: 97,6%).

- 15 HPLC-analyse bekreftet at den oppnådde forbindelse var identisk med 3-cyano-4-metyl-7-nitro-1H-indol beskrevet i WO00/50395.
(HPLC -betingelser)

Mobil fase: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄ = 500/500/1 (volum/volum/volum)

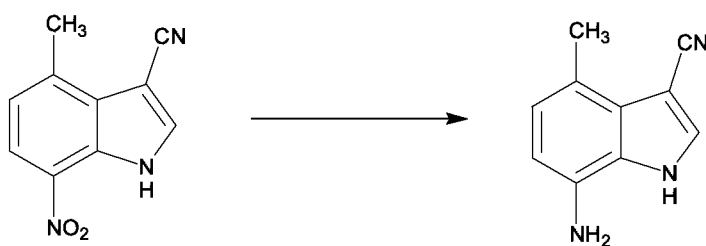
- 20 Strømningshastighet: 1,0 ml/min

Detektering: UV (254 nm)

Kolonne: YMC-Pack Pro C18 250 x 4,6 mm

Eksempel 2A: Fremstilling av 7-amino-3-cyano-4-metyl-1H-indol

- 25 (Kjemisk formel 2]



- Etter suspendering av 400 g (1,99 mol) av 3-cyano-4-metyl-7-nitro-1H-indolet
30 oppnådd i eksempel 1A i en blanding av 6 l etylacetat og 6 l metanol, ble suspensjonen utsatt for hydrogenering i nærvær av 40 g 10% palladium-karbon ved vanlig trykk, 4 atmosfærer. Etter fjerning av katalysatoren ved filtrering, ble filtratet behandlet med aktivert karbon og konsentrert til å gi råkrystaller. Råkrystallene ble oppløst i 6 l 1,2-dimetoksyetan ved en ekstern temperatur på
35 60°C, og deretter ble 12 l vann tilsatt dråpevis. Ved bekreftelse av presipitering av krystaller ble blandingen omrørt i 1,5 timer under avkjøling i et isbad og filtrert, og krystallene ble vaske to ganger med vann (1 l). Krystallene ble

lufttørket ved 50°C i 16 timer til å gi 289 g av tittelforbindelsen (utbytte: 84,8%).

HPLC-analyse bekreftet at den oppnådde forbindelse var identisk med 7-amino-3-cyano-4-metyl-1H-indolet beskrevet i WO00/50395.

5 (HPL-betingelser)

Mobil fase: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄ = 400/600/1 (volum/volum/volum)

Strømningshastighet: 1,0 ml/min

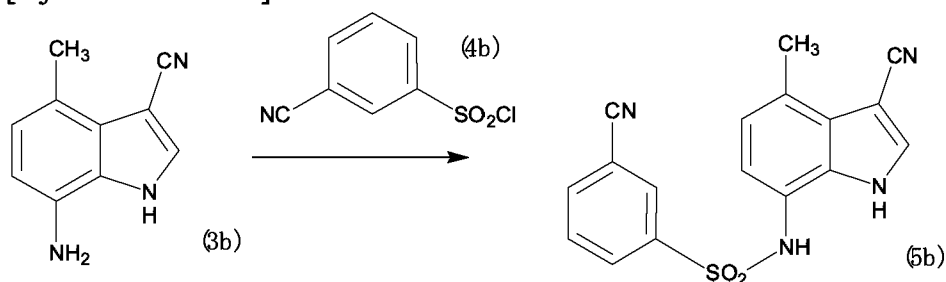
Deteksjon: UV (282 nm)

Kolonne: YMC-Pack Pro C18 250 x 4,6 mm

10

Eksempel 3A: Fremstilling av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyano-benzensulfonamid (anhydratkrytaller (form C))

[Kjemisk formel 3]



15

Til en suspensjon av 5,0 g (29 mmol) av 7-amino-3-cyano-4-metyl-1H-indolet oppnådd i eksempel 2A og 6,48 g (32 mmol) av 3-cyanobenzensulfonylchlorid [CAS No. 56542-67-7] i 150 ml metylacetat, ble det tilsatt 75 ml vann og 2,83 ml (35 mmol) pyridin, etterfulgt av omrøring i 2 timer og 40 minutter. Etter tilsetning av 0,73 ml (9 mmol) konsentrert saltsyre til reaksjonsblandingen, ble væske-væske-separasjon utført og det organiske laget ble vasket med en blanding av 75 ml vann og 17,5 ml etanol. Aktivert karbon ble tilsatt til det organiske laget og blandingen ble omrørt ved 45-50°C i 30 minutter, og deretter filtrert og konsentrert. Til de således oppnådde råkrytaller ble det tilsatt 96 ml 2-butanol og 24 ml vann for oppløsning ved 75°C, og oppløsningen ble avkjølt ved 7°C ved omtrent 10°C/time og omrørt over natten. De presipiterte krystaller ble samlet ved filtrering og vasket to ganger med 10 ml 2-butanol til å gi 8,17 g (våtvekt) krystaller av tittelforbindelsen. Krystallene ble tørket under redusert trykk ved 70°C i 2 timer til å gi 7,54 g krystaller av tittelforbindelsen.

20

25

30

HPLC-analyse bekreftet at den oppnådde forbindelse var identisk N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidet beskrevet i WO00/50395. (HPLC-betingelser)

Mobil fase: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄ = 500/500/1 (volum/volum/volum)

5 Strømningshastighet: 1,0 ml/min

Deteksjon: UV (282 nm)

Kolonne: YMC-Pack Pro C18 250 x 4.6 mm

Et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for de oppnådde krystaller er vist i fig. 1,
10 og driffraksjonsvinkel (2θ) toppen og toppintensiteten er vist i tabell 5.

[Tabell 5]

Topp nr.	2 θ	Interplanart mellomrom	Intensitet	Halv bredde	1/I ₀
1	11,420	7,74203	2122	0,210	55
2	13,040	6,78363	913	0,210	24
3	14,380	6,15437	778	0,300	20
4	15,200	5,82415	717	0,210	19
5	15,540	5,69748	220	0,210	6
6	16,380	5,40714	1013	0,210	26
7	17,000	5,21131	960	0,210	25
8	19,080	4,64763	3925	0,240	100
9	19,440	4,56237	505	0,150	13
10	19,780	4,48471	1512	0,240	39
11	20,360	4,35824	470	0,210	12
12	20,900	4,24684	543	0,210	14
13	22,500	3,94833	1295	0,150	33
14	22,620	3,92765	1437	0,270	37
15	23,160	3,83728	295	0,120	8
16	23,950	3,71094	920	0,330	24
17	24,400	3,64501	890	0,180	23
18	24,520	3,62744	952	0,150	25
19	24,980	3,56168	917	0,240	24
20	25,560	3,48216	693	0,210	18
21	26,620	3,39090	1230	0,270	32
22	26,760	3,32867	823	0,240	21

23	28,840	3,09315	1277	0,210	33
24	29,620	3,01345	270	0,180	7

Eksempel 1B: Fremstilling av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyano-benzensulfonamid (blanding bestående hovedsakelig av anhydratkrystaller (form B))

5

Krystaller av tittelforbindelsen ble syntetisert ved anvendelse av samme reaksjonsbetingelser og rekrystalliseringsbetingelser som for N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidet beskrevet i WO00/50359.

- 10 Til en oppløsning av 7-amino-3-cyano-4-metyl-1H-indol (10 g, 58,4 mmol) i tetrahydrofuran (200 ml) ble det tilsatt pyridin (20 ml) og 3-cyanobenzensulfonylchlorid (12,5 g), fetterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3,5 timer. Etter videre tilsetning av 2 N saltsyre (100 ml), ble ekstraksjon utført med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann (to ganger) og saltlake i
- 15 den rekkefølge, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og deretter konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 2:1-3:2). En blandet løsningsmiddel av etanol-heksan (1:2) ble tilsatt dertil, og etter ultralydbehandling ble presipitatet samlet ved filtrering og vasket med et blandet løsningsmiddel av etanol-heksan (1:3).
- 20 Blandingen ble tørket over natten under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (9,33 mmol, 47% utbytte).

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,58 (3H, s), 6,52 (1H, d, J=7,6Hz), 6,80 (1H, d, J=7,6Hz), 7,74 (1H, m), 7,92 (1H, d, J=8,0Hz), 8,12 (2H, m), 8,19 (1H, d, J=3,2Hz), 10,13 (1H, s), 12,03 (1H, s).

25

Et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for de oppnådde krystaller er vist i fig. 2, og driffraksjonsvinkel (2θ) toppen og toppintensiteten er vist i tabell 6.

[Tabell 6]

30

Topp nr.	2 θ	Halv bredde	d-verdi	Intensitet	Relativ intensitet
----------	-----	-------------	---------	------------	--------------------

1	5,960	0,235	14,8167	3492	49
2	8,100	0,212	10,9063	2820	40
3	8,440	0,188	10,4677	1968	28
4	11,920	0,259	7,4184	4067	57
5	14,120	0,282	6,2671	7103	100
6	15,120	0,259	5,8548	2142	30
7	16,400	0,165	5,4006	2330	33
8	17,660	0,141	5,0180	1905	27
9	17,960	0,212	4,9349	1998	28
10	19,240	0,306	4,6093	5707	80
11	21,380	0,235	4,1526	2443	34
12	21,940	0,282	4,0478	5502	77
13	23,020	0,212	3,8603	2602	37
14	23,580	0,165	3,7699	3172	45
15	23,900	0,400	3,7201	3958	56
16	24,540	0,282	3,6245	2812	40
17	25,840	0,165	3,4451	4302	61
18	26,520	0,212	3,3582	3045	43
19	27,540	0,376	3,2361	3265	46
20	38,380	0,118	3,1422	2655	37
21	28,520	0,188	3,1271	2435	34

Det ble forsøkt å fremstille identiske krystaller ved hjelp av den samme fremgangsmåte som eksempel 1B, men pulver-røntgendiffraksjonsmønsteret matchet ikke. Med andre ord, krystallene oppnådd i eksempel 1B var formentlig ikke av en enkelt krystallform men var en blanding av multiple krystallformer. Videre menes det at en enkel krystallform ikke kan fremstilles ved hjelp

5 av fremgangsmåten i henhold til eksempel 1B.

Eksempel 2B: fremstilling av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (anhydratkrystaller (form C)) (Alternativ metode 1)

Etter suspendering av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (blanding bestående hovedsakelig av hydratkrystaller) (1,00 g) oppnådd ved hjelp av den samme fremgangsmåte som eksempel 1B i isopropylalkohol (5,0 ml), ble blandingen oppvarmet til tilbaketilbake. Isopropylalkohol (16,0 ml) ble gradvis tilsatt dertil, for fullstendig oppløsning av krystallene. Oppløsningen ble oppvarmet til tilbaketilbake i 30 minutter, og deretter ble oppvarming av oljebadet stanset og omrøring ble utført i 12 timer. De presipiterte krystaller ble samlet ved filtrering, og krystallene ble vasket med isopropylalkohol (2 ml x 3) og sugetørket ved romtemperatur i 10 minutter. De således oppnådde krystaller ble tørket ved 50°C i 13,5 timer, og deretter knust i en morter. Dette ble tørket ved 50°C i 13 timer til å gi en blanding (744 mg) av hydratkrystaller og anhydratkrystaller (form C) N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid, som lyse gule til lyse brune krystaller.

En 200 mg porsjon derav ble tørket ved 120°C i 30 minutter til å gi krystaller av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (194 mg).

Når et pulver-røntgendiffraksjonsmønster av de oppnådde krystaller ble målt, matchet det diffraksjonsmønsteret av krystallene oppnådd i eksempel 1C, hvilket bekrefter at de oppnådde krystaller var identiske krystaller med krystallene oppnådd i eksempel 1C (anhydratkrystaller (form C)).

Eksempel 1C: fremstilling av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (anhydratkrystaller (form C)) (Alternativ metode 2)

Etter suspendering av 2,50 kg (14,6 mol) 7-amino-3-cyano-4-metyl-1H-indol og 3,24 kg (16,06 mol) 3-cyanobenzensulfonylchlorid [CAS No.56542-67-7] i 25 l etylacetat, ble 87,5 l metylacetat og 37,5 l vann tilsatt dertil. Deretter ble 1,39 kg (17,52 mol) pyridin tilsatt dråpevis og blandingen ble omrørt i 2 timer.

Etter tilsetning av 0,36 l (4,38 mol) konsentrert saltsyre til reaksjonsblandingen, ble den utsatt for væske-væske-separasjon og det organiske laget ble vasket med en blanding av 37,5 l vann og 8,8 l etanol. Etter

tilsetning av aktivert karbon til det organiske laget og omrøring ved 50°C i 30 minutter, ble blandingen filtrert og konsentrert. Til denne ble det tilsatt 30 l isopropylalkohol, og etter re-konsentrering ble 91 l isopropylalkohol og 9,1 l vann tilsatt og blandingen ble oppvarmet ved 70°C. Oppløsning ble bekreftet
5 etter 2 timer, og deretter ble klarende filtrering utført og 11,4 l isopropylalkohol og 1,1 l vann ble tilsatt. Oppløsningen ble sakte avkjølt til 7°C ved 10°C/time (med innføring av krystallkimer ved 64°C), og etter omrøring over natten ved 7°C, ble krystallene samlet ved filtrering. Krystallene ble tørket ved 70°C under redusert trykk til å gi 3,6 kg av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk
10 pulver (utbytte: 73%).

Fuktighetsinnholdet av det oppnådde hvite krystallinske pulver ble målt ved Karl Fischer-metoden til å være 0,1%, hvilket bekrefter at de oppnådde krystaller var anhydratkrystaller. HPLC-analyse bekreftet også at de oppnådde
15 krystaller var N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid. (HPLC-betingelser)

Mobil fase: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄ = 500/500/1 (volum/volum/volum)

Strømningshastighet: 1,0 ml/min

Deteksjon: UV (282 nm)

20 Kolonne: YMC-Pack Pro C18 250 x 4,6 mm

Kolonnetemperatur: 25°C

Retensjonstid: 8,3 min

Et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for de oppnådde krystaller er vist i fig. 3, og diffraksjonsvinkel (2θ) toppen og toppintensiteten er vist i tabell 7.
25

2 theta (grader)	Relativ intensitet
11,4	47
13,0	24
14,4	20
15,2	21
16,4	30
17,0	16
19,1	100
19,8	36
20,4	12
20,9	15
22,6	37
24,0	25
24,5	28
25,0	27
25,6	19
26,3	35
26,8	23
28,8	35
31,6	24
32,7	10

(Tabell 7)

- En ^{13}C fastfase NMR-spektrum, for de oppnådde krystaller er vist i fig. 5, og de
- 5 kjemisk skiftene er opplistet i tabell 8.

[Tabell 8]

Kjemisk skift (ppm)
143,4
137,7
136,9
134,2
131,1
128,5
126,4
125,8
124,3
120,0
118,8
115,8
111,0
84,5
19,4

Et infrarødt spektrum (KBr) for de oppnådde krystaller er vist i fig. 7, og bølgetallene (cm^{-1}) og transmittansene (%T) av absorpsjonstoppen er vist i tabell 9.

5 [Tabell 9]

BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T
3212	5	1087	23
2954	26	1060	38
2872	26	984	25
2242	22	939	41
2223	7	905	25
1715	47	839	45
1617	49	819	38
1519	29	795	32
1472	42	754	33
1443	12	690	19
1410	20	676	16
1337	12	652	26
1316	17	625	24
1260	32	607	28
1207	33	588	20
1178	32	559	17
1158	6	518	14
1102	32	420	45

Eksempel1D: fremstilling av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (hydratkrystaller (form A))

10 N-(3-Cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (31,8 g) ble oppløst i isopropylalkohol (954 ml) og vann (9,5 ml) ved en ekstern temperatur på 80°C . Anhydrat-kimkrystaller (95,4 mg) ble tilsatt, og hurtig isavkjøling ble tilført. Etter omrøring i 30 minutter ble krystallene samlet ved

15 filtrering, vasket 20 ganger med isopropylalkohol (60 ml), og tørket ved 19°C i 3,5 timer under redusert trykk til å gi hvite krystaller av tittelforbindelsen (28,1 g). Et pulver-røntgendiffraksjonsmønster av de oppnådde krystaller ble målt, og det matchet diffraksjonsmønsteret av krystallene oppnådd i eksempel 1F, hvilket bekrefter at krystallene oppnådd i dette eksempelet var av den samme

20 typen som krystallene oppnådd i eksempel 1F.

Eksempel 2D: fremstilling av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (anhydratkrystaller (form C)) (Alternativ metode 3)

Etter suspendering av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (5 g) oppnådd i eksempel 1D i vann (100 ml), ble blandingen oppvarmet og omrørt ved 80°C i 17 timer. Den fikk deretter avkjøles til romtemperatur, og deretter ble krystallene samlet ved filtrering, vasket med vann (20 ml) og tørket under redusert trykk ved t 70°C i 22 timer til å gi krystaller av tittelforbindelsen (4,20 g) (utbytte: 97,7%).

10

Et pulver-røngtendiffraksjonsmønster av de oppnådde krystaller ble målt, og det matchet diffraksjonsmønsteret av krystallene oppnådd i eksempel 1C, hvilket bekrefter at de oppnådde krystaller var identiske kystaller med krystallene oppnådd i eksempel 1C (anhydratkrystaller (form C)).

15

Eksempel 1E: fremstilling av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (anhydratkrystaller (form B))

Etter oppløsning av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (anhydratkrystaller (form C), 1,0 g) i en blandet oppløsning av dehydratisert etanol (36 ml) og vann (6 ml) i et vannbad ved 70°C, ble oppløsningen hensatt i isvann. De presipiterte krystaller ble filtrert, og de oppnådde krystaller ble tørket ved 200°C til å gi N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (anhydratkrystaller (form B)).

25

Et pulver-røngtendiffraksjonsmønster for de oppnådde krystaller vist i fig. 9.

Eksempel 1F: fremstilling av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (hydratkrystaller (form A))

30

Etter oppløsning av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (anhydratkrystaller (form C), 1,0 g) i en blandet oppløsning av den hydratisert etanol (36 ml) og vann (6 ml) i et vannbad t 70°C, ble oppløsningen hensatt i et isvannbad. De presipiterte krystaller ble filtrert til å gi N-(3-cyano-4-

metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (hydratkrystaller (form A)).

Et pulver-røngtendiffraksjonsmønster for de oppnådde krystaller er vist i fig. 4, og diffraksjonsvinkel (2θ) toppen og toppintensiteten er vist i tabell 10.

5 (Tabell 10]

1 theta (grader)	Relativ intensitet
8,5	100
11,8	8
13,9	14
15,1	20
16,5	61
17,0	17
17,7	11
19,9	16
20,3	16
21,8	8
22,2	8
23,9	23
24,5	13
25,8	41
26,3	39
28,6	13
30,2	9
34,4	7

Et ^{13}C fastfase NMR-spektrum for de oppnådde krystaller er vist i fig. 6, og de kjemiske skiftene er opplistet i tabell 11.

10 [Tabell 11]

Kjemisk skift (ppm)
139,9
136,5
134,7
131,7
130,5
129,9
128,2
126,3
122,4
119,9
118,4

116,9
114,1
111,7
82,1
16,1

Et infrarødt spektrum (KBr) for de oppnådde krystaller er vist i fig. 8, og bølgetallene (cm^{-1}) og transmittansene (%T) av absorpsjonstoppen er vist i tabell 12.

5

[Tabell 12]

BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T
3749	48	1139	17
3650	35	1108	29
3400	12	1091	32
3131	23	1060	50
3071	28	982	47
2916	42	964	54
2233	32	928	51
2217	17	907	46
1846	60	850	52
1734	58	813	42
1621	47	802	36
1517	25	702	26
1472	37	682	22
1422	13	635	28
1389	40	616	24
1347	13	597	32
1320	23	572	26
1244	46	556	29
1206	34	526	42
1179	38	508	28
1160	11	420	51

10 (Måling av pulver -røntgendiffraksjon)

Målinger av pulve-røntgendiffraksjon for krystallene oppnådd i hvert av eksemplene ble utført under de følgende målebetingelser

5 [Målebetingelser A]

Røntgenstråler: CuK α -stråler

Rørspenning: 40 kV

Rørstrøm: 20 mA

Divergensslisse: 1°

10 Mottagende slisse: 0,15 mm

Spredningsslisse: 1°

Skannehastighet: 2°/min

[Målebetingelser B]

15 Røntgenstråler: CuK α -stråler

Rørspenning: 40 kV

Rørstrøm: 200 mA

Divergensslisse: 1/2°

Mottagende slisse: 0,3 mm

20 Spredningsslisse: 1/2°

Skannehastighet: 2°/min

Krystallene oppnådd i eksempel 3A ble målt under målebetingelser A ovenfor, og krystallene oppnådd i eksempler 1B, 1C, 1E og 1F ble målt under måle-
25 betingelser B ovenfor.

(¹³C fastfase NMR-spektroskopi)

Målinger av ¹³C fastfase NMR-spektrum av krystallene oppnådd i eksempler
30 1C og 1F ble utført under de følgende betingelser.

Måletemperatur: Romtemperatur (~22°C)

Standard substans: Silikongummi (intern standard: 1,6 ppm)

Målekjerne: ¹³C (75,188829 MHz)

Pulserepetisjonstid: 70 sek (form A: eksempelle 1F), 150 sek (form C:

eksempel 1C)

Pulsmodus: CP/MAS-måling (VACPX-pm)

5 (Infrarødt-absorpsjonsspektroskopi (KBr))

Målinger av infrarødt-spektrum av krystallene oppnådd i eksempler 1C og 1F ble utført ved hjelp av kaliumbromidskive-metoden.

10 Testeksempel 1: Renhet av krystaller oppnådd i eksempel 1B

Urenhetsinnholdet i krystallene oppnådd i eksempel 1B ble målt ved HPLC. (HPLC-betingelser)

Kolonne: ODS-kolonne (indre diameter = 4,6 mm, kolonnenlengde = 250 mm, 15 partikkelstørrelse = 5 µm)

Kolonnetemperatur: 30°C

Detekteringsbølgetall: 282 nm

Strømningshastighet: 1,0 ml/min

Mobil fase:

20 Oppløsning A: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄ = 100/900/1 (volum/volum/volum)

Oppløsning B: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄ = 900/100/1 (volum/volum/volum)

Gradientprogrammet er vist i tabell 13.

[Tabell 13]

Tid(min)	Oppløsning B (%)
Initial	35
40	100
50	100

25 (Beregningsmetode for urenhetsinnhold)

Alle toppene og topparealene ble beregnet fra kromatogrammet, og urenhetsmengden for hver topp (med unntak av toppen for N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid) ble beregnet i overensstemmelse med 30 den følgende formel.

Individuelt urenhetsinnhold (%) = (individuelt urenhets-toppareal)/(det totale av alle topparealer)) x 100

- 5 Topper med urenhetsinnhold på 0,5% eller større ble registrert som urenhetsstopper, og deres totale ble registrert som urenhetsinnholdet av krystallene.

Urenhetsinnhold (%) = det totale av individuelle urenhetsinnhold (%)

10

Resultatene av HPLC-analyse viste at krystallene oppnådd i eksempel 1B inneholdt 2,17% urenheter.

Testeksempel 2: Faststoff-stabilitet mot lys

- 15 Krystallene oppnådd i eksempel 1C, eksempel 1E og eksempel 1F ble lagret i 1 måned og 3 måneder ved t 25°C/1000 Lx (LT-120D3J Light Stability Tester fra Nagano Science, Japan), og deretter ble urenhetsinnholdene målt ved HPLC.

(HPLC-betingelser)

20

HPLC ble utført under de samme betingelser som i testeksempel 1, med unntak av at eluering utført med gradientprogrammet vist i tabell 14

[Tabell 14]

Tid (min)	Oppløsning B (%)
Initial	35
25	35
40	100
50	100

25

- Urenhetsinnholdet av krystallene ble bestemt ved den samme metoden som beskrevet for testeksempel 1. Urenhetsinnholdet av krystallene oppnådd i forskjellige eksempler før og etter lagring er opplistet i tabell 15. Som vist i tabell 15, ble ingen forandring i urenhetsinnhold før og etter lagring sett f.eks. eksempel 1F og eksempel 1C, men urenhetsinnholdet økte før og etter lagring
- 30

for eksempel 1E. Dvs., krystallene oppnådd i eksempler 1F og 1C (form A og form C) hadde klart høyere stabilitet mot lys.

[Tabell 15]

Lagringsbetingelser	Urenhetsinnhold(%)		
	Eksempel 1F	Eksempel 1E	Eksempel 1C
Før lagring	0,42	0,50	0,51
25°C/1000 Lx/1 måned	0,41	0,83	0,51
25°C/1000 Lx/3 måneder	0,51	4,44	0,51

5

Disse resultatene viste at høyrene krystaller kan oppnås ved fremgangsmåten for fremstilling av en krystallinsk form av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid (form C) i samsvar med oppfinnelsen, og at de oppnådde krystaller (form C) hadde høy stabilitet mot lys og egenskaper som er egnet for farmasøytisk formulering.

10

Industriell anvendelighet

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som har en enkel krystallform og fremragende stabilitet mot lys, så vel som en fremgangsmåte for fremstilling derav.

15

Krystallene kan anvendes som den aktive bestanddel av et farmasøytisk preparat, og er spesielt egnet for anvendelse som den aktive bestanddel av en angiogeneseinhibitor, antitumormiddel, pankreatisk cancer-terapeutisk middel, kolorektal cancer-terapeutisk middel, gastrisk cancer-terapeutisk middel, brystcancer-terapeutisk middel, prostatacancer-terapeutisk middel, lungecancer-terapeutisk middel, ovarialcancer-terapeutisk middel, cancermetastaseinhibitor, diabetisk retinopai-terapeutisk middel, revmatoid artritt-terapeutisk middel eller angiom-terapeutisk middel.

20

25

PATENTKRAV

1. Krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel
5 (20 ± 0,2°) på 11,4° i en pulver-røntgendiffraksjon.
2. Krystallinsk form (form C) som angitt i krav 1, som videre har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel (20 ± 0,2°) på 19,1° i en pulver-røntgendiffraksjon.
- 10 3. Krystallinsk form (form C) som angitt i krav 1, som videre har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på 1410 ± 1 cm⁻¹ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).
- 15 4. Krystallinsk form (form C) som angitt i krav 3, som videre har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på 1443 ± 1 cm⁻¹ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).
5. Krystallinsk form (form C) som angitt i krav 1, som videre har en topp
20 ved et kjemisk skift ved omtrent 143,4 ppm i et ¹³C fast-fase NMR-spektrum.
6. Krystallinsk form (form C) som angitt i krav 5 som videre har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 131,1 ppm i et ¹³C fast-fase NMR-spektrum.
- 25 7. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i ett av kravene 1 til 6,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyano-
benzensulfonamid krystalliseres ved anvendelse av et enkelt løsningsmiddel
30 valgt fra gruppen bestående av n-propylalkohol, isopropylalkohol, n-butylalkohol, s-butylalkohol, t-butylalkohol og vann, eller et blandet løsningsmiddel derav som et krystalliseringsløsningsmiddel.
8. Fremgangsmåte som angitt i krav 7, hvori krystalliseringsløsningsmiddelet er et enkelt løsningsmiddel av isopropylalkohol eller s-butylalkohol,

eller et blandet løsningsmiddel av s-butylalkohol og vann eller et blandet løsningsmiddel av isopropylalkohol og vann.

9. Fremgangsmåte som angitt i krav 7, hvori krystalliseringsløsnings-
5 middelet er et blandet løsningsmiddel av s-butylalkohol og vann (volumforhold = 3:1-5:1) eller et blandet løsningsmiddel av isopropylalkohol og vann (volumforhold = 9:1-10:1).

10. Fremgangsmåte som angitt i krav 7, hvori krystalliseringsløsnings-
10 middelet er et blandet løsningsmiddel av s-butylalkohol og vann (volumforhold = 3,9:1-4,1:1).

11. Fremgangsmåte som angitt i krav 7, hvori N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid oppvarmes og oppløses i et løsnings-
15 middel og deretter krystalliseres.

12. Fremgangsmåte som angitt i krav 7, hvori N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid oppvarmes og oppløses i et løsningsmiddel og deretter krystalliseres ved gradvis avkjøling.

20

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i ett av kravene 1 til 6, kjennetegnet ved at N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid oppvarmes ved 80-130°C.

25

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i ett av kravene 1 til 6,
karakterisert ved at N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyano-
30 benzensulfonamid oppvarmes og omrøres i vann ved 60-90°C.

15. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i ett av kravene 1 til 6,

karakterisert ved at en krystallinsk form av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat oppvarmes ved 80-130°C.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form (form C) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamid som angitt i ett av kravene 1 til 6,

karakterisert ved at en krystallinsk form av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat oppvarmes og omrøres i vann ved 60-90°C.

10

17. Krystallinsk form (form A) av N-(3-cyano-4-metyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzensulfonamidhydrat som har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $8,5^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon.

18. Krystallinsk form (form A) som angitt i krav 17, som videre har en diffraksjonstopp ved en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $25,8^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon.

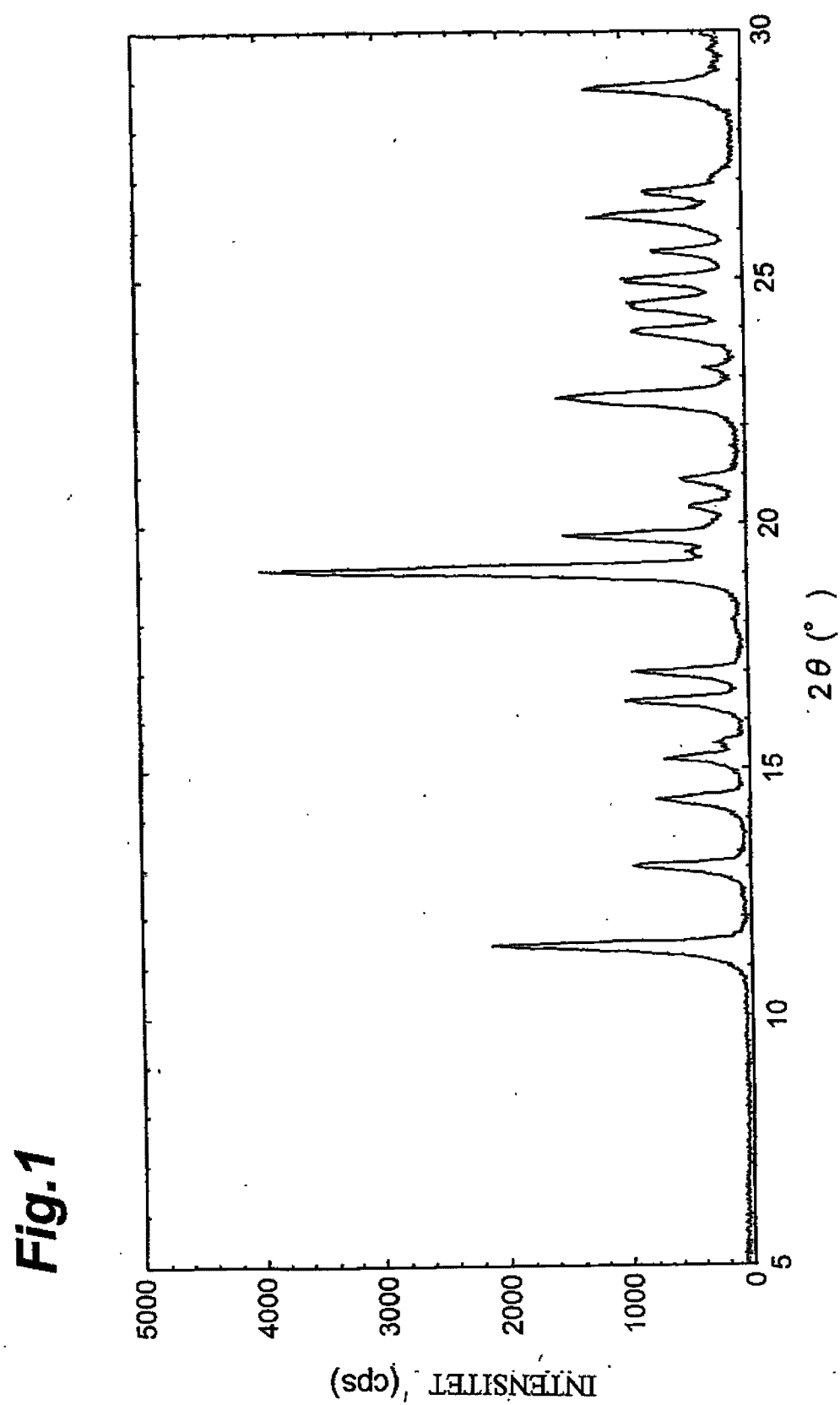
19. Krystallinsk form (form A) som angitt i krav 17, som videre har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $616 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).

20. Krystallinsk form (form A) som angitt i krav 19, som videre har en absorpsjonstopp ved et bølgetall på $802 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum (KBr).

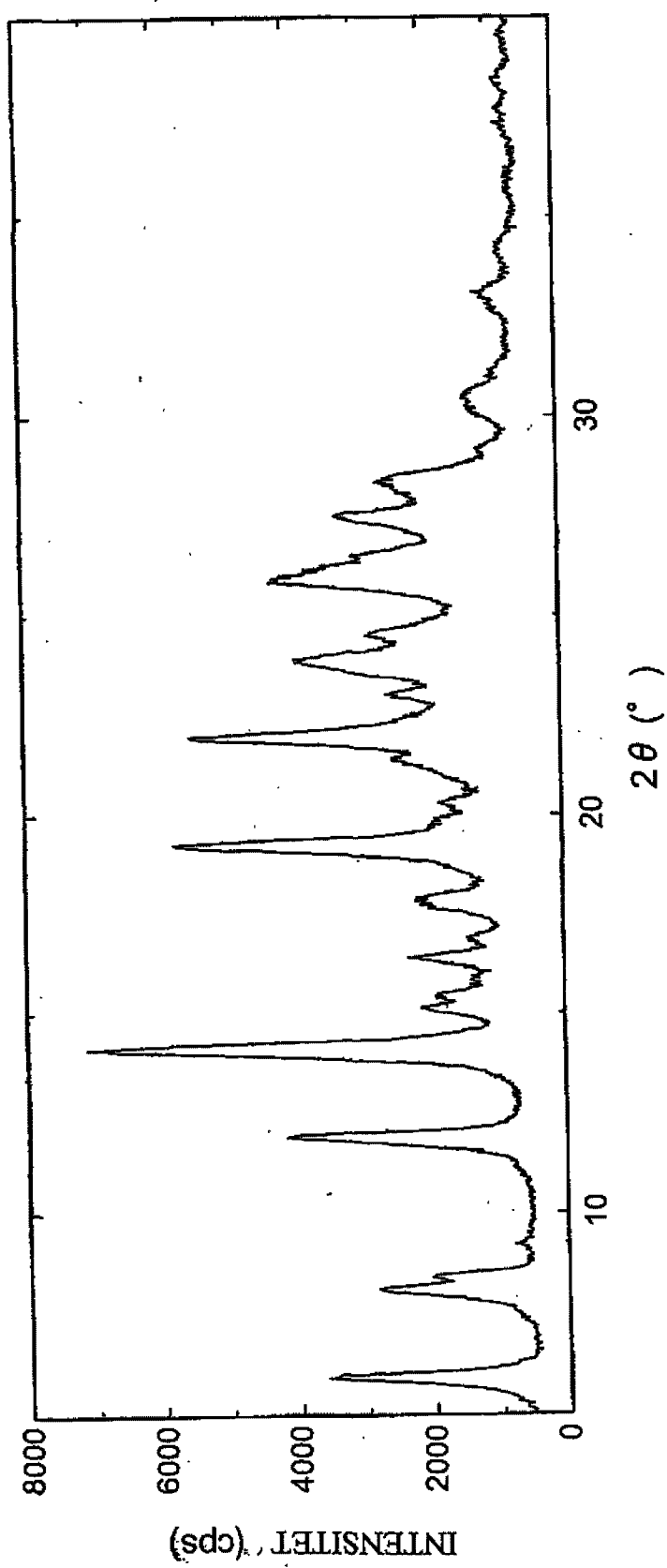
21. Krystallinsk form (form A) som angitt i krav 17, som videre har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 134,7 ppm i et ^{13}C fast-fase NMR-spektrum.

22. Krystallinsk form (form A) som angitt i krav 21, som videre har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 126,3 ppm i et ^{13}C fast-fase NMR-spektrum.

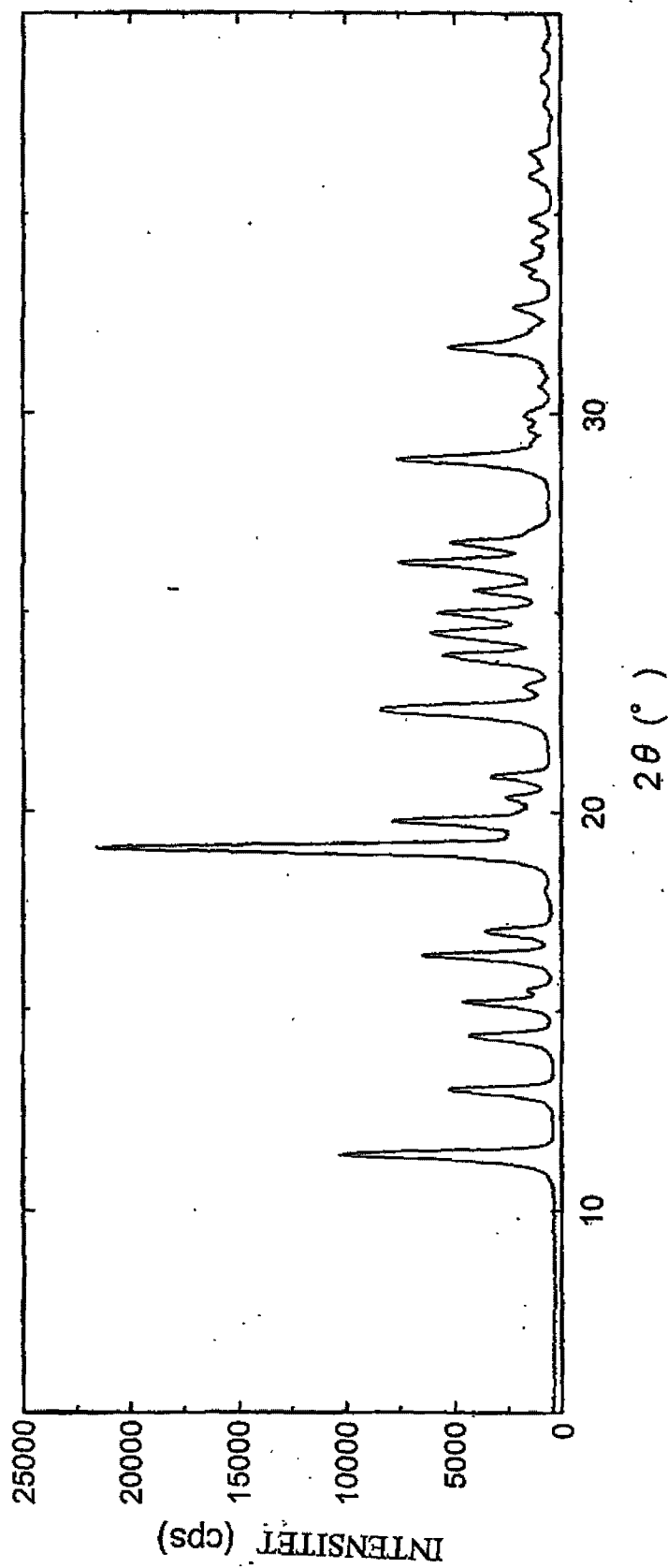
1/9



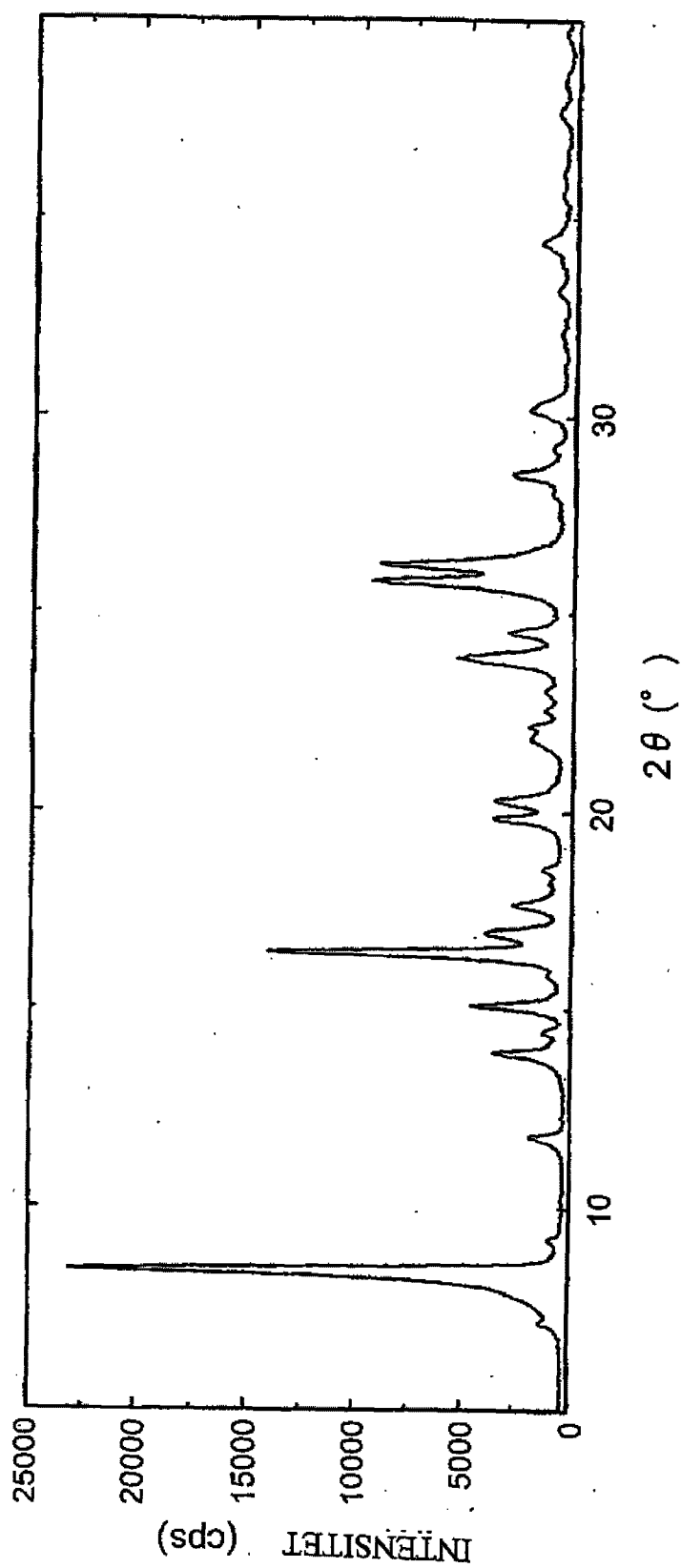
2/9

Fig.2

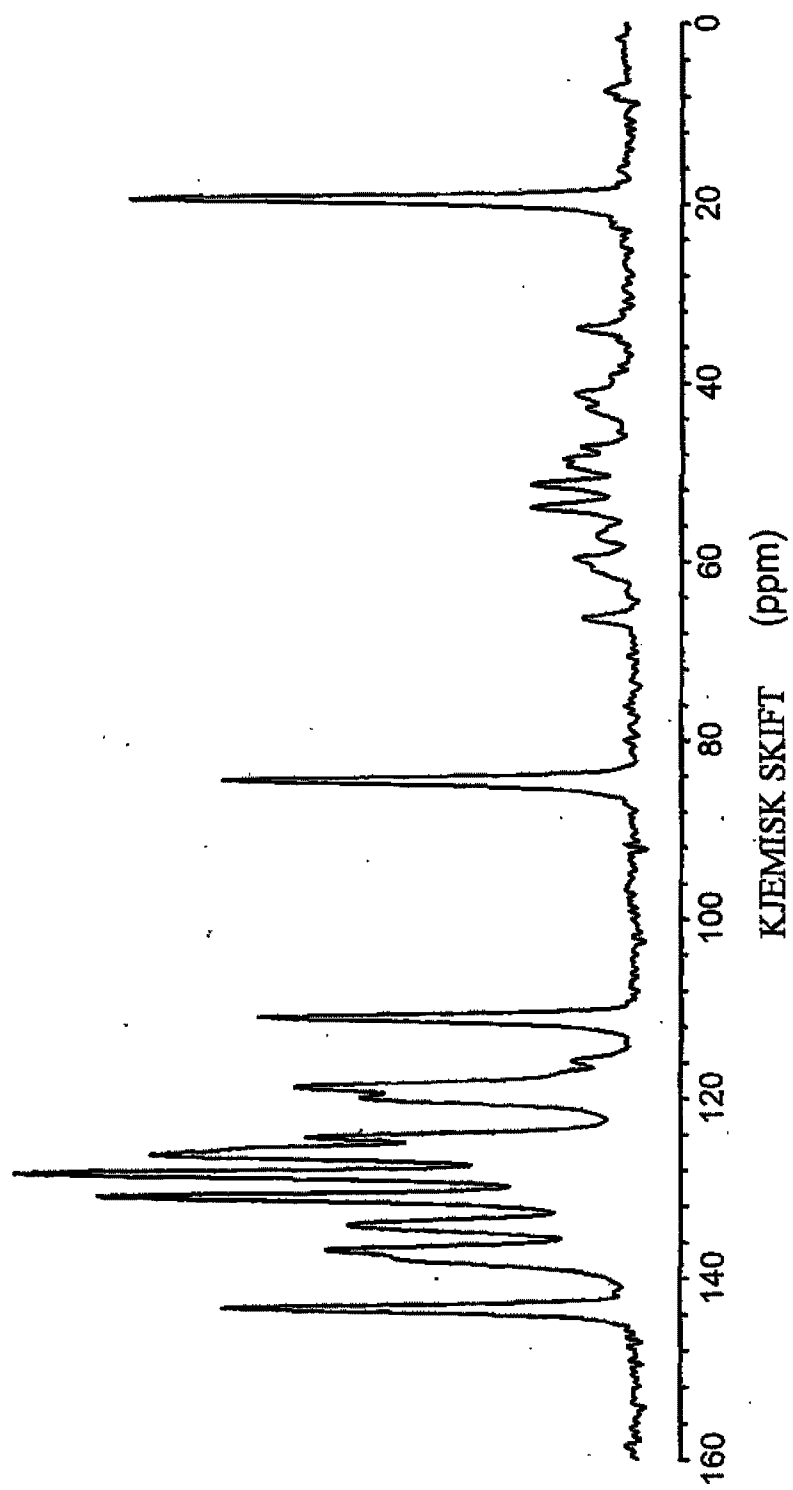
3/9

Fig.3

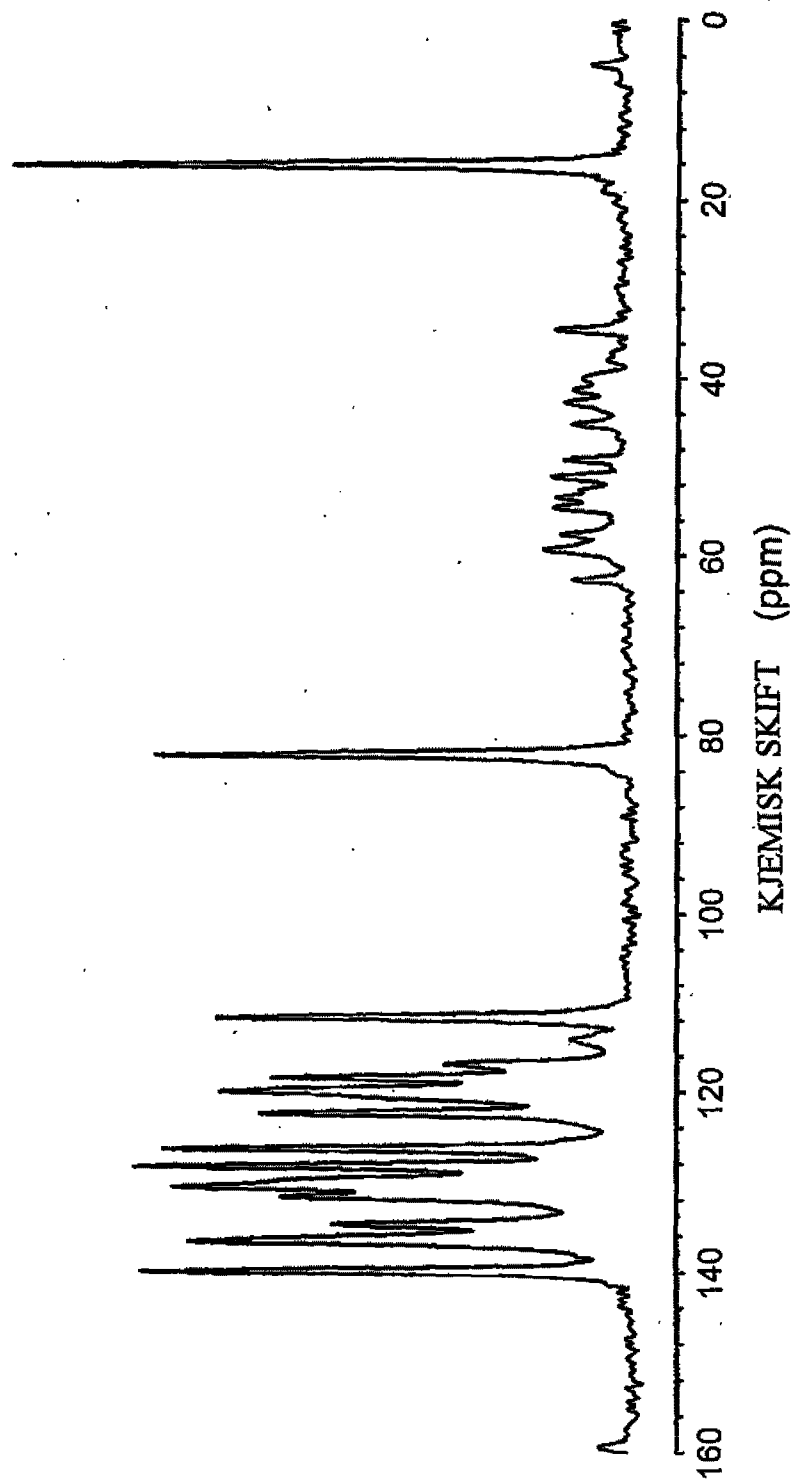
4/9

Fig.4

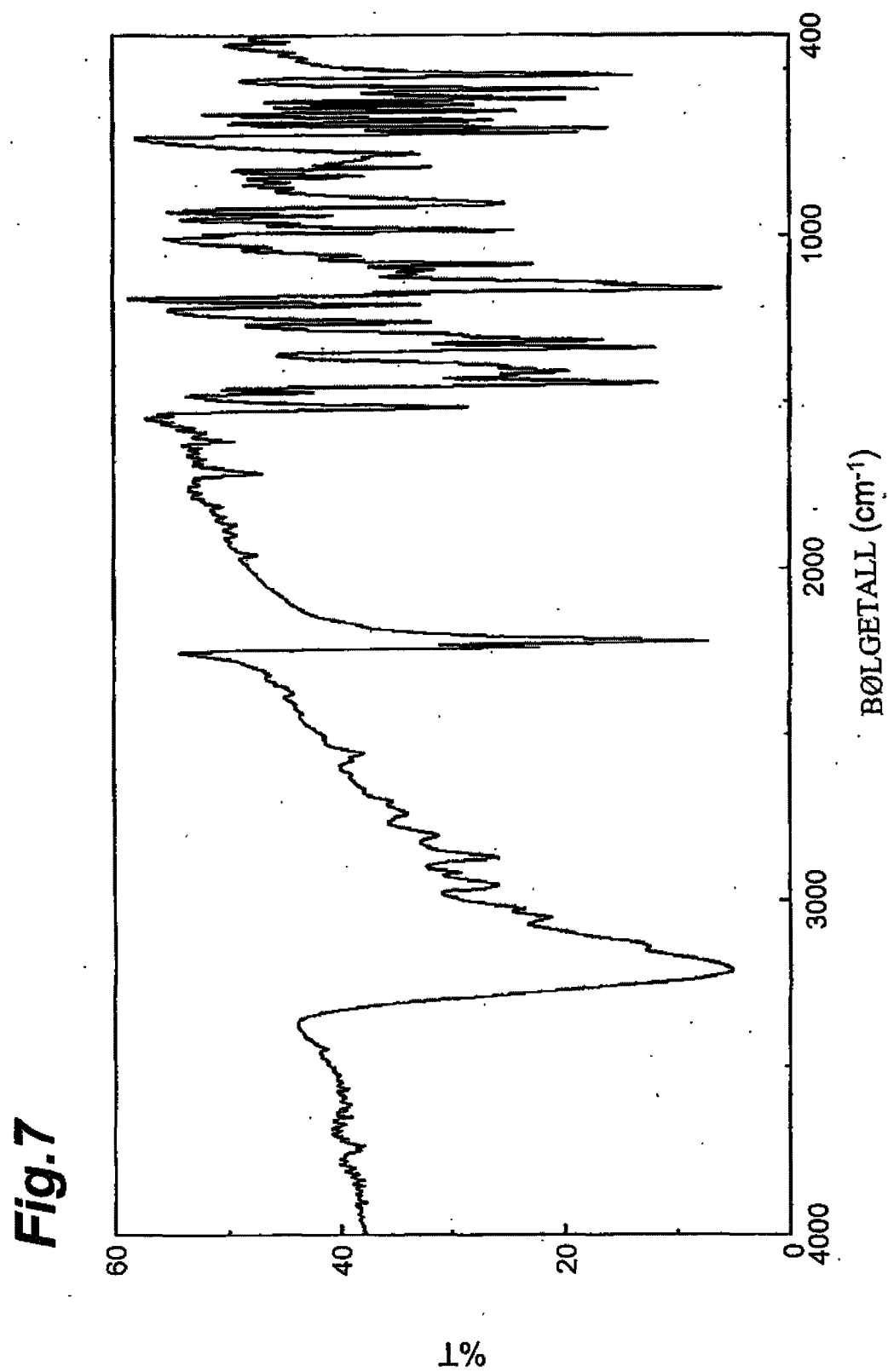
5/9

Fig.5

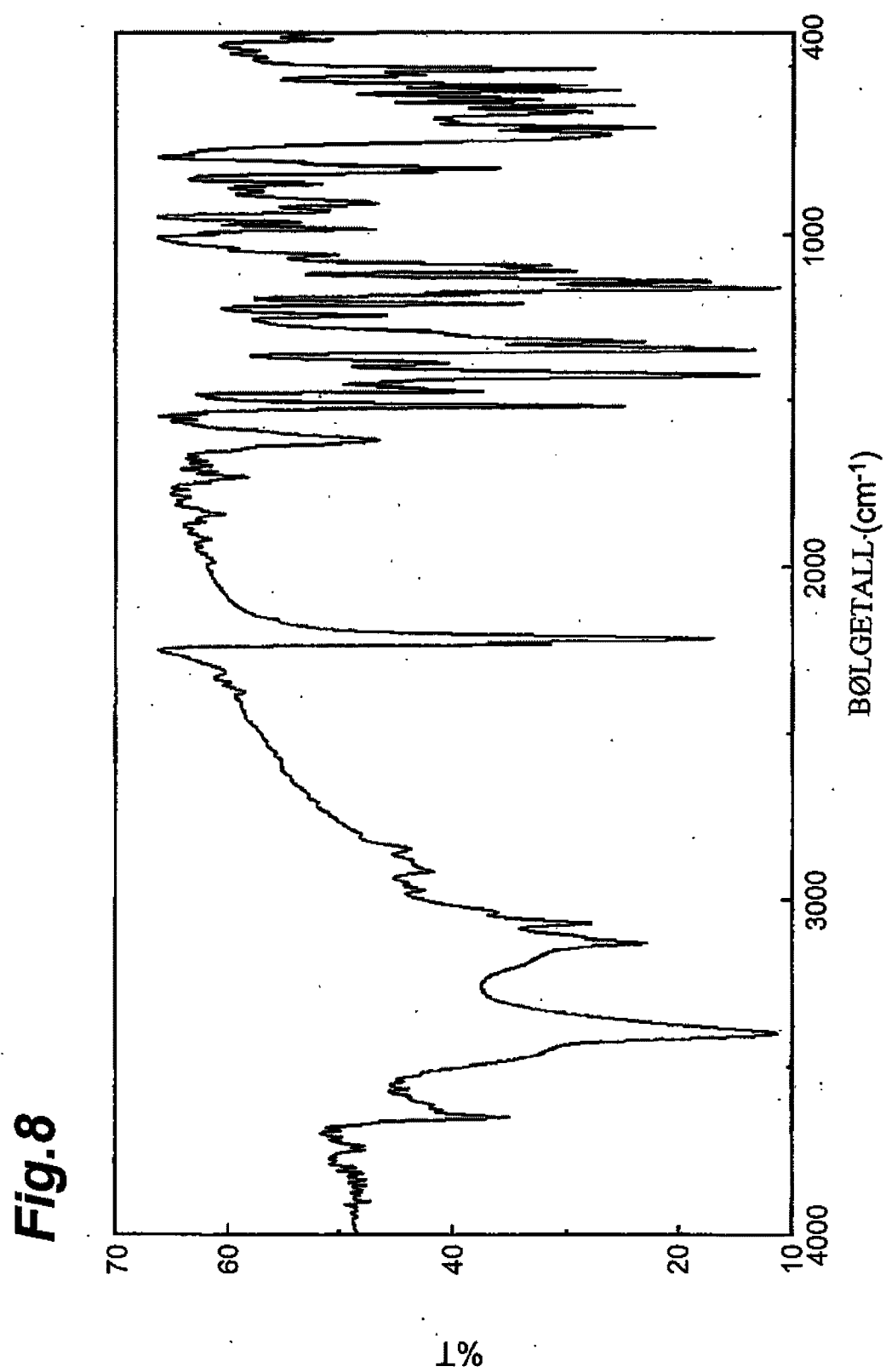
6/9

Fig. 6

7/9



8/9



9/9

Fig.9