

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710166794.9

[43] 公开日 2008 年 4 月 23 日

[11] 公开号 CN 101165049A

[22] 申请日 2004.9.1

[21] 申请号 200710166794.9

分案原申请号 200480026069.6

[30] 优先权

[32] 2003.9.10 [33] JP [31] 318953/2003

[71] 申请人 卫材 R&D 管理有限公司

地址 日本东京都

[72] 发明人 高桥惠子 林宪司 阿部太一

大前贵生 加藤隆

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
代理人 杨宏军

权利要求书 1 页 说明书 35 页 附图 9 页

[54] 发明名称

含磺酰胺的吡啶化合物结晶

[57] 摘要

一种含磺酰胺的吡啶化合物结晶，是 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶(A 晶)，其特征为，在粉末 X 射线衍射中，于衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.5° 处具有衍射峰。

1. 一种 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶（A 晶），其特征为，在粉末 X 射线衍射中，于衍射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 8.5° 处具有衍射峰。

2. 如权利要求 1 所述的结晶（A 晶），其中在粉末 X 射线衍射中，还在衍射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 25.8° 处具有衍射峰。

3. 一种 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶（A 晶），其特征为，在红外线吸收光谱（KBr 法）中，于波数 $616 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

4. 如权利要求 3 所述的结晶（A 晶），其中在红外线吸收光谱（KBr 法）中，还在波数 $802 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

5. 一种 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶（A 晶），其特征为，在 ^{13}C 固体 NMR 光谱中，于化学位移约 134.7ppm 处具有峰。

6. 如权利要求 5 所述的结晶（A 晶），其中在 ^{13}C 固体 NMR 光谱中，还在化学位移约 126.3ppm 处具有峰。

含磺酰胺的吲哚化合物结晶

本申请是申请日为 2004 年 09 月 01 日、申请号为 200480026069.6（国际申请号为：PCT/JP2004/012649）、发明名称为“含磺酰胺的吲哚化合物结晶及其制造方法”的申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及一种适合作为具有血管新生抑制作用的抗肿瘤剂的含磺酰胺的吲哚化合物结晶及其制造方法。

背景技术

含磺酰胺的吲哚化合物适合作为具有血管新生抑制作用的抗肿瘤剂，其中，N-（3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基）-3-氰基苯磺酰胺〔以下称为化合物（5b）〕显示优越的抗肿瘤效果（参照专利文献 1）。化合物（5b）的制造方法公开在专利文献 1 的实施例 1 中。

专利文献 1：国际公开第 00/50395 号说明书

发明内容

本发明人等将专利文献 1 的实施例 1 数次重试，结果发现不一定能获得固定的结晶。作为医药的有效成分，必须稳定供应一定品质的产品。因此，以结晶性物质形态获得医药的有效成分时，期望具有由单一的晶型所成、对光等稳定的良好物性。还希望开发出能稳定地以工业规模制造上述结晶的方法。因此，本发明以提供由化合物（5b）的单一晶型形成的结晶及其制造方法为目的。

本发明人等经深入探讨，不断研究的结果发现，通过在化合物（5b）结晶析出时使用特定的溶剂，可获得单一晶型的化合物（5b），完成本发明。

即，本发明提供下述的〔1〕～〔30〕。

〔1〕在粉末 X 射线衍射中，在衍射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 11.4° 处具有衍射峰的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基）-3

- 氰基苯磺酰胺的结晶 (C 晶)。

[2] 如 [1] 所述的结晶 (C 晶)，其中在粉末 X 射线衍射中，还在衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° 处具有衍射峰。

[3] 在红外线吸收光谱 (KBr 法) 中，在波数 $1410 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰的 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺的结晶 (C 晶)。

[4] 如 [3] 所述的结晶 (C 晶)，其中在红外线吸收光谱 (KBr 法) 中，还在波数 $1443 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[4-2] 如 [1] 或 [2] 所述的结晶 (C 晶)，其中在红外线吸收光谱 (KBr 法) 中，在波数 $1410 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[4-3] 如 [4-2] 所述的结晶 (C 晶)，其中在红外线吸收光谱 (KBr 法) 中，还在波数 $1443 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[5] 在 ^{13}C 固体 NMR 光谱中，在化学位移约 143.4ppm 处具有峰的 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺的结晶 (C 晶)。

[6] 如 [5] 所述的结晶 (C 晶)，其中在 ^{13}C 固体 NMR 光谱中，还在化学位移约 131.1ppm 处具有峰。

[6-2] 如 [1] ~ [4-3] 中任一项所述的结晶 (C 晶)，其中在 ^{13}C 固体 NMR 光谱中，在化学位移约 143.4ppm 处具有峰。

[6-3] 如 [6-2] 所述的结晶 (C 晶)，其中在 ^{13}C 固体 NMR 光谱中，还在化学位移约 131.1ppm 处具有峰。

[7] 如 [1] ~ [6-3] 中任一项所述的 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺的结晶 (C 晶) 的制造方法，其特征为，使用选自正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、叔丁醇、及水的单一溶剂或其混合溶剂作为晶析溶剂，使 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺结晶析出。

[8] 如 [7] 所述的制造方法，其中晶析溶剂为异丙醇或仲丁醇的单一溶剂、仲丁醇与水的混合溶剂或异丙醇与水的混合溶剂。

[9] 如 [7] 所述的制造方法，其中晶析溶剂为仲丁醇与水的

混合溶剂（容量比 3: 1~5: 1）或异丙醇与水的混合溶剂（容量比 9: 1~10: 1）。

〔10〕如〔7〕所述的制造方法，其中晶析溶剂为仲丁醇与水的混合溶剂（容量比 3.9: 1~4.1: 1）。

〔11〕如〔7〕所述的制造方法，其特征为，将 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺加热溶解于溶剂而使结晶析出。

〔12〕如〔7〕所述的制造方法，其特征为，将 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺加热溶解于溶剂后，逐渐冷却而使结晶析出。

〔13〕如〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的结晶（C 晶）的制造方法，其特征为，将 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺在 80~130℃下加热。

〔14〕如〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的结晶（C 晶）的制造方法，其特征为，将 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺在水中于 60~90℃下加热搅拌。

〔15〕如〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的结晶（C 晶）的制造方法，其特征为，将 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶于 80~130℃下加热。

〔16〕如〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的结晶（C 晶）的制造方法，其特征为，将 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶，在水中于 60~90℃加热搅拌。

〔17〕如〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的结晶（C 晶）的制

造方法，其特征为，将含 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的无水物结晶、及 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶的混合物，在 80~130℃ 下加热。

〔18〕如〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的结晶（C 晶）的制造方法，其特征为，将含 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的无水物结晶、及 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶的混合物，在水中于 60~90℃ 加热搅拌。

〔19〕在粉末 X 射线衍射中，在衍射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 8.5° 处具有衍射峰的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶（A 晶）。

〔20〕如〔19〕所述的结晶（A 晶），其中在粉末 X 射线衍射中，还在衍射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 25.8° 处具有衍射峰。

〔21〕在红外线吸收光谱（KBr 法）中，在波数 $616 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶（A 晶）。

〔22〕如〔21〕所述的结晶（A 晶），其中在红外线吸收光谱（KBr 法）中，还在波数 $802 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

〔22-2〕如〔19〕或〔20〕所述的结晶（A 晶），其中在红外线吸收光谱（KBr 法）中，在波数 $616 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

〔22-3〕如〔22-2〕所述的结晶（A 晶），其中在红外线吸收光谱（KBr 法）中，还在波数 $802 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

〔23〕在 ^{13}C 固体 NMR 光谱中，在化学位移约 134.7ppm 处具有峰的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶（A 晶）。

〔24〕如〔23〕所述的结晶（A 晶），其中在 ^{13}C 固体 NMR 光谱中，还在化学位移约 126.3ppm 处具有峰。

〔24-2〕如〔19〕~〔22-3〕所述的结晶(A晶),其中在¹³C固体NMR光谱中,在化学位移约134.7ppm处具有峰。

〔24-3〕如〔24-2〕所述的结晶(A晶),其中在¹³C固体NMR光谱中,还在化学位移约126.3ppm处具有峰。

〔25〕一种医药组合物,其特征为含有〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的结晶。

〔26〕一种血管新生抑制剂,其特征为含有〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的结晶。

〔27〕一种抗肿瘤剂、胰腺癌治疗剂、大肠癌治疗剂、胃癌治疗剂、乳癌治疗剂、前列腺癌治疗剂、肺癌治疗剂、卵巢癌治疗剂、癌转移抑制剂、糖尿病性视网膜症治疗剂、风湿性关节炎治疗剂、或血管瘤治疗剂,其特征为含有〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的结晶。

〔28〕一种有效治疗或预防血管新生障碍疾病的方法,其特征为,对患者给予药理学有效量的〔1〕~〔6-3〕中任一项所述结晶。

〔29〕一种肿瘤、胰腺癌、大肠癌、胃癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、癌转移、糖尿病性视网膜症、风湿性关节炎、或血管瘤的治疗或预防方法,其特征为,对患者给予药理学有效量的〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的结晶。

〔30〕如〔1〕~〔6-3〕中任一项所述的结晶在制造抗肿瘤剂、胰腺癌治疗剂、大肠癌治疗剂、胃癌治疗剂、乳癌治疗剂、前列腺癌治疗剂、肺癌治疗剂、卵巢癌治疗剂、癌转移抑制剂、糖尿病性视网膜症治疗剂、风湿性关节炎治疗剂、或血管瘤治疗剂中的用途。

依本发明的制造方法,能轻易地以工业规模制造由化合物(5b)的单一晶型构成的结晶(C晶)。本发明的各结晶(A晶、C晶)可通过晶析等制造单一的结晶形态,另外,具有对光稳定的优异物性,适合用作抗肿瘤剂的有效成分。A晶也适合作为利用热转

移法制造 C 晶时的中间体。

附图说明

图 1 为实施例 3A 所得结晶的粉末 X 射线衍射图案。

图 2 为实施例 1B 所得结晶的粉末 X 射线衍射图案。

图 3 为实施例 1C 所得结晶的粉末 X 射线衍射图案。

图 4 为实施例 1F 所得结晶的粉末 X 射线衍射图案。

图 5 为实施例 1C 所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱图。

图 6 为实施例 1F 所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱图。

图 7 为实施例 1C 所得结晶的红外线吸收光谱 (KBr 法)。

图 8 为实施例 1F 所得结晶的红外线吸收光谱 (KBr 法)。

图 9 为实施例 1E 所得结晶的粉末 X 射线衍射图案。

具体实施方式

下面详细说明本发明的内容。本发明的结晶是具有下述特征的化合物 (5b) 的结晶 (A 晶、C 晶)。粉末 X 射线衍射、红外线吸收光谱 (KBr 法)、 ^{13}C 固体 NMR 光谱的各测定条件没有特别限定, 优选在本说明书中记载的测定条件下测定。

N - (3 - 氰基 - 4 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 7 - 基) - 3 - 氰基苯磺酰胺的无水结晶 (C 晶)

本发明的结晶 (C 晶) 为由化合物 (5b) 的单一晶型构成的无水物结晶, 是特征为在粉末 X 射线衍射中, 在衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.4° 处具有衍射峰的结晶; 或, 特征为在衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.4° 处及 19.1° 处具有衍射峰的结晶。在粉末 X 射线衍射中的上述特征峰在利用专利文献 1 公开的制造方法得到的结晶 (参照后述的实施例 1B、表 6 及图 2) 中观察不到。另外, 本发明的结晶 (C 晶) 是特征为在红外线吸收光谱 (KBr 法) 中, 在波数 $1410 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰的结晶, 或, 特征为在波数 $1410 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处及

1443 ± 1 cm⁻¹ 处具有吸收峰的结晶。而且，本发明的结晶（C 晶）是特征为在 ¹³C 固体 NMR 光谱中，于化学位移约 143.4 ppm 处具有峰的结晶；或特征为于化学位移约 143.4 ppm 处及约 131.1 ppm 处具有峰的结晶。

一般而言，由于在粉末 X 射线衍射中，衍射角度（2θ）产生衍射角 ± 0.2° 范围内的误差，因此必须理解为上述衍射角度值也包含 ± 0.2° 范围内的数值。因此，不仅粉末 X 射线衍射中的峰的衍射角度完全一致的结晶，峰的衍射角度以 ± 0.2° 的误差一致的结晶也包含在本发明中。

具体而言，本说明书中，所谓“于衍射角度（2θ ± 0.2°）11.4° 处具有衍射峰”是指“于衍射角度（2θ）11.2° ~ 11.6° 的范围内具有衍射峰”之意；所谓“于衍射角度（2θ ± 0.2°）19.1° 处具有衍射峰”是指“于衍射角度（2θ）18.9° ~ 19.3° 的范围具有衍射峰”之意。

同样地本说明书中所谓“于波数 1410 ± 1 cm⁻¹ 处具有吸收峰”是指“于波数 1409 ~ 1411 cm⁻¹ 的范围内具有吸收峰”之意。另外，本说明书中所谓“于波数 1443 ± 1 cm⁻¹ 处具有吸收峰”是指“于波数 1442 ~ 1444 cm⁻¹ 的范围内具有吸收峰”之意。

本说明书中所谓“于化学位移约 143.4 ppm 处具有峰”是指在“通常的测定条件下进行 ¹³C 固体 NMR 光谱测定，具有认为与化学位移 143.4 ppm 同等的峰”之意。另外，本说明书中所谓“于化学位移约 131.1 ppm 处具有峰”是指“在通常的测定条件下进行 ¹³C 固体 NMR 光谱测定，具有认为与化学位移 131.1 ppm 同等的峰”之意。

N - (3 - 氰基 - 4 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 7 - 基) - 3 - 氰基苯磺酰胺的水合物结晶 (A 晶)

本发明的结晶（A 晶）为由化合物（5b）的单一晶型构成的水合物结晶，是特征为在粉末 X 射线衍射中，于衍射角度（2θ ± 0.2°）8.5° 处具有衍射峰的结晶；或，特征为在衍射角度（2θ ± 0.2°）

°) 8.5° 处及 25.8° 处具有衍射峰的结晶。另外, 本发明的结晶 (A 晶) 是特征为在红外线吸收光谱 (KBr 法) 中, 于波数 $616 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰的结晶; 或, 特征为在波数 $616 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处及波数 $802 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰的结晶。而且, 本发明的结晶 (A 晶) 是特征为在 ^{13}C 固体 NMR 光谱中, 于化学位移约 134.7ppm 处具有峰的结晶; 或, 特征为于化学位移约 134.7ppm 处及约 126.3ppm 处具有峰的结晶。

一般而言, 由于粉末 X 射线衍射中的衍射角度 (2θ) 产生衍射角 ± 0.2 范围内的误差, 因此必须理解为上述衍射角度值也包含 $\pm 0.2^{\circ}$ 范围内的数值。因此, 不仅粉末 X 射线衍射中的峰的衍射角度完全一致的结晶, 峰的衍射角度以 $\pm 0.2^{\circ}$ 的误差一致的结晶也包含在发明中。

本说明书中所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) 8.5° 处具有衍射峰”是指“于衍射角度 (2θ) $8.3^{\circ} \sim 8.7^{\circ}$ 的范围内具有衍射峰”之意; 所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) 25.8° 处具有衍射峰”是指“于衍射角度 (2θ) $25.6^{\circ} \sim 26.0^{\circ}$ 的范围内具有衍射峰”之意。

同样地本说明书中所谓“于波数 $616 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有衍射峰”是指“于波数 $615 \sim 617\text{cm}^{-1}$ 的范围内具有吸收峰”之意。另外, 本说明书中所谓“于波数 $802 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“于波数 $801 \sim 803\text{cm}^{-1}$ 的范围内具有吸收峰”之意。

本说明书中所谓“于化学位移约 134.7ppm 处具有峰”是指“在通常的测定条件下进行 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定, 具有认为与化学位移 134.7ppm 同等的峰”之意。另外, 本说明书中所谓“于化学位移约 126.3ppm 处具有峰”是指“在通常的测定条件下进行 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定, 具有认为与化学位移 126.3ppm 同等的峰”之意。

本发明的结晶 (A 晶), 例如, 可通过将本发明的结晶 (C 晶) 用乙醇与水的混合溶剂重结晶而得到。

<C 晶的制造方法 (晶析法)>

本发明的结晶（C 晶）可以通过下述方法以工业规模稳定地制造，所述方法为：根据专利文献 1 的实施例 1 或本说明书的制造例 3A 制造化合物（5b），使化合物（5b）从特定的溶剂中结晶析出而制成。晶析中使用的化合物（5b）可以为任何形态。即，可以为水合物、无水物，也可以为非晶质、结晶质（包含由多个结晶多形构成的结晶），还可以为其混合物。

晶析中使用的溶剂为选自正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、叔丁醇及水的单一溶剂或上述溶剂的混合溶剂。混合溶剂优选由上述组中选择 2 种溶剂的混合溶剂。优选的溶剂为异丙醇或仲丁醇的单一溶剂、仲丁醇与水的混合溶剂、或异丙醇与水的混合溶剂；更优选为仲丁醇与水的混合溶剂、或异丙醇与水的混合溶剂；最优选仲丁醇与水的混合溶剂。

使用仲丁醇与水的混合溶剂时的混合比（容量比）优选为 3: 1~5: 1，更优选为 3.9: 1~4.1: 1，最优选为 4: 1。

使用异丙醇与水的混合溶剂时的混合比（容量比）优选为 5: 1~100: 1，更优选为 9: 1~100: 1，进一步优选为 9.9: 1~10.1: 1，最优选为 10: 1。

另外，溶剂的使用量可以化合物（5b）通过加热而溶解的量为下限，以结晶的收率显著下降的量为上限，适当选择；以相对于化合物（5b）重量的容量比表示时，优选为 3~40 倍量（v/w），更优选为 10~20 倍量（v/w），进一步优选为 15~17 倍量（v/w），最优选为 15.7~16.3 倍量（v/w）。

溶解化合物（5b）的温度只要对应于溶剂适当选择使化合物（5b）溶解的温度即可，优选 75℃~加热回流温度。晶析时的冷却优选考虑对结晶的品质、粒度的影响，适当调整冷却速度而实施，更优选逐渐冷却（以 40℃/小时或 40℃/小时以下的速度冷却）。更优选的冷却速度为 5~20℃/小时，进一步优选约 10℃/小时。另外，最后的晶析温度可根据结晶的收率与品质适当选择，优选室温~0℃，更优选 9~5℃，进一步优选 6.5~7.5℃。

将晶析后的结晶利用通常的过滤操作进行分离，根据需要以适当的溶剂进行清洗，再经干燥，可得目标物的结晶。结晶的清洗所使用的溶剂可与晶析溶剂相同，优选仲丁醇。

利用过滤操作分离的结晶（主要）为无水物结晶（C晶）时的干燥虽可通过放置于大气中来进行，但大批量制造时缺乏效率，优选加热干燥。干燥温度可根据产量适当选择，优选 40~130℃，更优选 65~75℃，进一步优选 70℃。干燥时间只要根据产量、干燥装置、干燥温度等适当选择残留溶剂下降至规定量的时间即可。另外，干燥可在通风下进行，也可以在减压下进行，优选在减压下进行。减压度只要根据产量、干燥装置、干燥温度等适当选择即可。

<C晶的制造方法（热转移法）>

可以将化合物（5b）热转移来制造 C晶。热转移中所使用的化合物（5b）可以为任何形态。即，可以为水合物、无水物，也可以为非晶质、结晶质（包含多个结晶多形构成的结晶），还可以为其混合物。特别优选的形态为化合物（5b）的水合物结晶、或化合物（5b）的无水结晶及化合物（5b）的水合物结晶的混合物。作为上述混合物，可使用例如化合物（5b）在重结晶时骤冷而得到的混合物（本说明书的实施例 2B 及 1D）。

通过将化合物（5b）在加热干燥装置中加热干燥，可获得 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺无水物结晶（C晶）。

加热温度可根据产量适当选择，优选 80~130℃，更优选 119~121℃，进一步优选 120℃。干燥时间只要根据产量、干燥装置、干燥温度等适当选择残留溶剂下降至规定量的时间即可，优选 10 分钟~12 小时，更优选 30 分钟~3 小时。另外，干燥可在通风下或减压下进行，优选后者。减压度只要根据产量、干燥装置、干燥温度等适当选择即可。

另外，通过将化合物（5b）悬浮于水中，加热搅拌后滤取，可

获得 C 晶。所使用的水量没有特别限制, 优选含悬浮的水合物的结晶的 5~30 倍量 (v/w), 更优选为 18~22 倍量 (v/w), 进一步使用 20 倍量 (v/w)。进行加热搅拌的温度为 60~90℃, 优选 75~85℃, 进一步优选 80℃。进行加热搅拌的时间为 1 小时~24 小时, 优选 3~18 小时, 进一步优选 16~18 小时。

所得的无水物结晶可在与晶析法中记载的干燥方法·条件同样的方法·条件下进行进一步干燥。

利用上述方法得到的 C 晶由单一晶型构成, 此晶型稳定, 具有不容易转移为其它晶型或非晶质、无吸湿性等优异物性, 也适合于制剂化。

<含有本发明的结晶的医药组合物>

关于化合物 (5b) 作为抗肿瘤剂的用途, 专利文献 1 中有详细的揭示, 与其相同, 本发明的结晶可作为抗肿瘤剂的有效成分使用。参照专利文献 1 公开的全部内容, 包含于本说明书的内容中。另外, 本发明的 C 晶由于具有优异的稳定性及物性, 因此是最适用于作为抗肿瘤剂有效成分的化合物 (5b) 用途的形态。

本发明中的结晶能以常用的方法制成片剂、散剂、细粒剂、颗粒剂、包衣剂、胶囊剂、糖浆剂、糖锭剂、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼用软膏剂、滴眼药、滴鼻药、滴耳药、糊剂、洗剂等。制剂化可使用通常所用的赋形剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、除味除臭剂、及根据需要添加的稳定化剂、乳化剂、促进吸收剂、表面活性剂、pH 调整剂、防腐剂、抗氧化剂等, 一般而言, 配合作为医药品制剂的原料所用的成分, 通过常法制成制剂。

作为上述成分, 有例如大豆油、牛油、合成甘油酯等动植物油; 液体石蜡、角鲨烷、固体石蜡等烃; 十四碳烷酸辛基十二(烷)基酯、十四碳烷酸异丙酯等酯油; 硬脂醇、二十二烷醇等高级醇; 硅树脂; 硅油; 聚环氧乙烷脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚环氧乙烷山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚环氧乙烷

硬化蓖麻油、聚环氧乙烷聚环氧丙烷嵌段共聚物等表面活性剂；羟基乙基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素等水溶性高分子；乙醇、异丙醇等低级醇；甘油、丙二醇、二丙二醇、山梨糖醇等多元醇；葡萄糖、蔗糖等糖类；无水硅酸、硅酸铝镁、硅酸铝等无机粉体；精制水等等。

作为赋形剂，有例如乳糖、玉米淀粉、白糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、结晶纤维素、二氧化硅等；粘合剂有例如聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶、虫胶、羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙二醇·聚环氧乙烷嵌段共聚物、葡甲胺等；崩解剂有例如淀粉、琼脂、明胶粉、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、羧基甲基纤维素·钙等；润滑剂有例如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、二氧化硅、硬化植物油等；着色剂使用允许添加于医药品的物质；除味除臭剂可以使用可可亚粉、薄荷醇、芳香散、薄荷油、冰片、月桂粉等。

制造口服制剂时，在加入本发明的结晶与赋形剂、以及根据需要添加的粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、除味除臭剂等后，依常法制成散剂、细粒剂、颗粒剂、片剂、包衣剂、胶囊剂等。

上述片剂、颗粒剂上也可以适当涂覆糖衣或其它需要的包衣。

另外，制造糖浆剂、注射用制剂等液体制剂时，在本发明的结晶中，加入 pH 调整剂、溶解剂、等渗剂等与根据需要添加的助溶剂、稳定化剂等，依常法制成制剂。

制造外用剂的方法没有限制，可依常法制造。即，作为制剂化中使用的基剂原料，可使用医药品、医药部外品、化妆品等通常使用的各种原料。作为使用的基剂原料的具体例，有例如动植物油、矿物油、酯油、蜡类、高级醇类、脂肪酸类、硅油、表面活性剂、磷脂类、醇类、多元醇类、水溶性高分子类、粘土矿物类、精制水等原料等，根据需要可添加 pH 调整剂、抗氧化剂、螯合剂、防腐防腐剂、着色料、香料等；本发明外用剂的基剂原料并不限于此。

另外, 根据需要也可配合血液促进剂、杀菌剂、消炎剂、细胞活化剂、维生素、氨基酸、保湿剂、角质溶解剂等成分。另外, 上述基剂原料的添加量为能够获得通常制造外用剂时设定的浓度的量。

给予本发明的结晶时, 其形态没有特别的限制, 可以按通常使用的方法口服给予, 也可以非经口给药。例如可以制成片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂、糖锭剂、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼用软膏剂、滴眼药、滴鼻药、滴耳药、糊剂、洗剂等制剂, 进行投药。本发明中的医药投药量可根据病患的年龄、性别、体重、症状的程度、疾病的具体种类、投药形式、盐的种类等, 适当选择。

含有 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺的无水物结晶(C晶)(化合物(5b)C晶)、用于人的治疗或预防等的制剂处方例如下述。

表 1 100mg 制剂全处方（相当于 1 片的含量）

成分	使用目的	处方量 (mg)
化合物(5b)C 晶	主药	100.0
甘露糖醇	赋形剂	123.8
玉米淀粉	赋形剂	36.0
低取代度羟基丙基纤维素	崩解剂	48.0
羟基丙基纤维素	粘合剂	9.6
硬脂酸镁	润滑剂	2.6
羟基丙基甲基纤维素	涂覆剂	5.7
聚乙二醇	涂覆剂	1.2
滑石粉	涂覆剂	2.6
二氧化钛	涂覆剂	0.45
黄色氧化铁	着色剂	0.05
合计		330mg

表 2 50mg 制剂全处方（相当于 1 片的含量）

成分	使用目的	处方量 (mg)
化合物(5b)C 晶	主药	50.0
甘露糖醇	赋形剂	61.9
玉米淀粉	赋形剂	18.0
低取代度羟基丙基纤维素	崩解剂	24.0
羟基丙基纤维素	粘合剂	4.8
硬脂酸镁	润滑剂	1.3
羟基丙基甲基纤维素	涂覆剂	3.4
聚乙二醇	涂覆剂	0.7
滑石粉	涂覆剂	1.6
二氧化钛	涂覆剂	0.27
黄色氧化铁	着色剂	0.03
合计		166mg

表 3 10mg 制剂全处方（相当于 1 片的含量）

成分	使用目的	处方量 (mg)
化合物(5b)C 晶	主药	10.0
甘露糖醇	赋形剂	89.9
玉米淀粉	赋形剂	38.0
低取代度羟基丙基纤维素	崩解剂	16.0
羟基丙基纤维素	粘合剂	4.8
硬脂酸镁	润滑剂	1.3
羟基丙基甲基纤维素	涂覆剂	3.4
聚乙二醇	涂覆剂	0.7
滑石粉	涂覆剂	1.6
二氧化钛	涂覆剂	0.27
黄色氧化铁	着色剂	0.03
合计		166mg

表 4 2mg 制剂全处方 (相当于 1 片的含量)

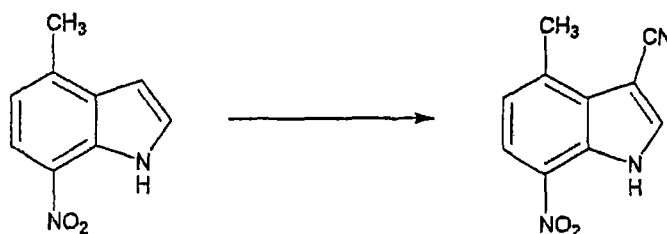
成分	使用目的	处方量 (mg)
化合物(5b)C 晶	主药	2.0
甘露糖醇	赋形剂	95.9
玉米淀粉	赋形剂	40.0
低取代度羟基丙基纤维素	崩解剂	16.0
羟基丙基纤维素	粘合剂	4.8
硬脂酸镁	润滑剂	1.3
羟基丙基甲基纤维素	涂覆剂	3.4
聚乙二醇	涂覆剂	0.7
滑石粉	涂覆剂	1.6
二氧化钛	涂覆剂	0.27
黄色氧化铁	着色剂	0.03
合计		166mg

需要说明的是, 上述处方的制剂可以按一般制药学上所使用的方法制得。

〔实施例〕

以下述实施例更详细且具体地说明本发明, 但是本发明并不限定于下述实施例。

〔实施例 1A〕: 3-氰基-4-甲基-7-硝基-1H-吲哚的制造



在二甲基甲酰胺 740mL 中, 于 0℃ 下加入氯氧化磷 235mL (2.52 摩尔); 其后于 0℃ 搅拌 0.5 小时。接着, 在此反应溶液中, 于 0℃ 下加入 4-甲基-7-硝基-1H-吲哚 370g (2.10 摩尔)

(WO00/50395 号公报)的二甲基甲酰胺溶液(1110mL),于 60℃ 下加热搅拌 2 小时。

其次,在此反应液中,以不使内温超过 80℃ 的情况下滴加羟基胺盐酸盐 292g (4.20 摩尔)的二甲基甲酰胺溶液(1850mL),于 60℃ 下加热搅拌 40 分钟。在反应混合液中冰冷下加入冰水 11.1L,进而搅拌整夜。滤取析出的结晶,进行水洗。使结晶悬浮于 11.1L 的水中,将 1N 氢氧化钠溶液加入此悬浮液中,调整 pH 至 7 后,滤取结晶,进行水洗,即得目标化合物 412g (收率: 97.6%)。

经 HPLC 分析,确认是与 WO 00/50395 号公报记载的 3-氰基-4-甲基-7-硝基-1H-吲哚相同的化合物。

(HPLC 条件)

移动相: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/70\%\text{HClO}_4=500/500/1$ (v/v/v)

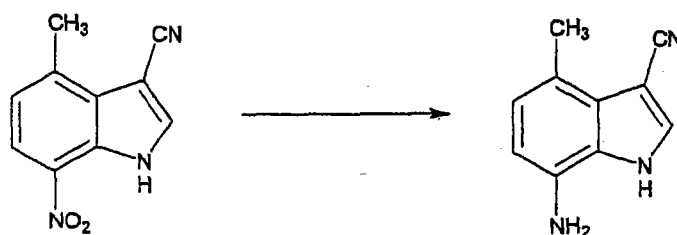
流速: 1.0mL/分钟

检测: UV (254nm)

柱: YMC - Pack Pro C18 250 × 4.6mm

[实施例 2A]: 7-氨基-3-氰基-4-甲基-1H-吲哚的制

造



将实施例 1A 所得的 3-氰基-4-甲基-7-硝基-1H-吲哚 400g (1.99 摩尔) 悬浮于乙酸乙酯 6L 与甲醇 6L 的混合液中,在 10%钯-碳 40g 的存在下,在常温、4 个大气压下添加氢气。将催化剂滤去后,对滤液进行活性碳处理、浓缩,即得粗结晶。于外温 60℃ 下将粗结晶溶解于 1,2-二甲氧基乙烷 6L 中,然后滴加水 12L。确认结晶析出后,在冰冷却下搅拌 1.5 小时,进行过滤,将结晶用水

(1L) 清洗 2 次。通过将结晶于 50℃ 下通风干燥 16 小时, 即得目标化合物 289g (收率 84.8%)。

经 HPLC 分析, 确认是与 WO 00/50395 号公报记载的 7-氨基-3-氰基-4-甲基-1H-吡啶 相同的化合物。

(HPLC 条件)

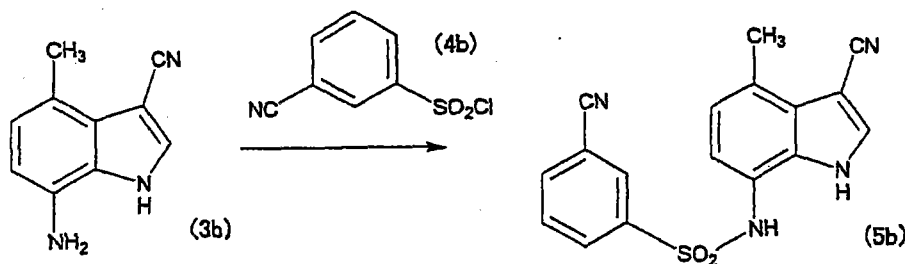
移动相: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/70\%\text{HClO}_4=400/600/1$ (v/v/v)

流速: 1.0mL/分钟

检测: UV (282nm)

柱: YMC-Pack Pro C18 250 × 4.6mm

[实施例 3A]: N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺 (无水物结晶 (C 晶)) 的制造



将实施例 2A 所得的 7-氨基-3-氰基-4-甲基-1H-吡啶 5.0g (29mmol) 及 3-氰基苯磺酰氯 6.48g (32mmol) [CAS No.56542-67-7] 悬浮于乙酸甲酯 150mL; 接着加入水 75mL、吡啶 2.83mL (35mmol), 搅拌 2 小时 40 分钟。于反应液中加入浓盐酸 0.73mL (9mmol) 后进行分液, 有机层用水 75mL、乙醇 17.5mL 的混和溶液清洗。在有机层中加入活性碳, 在 45~50℃ 下搅拌 30 分钟后, 过滤、浓缩。在由此得到的粗结晶中加入 2-丁醇 96mL 及水 24mL, 在 75℃ 使其溶解后, 以约 10℃/小时的速度逐渐冷却至 7℃, 整夜搅拌。滤取析出的结晶, 以每次 10mL 的 2-丁醇清洗 2 次, 即得目标化合物的结晶 8.17g (干燥前的重量)。再通过将此结晶于 70℃ 下减压干燥 2 小时, 即得 7.54g 的目标化合物的结晶。

以 HPLC 分析, 确认是与 WO 00/50395 号公报记载的 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺相同的化合

物。

(HPLC 条件)

移动相: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/70\%\text{HClO}_4=500/500/1$ (v/v/v)

流速: 1.0mL/分钟

检测: UV (282nm)

柱: YMC - Pack Pro C18 $250 \times 4.6\text{mm}$

另外, 所得结晶的粉末 X 射线衍射图如图 1 所示, 衍射角 (2θ) 的峰及峰强度如表 5 所示。

表 5

峰 No.	2 θ	晶面距离	强度值	半宽度	I/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	26.260	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

[实施例 1B]：N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺〔主要含无水物结晶（B 晶）的混合物〕的制造

基于 WO 00/50395 号公报记载的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的反应条件、重结晶条件，合成目标化合物的结晶。

在 7-氨基-3-氰基-4-甲基-1H-吡啶（10g，58.4mmol）的四氢呋喃（200ml）溶液中，加入吡啶（20ml）与 3-氰基苯磺酰氯（12.5g），于室温搅拌 3.5 小时。加入 2N 盐酸（100ml），用乙酸乙酯进行萃取。将有机层依次用水（2 次）、饱和食盐水清洗，使用无水硫酸镁干燥后，于减压下浓缩。残渣以硅胶柱色谱法（己烷：乙酸乙酯=2：1~3：2）精制。在其中加入乙醇-己烷混合溶剂（1：2），超声波振动后，滤取沉淀，将其用乙醇-己烷混合溶剂（1：3）清洗。减压干燥一夜，即得目标化合物（9.33g，27.7mmol，收率 47%）。

^1H -NMR 光谱（DMSO- d_6 ） δ （ppm）：2.58（3H，s），6.52（1H，d， $J=7.6\text{Hz}$ ），6.80（1H，d， $J=7.6\text{Hz}$ ），7.74（1H，m），7.92（1H，d， $J=8.0\text{Hz}$ ），8.12（2H，m），8.19（1H，d， $J=3.2\text{Hz}$ ），10.13（1H，s），12.03（1H，s）。

所得结晶的粉末 X 射线衍射图如图 2 所示，衍射角（ 2θ ）的峰及峰强度如表 6 所示。

表 6

峰 No.	2 θ	半宽度	d 值	强度	相对强度
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	15.400	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	28.380	0.118	3.1422	2655	37
21	28.520	0.188	3.1271	2435	34

尝试以与实施例 1B 同样的方法制造同一结晶，但粉末 X 射线衍射图并不一致。即，推测实施例 1B 所得的结晶并非单一结晶，而是多种结晶的混合物。另外，可以认为实施例 1B 的方法不能制造单一结晶。

〔实施例 2B〕：N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺〔无水物结晶（C 晶）〕的制造（其他方法 1）

将采用与实施例 1B 同样的方法制得的 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺（主要含有水合物的结晶的混合物）（1.00g）悬浮于异丙醇（5.0ml）中，加热回流。缓慢加入异丙醇（16.0ml），将结晶完全溶解。将该溶液再加热回流 30 分钟后，停止油浴加热，保持原状搅拌 12 小时。滤取析出的结晶，用异丙醇（2ml×3）将结晶清洗后，于室温下抽滤干燥 10 分钟。将所得结晶在 50℃下干燥 13.5 小时后，用研钵磨细。再将其于 50℃下干燥 13 小时，即得淡黄色~淡褐色结晶状 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的水合物结晶与无水物结晶（C 晶）的混合物（744mg）。

将其中的 200mg 于 120℃下干燥 30 分钟，即得 N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺的结晶（194mg）。

测定所得结晶的粉末 X 射线衍射图，结果与实施例 1C 所得结晶的衍射图一致，确认所得结晶与实施例 1C 所得的结晶为相同的结晶〔无水物结晶（C 晶）〕。

〔实施例 1C〕：N-（3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基）-3-氰基苯磺酰胺〔无水物结晶（C 晶）〕的制造（其他方法 2）

将 7-氨基-3-氰基-4-甲基-1H-吡啶 2.50kg（14.6 摩尔）及 3-氰基苯磺酰氯 3.24kg（16.06 摩尔）〔CAS No. 56542-67-7〕悬浮于乙酸甲酯 25L 中，接着加入乙酸甲酯 87.5L 及水

37.5L。接下来滴加吡啶 1.39kg (17.52 摩尔)，搅拌 2 小时。

于反应液中加入浓盐酸 0.36L (4.38 摩尔) 后，分液；有机层用水 37.5L 及乙醇 8.8L 的混合液清洗。在有机层中加入活性碳，于 50℃ 下搅拌 30 分钟后，过滤、浓缩。在其中加入异丙醇 30L 再浓缩后，加入异丙醇 91L 及水 9.1L，于 70℃ 下加热。2 小时后确认溶解，将滤液过滤后，加异丙醇 11.4L 及水 1.1L。将该溶液以 10℃/小时的速度逐渐冷却至 7℃ (在 64℃ 下投入晶种)，在 7℃ 下搅拌整夜后，滤取结晶。将结晶在 70℃ 下减压干燥，即得目标化合物 3.6kg 的白色结晶粉末 (收率: 73%)。

所得白色结晶粉末的水分含量，以卡尔费歇法测定的结果为 0.1%，确认所得结晶为无水物的结晶。另外，以 HPLC 分析确认所得结晶为 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺。

(HPLC 条件)

移动相: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/70\%\text{HClO}_4=500/500/1$ (v/v/v)

流速: 1.0mL/分钟

检测: UV (282nm)

柱: YMC - Pack Pro C18 250 × 4.6mm

柱温: 25℃

保留时间: 8.3 分钟

所得结晶的粉末 X 射线衍射图如图 3 所示，衍射角 (2θ) 的峰及峰强度如表 7 所示。

表 7

2 θ (度)	相对强度
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

另外, 所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱如图 5 所示, 化学位移如表 8 所示。

表 8

化学位移(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

而且, 所得结晶的红外线吸收光谱(KBr法)如图7所示, 吸收峰的波数(cm^{-1})及透射率(%T)如表9所示。

表 9

波数(cm^{-1})	透射率(%T)	波数(cm^{-1})	透射率(%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

[实施例 1D]：N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺〔水合物结晶(A晶)〕的制造

将 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺 (31.8g) 在外温 80℃ 下溶解于异丙醇 (954ml) 及水 (9.5ml) 中。加入无水物的晶种 (95.4mg)，急速冷却。搅拌 30 分钟后，滤取结晶，以异丙醇 (60ml) 清洗 2 次，于 19℃ 下减压干

3.5 小时，即得目标化合物的白色结晶 (28.1g)。测定所得结晶的粉末 X 射线衍射图，结果与实施例 1F 所得结晶的粉末 X 射线衍射图一致，确认本实施例所得的结晶与实施例 1F 所得的结晶为同一形态。

[实施例 2D]：N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺〔无水物结晶(C晶)〕的制造 (其他方法 3)

将实施例 1D 所得的 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺 (5g) 悬浮于水 (100 ml) 中, 于 80℃ 下加热搅拌 17 小时。放冷至室温后, 滤取结晶, 以水 (20ml) 清洗, 再于 70℃ 下减压干燥 22 小时, 即得目标化合物的结晶 (4.20g) (收率: 97.7%)。

测定所得结晶的粉末 X 射线衍射图, 结果与实施例 1C 所得的结晶的衍射图一致, 确认所得结晶与实施例 1C 所得的结晶为同一结晶 [无水物结晶 (C 晶)]。

[实施例 1E]: N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺 [无水物结晶 (B 晶)] 的制造

将 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺 [无水物结晶 (C 晶), 1.0g] 在 70℃ 的水浴中, 溶解于无水乙醇 (36mL) 及水 (6mL) 的混合液, 接着将此溶液静置于冰水中。滤取析出的结晶, 将所得结晶在 200℃ 下干燥, 即得 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺 [无水物结晶 (B 晶)]。

所得结晶的粉末 X 射线衍射图如图 9 所示。

[实施例 1F]: N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺 [水合物结晶 (A 晶)] 的制造

将 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺 [无水物结晶 (C 晶), 1.0g] 在 70℃ 的水浴中溶解于无水乙醇 (36mL) 及水 (6mL) 的混合液, 接着将该溶液静置于冰水中。滤取析出的结晶, 即得 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺 [水合物结晶 (A 晶)]。

所得结晶的粉末 X 射线衍射图如图 4 所示; 衍射角 (2θ) 的峰及峰强度如表 10 所示。

表 10

2 θ (度)	相对强度
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

另外, 所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱如图 6 所示; 化学位移如表 11 所示。

表 11

化学位移(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

而且, 所得结晶的红外线吸收光谱(KBr法)如图8所示; 吸收光峰的波数(cm^{-1})及透射率(%T)如表12所示。

表 12

波数(cm^{-1})	透射率(%T)	波数(cm^{-1})	透射率(%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	47
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

(粉末 X 射线衍射图的测定)

在下述测定条件下进行各实施例所得结晶的粉末 X 射线衍射测定。

[测定条件 A]

使用 X 射线: CuK α 射线

管电压: 40kV

管电流: 20mA

发散狭缝: 1°

受光狭缝: 0.15mm

散射狭缝: 1°

扫描速度: 2° /分钟

〔测定条件 B〕

使用 X 射线: $\text{CuK}\alpha$ 射线

管电压: 40kV

管电流: 200mA

发散狭缝: $1/2^{\circ}$

受光狭缝: 0.3mm

散射狭缝: $1/2^{\circ}$

扫描速度: 2° /分钟

实施例 3A 所得结晶是在上述测定条件 A 下测定的; 实施例 1B、1C、1E 及 1F 所得结晶是在上述测定条件 B 下测定的。

(^{13}C 固体 NMR 光谱的测定)

在下述条件下进行实施例 1C 及 1F 所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定。

测定温度: 室温 ($\sim 22^{\circ}\text{C}$)

基准物质: 硅橡胶 (内部基准: 1.56ppm)

测定核: ^{13}C (75.188829MHz)

脉冲重复时间: 70 秒 (A 晶, 实施例 1F)

150 秒 (C 晶, 实施例 1C)

脉冲模式: CP/MAS 测定 (VACPX - pm)

(红外线吸收光谱〔KBr 法〕的测定)

采用溴化钾片剂法进行实施例 1C 及 1F 所得结晶的红外线吸收光谱测定。

<试验例 1> 实施例 1B 所得结晶的纯度

采用 HPLC 法测定实施例 1B 所得结晶中所含杂质的量。

(HPLC 条件)

柱: ODS 柱 (内径 4.6mm, 柱长度 250mm, 粒径 5 μ m)

柱温: 30℃

检测波长: 282nm

流速: 1.0mL/分钟

移动相:

A 液: CH₃CN/H₂O/70%HClO₄=100/900/1 (v/v/v)

B 液: CH₃CN/H₂O/70%HClO₄=900/100/1 (v/v/v)

梯度程序如表 13 所示。

表 13

时间(分钟)	B 液(%)
开始	35
40	100
50	100

(杂质量的计算方法)

由色谱图算出全部峰的峰面积, 通过下式针对各峰 [N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺的峰除外] 算出杂质质量。

$$\text{各杂质质量}(\%) = (\text{各杂质的峰面积}) / (\text{全部峰面积的总和}) \times 100$$

杂质质量在 0.05% 以上的峰为杂质峰, 其总和为结晶中所含的杂质量。

杂质质量(%) = 各杂质质量(%) 的总和

HPLC 分析的结果为实施例 1B 所得结晶的杂质含量是 2.17%。

<试验例 2>对光的固体稳定性

将实施例 1C、1E、及 1F 所得的各结晶, 于 25℃/1000Lx (光稳

定性试验装置, LT-120D-3J, 日本长野科学机械制作所公司制) 中保存1个月及3个月后, 采用HPLC法测定其杂质含量。

(HPLC 条件)

除按表14所示的梯度程序溶出以外, 在与试验例1所示的条件相同的条件下进行HPLC法。

表 14

时间(分钟)	B 液(%)
开始	35
25	35
40	100
50	100

采用与试验例1所示的计算方法同样的方法, 求出结晶中所含的杂质量。保存前后各实施例所得的结晶中所含的杂质量如表15所示。由表15可知, 实施例1F及实施例1C在保存前后杂质量没有变化; 实施例1E在保存后杂质增加。即, 可知实施例1F及1C所得的结晶(分别为A晶及C晶)对光的稳定性高。

表 15

保存条件	杂质量 (%)		
	实施例 1F	实施例 1E	实施例 1C
保存前	0.42	0.50	0.51
25℃/1000Lx/1 个月	0.41	0.83	0.51
25℃/1000Lx/3 个月	0.51	4.44	0.51

由以上结果可知, 按照本发明的 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺的结晶(C晶)的制造方法, 可获得高纯度的结晶, 另外, 所得结晶(C晶)对光的稳定性高, 具备适合于制剂化的物性。

〔产业上的可利用性〕

本发明提供由单一晶型构成、对光的稳定性优异的 N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺的结晶，及其制造方法。上述结晶可用作医药组合物的有效成分，尤其适合用作血管新生抑制剂、抗肿瘤剂、胰腺癌治疗剂、大肠癌治疗剂、胃癌治疗剂、乳癌治疗剂、前列腺癌治疗剂、肺癌治疗剂、卵巢癌治疗剂、癌转移抑制剂、糖尿病性视网膜症治疗剂、风湿性关节炎治疗剂、及血管瘤治疗剂的有效成分。

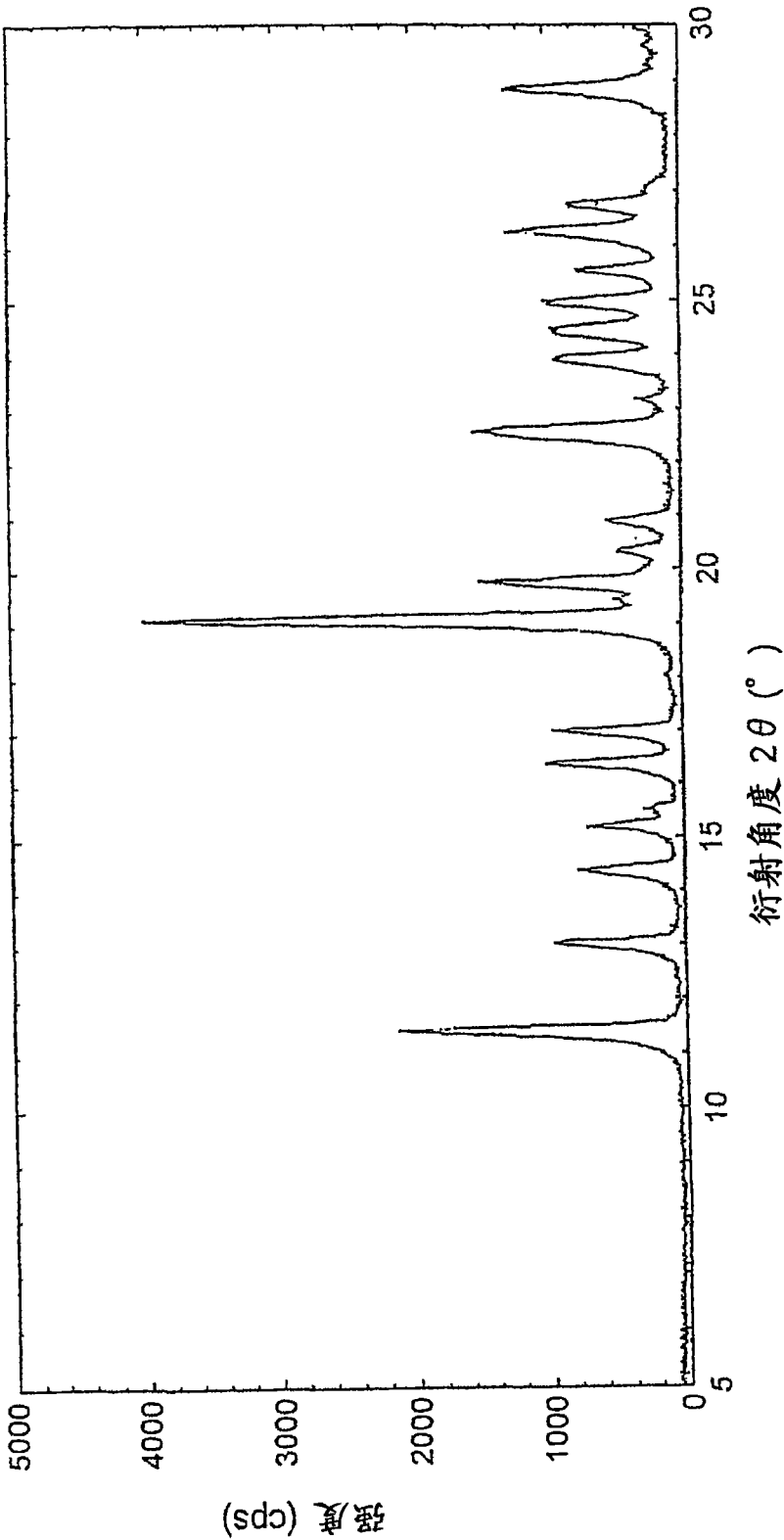


图 1

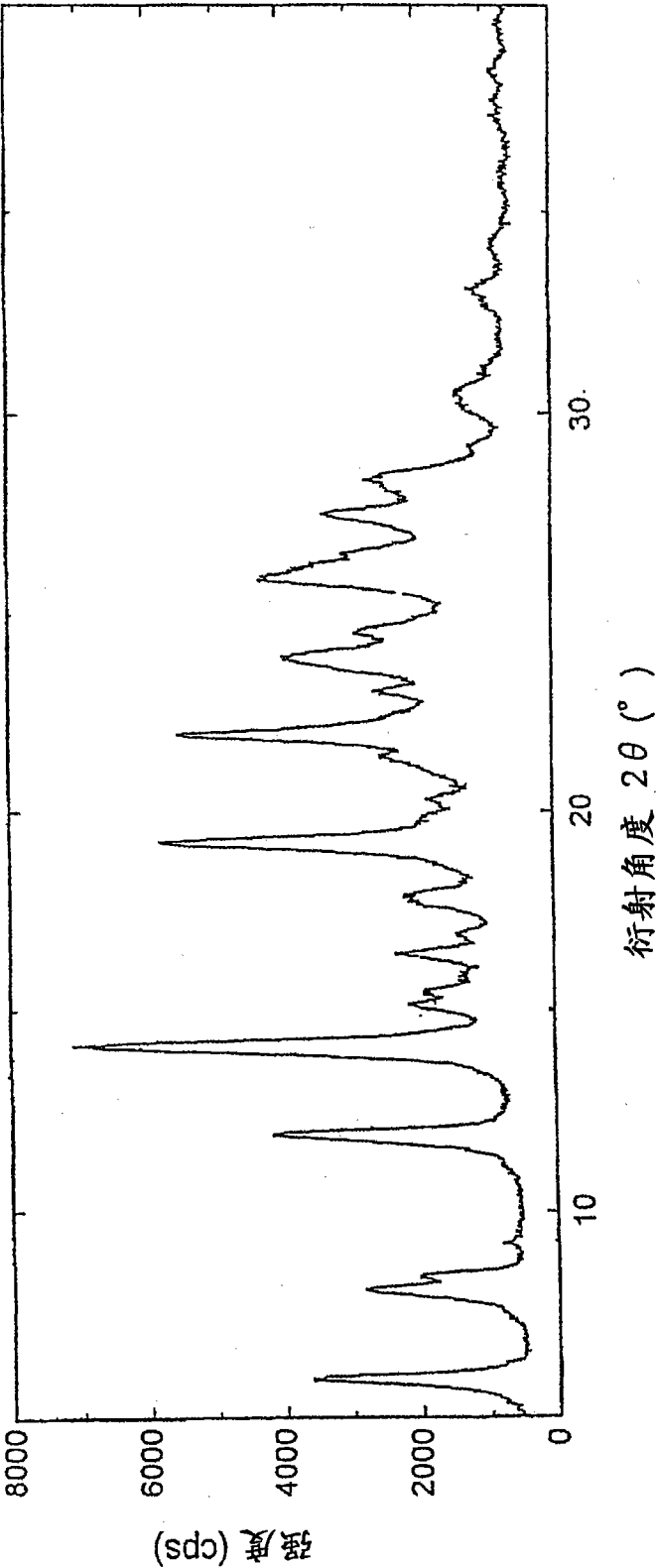


图 2

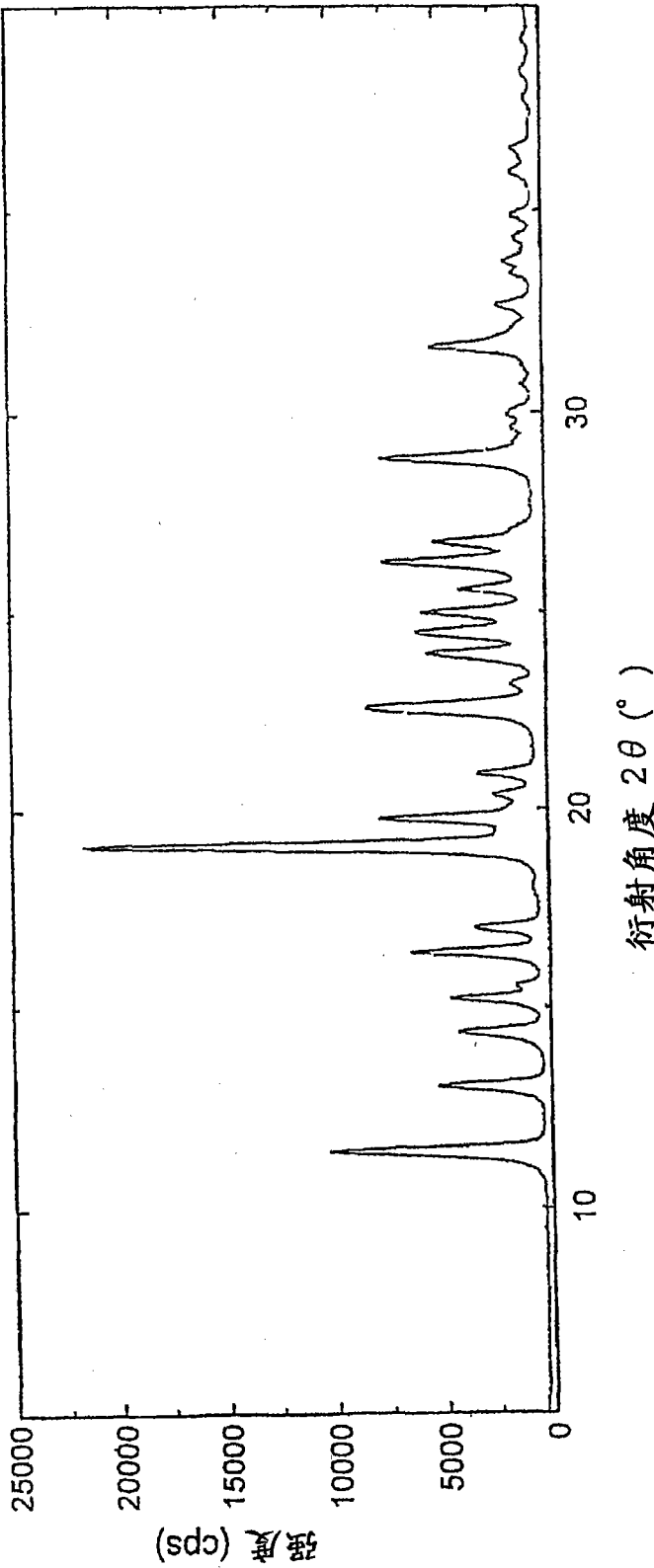


图 3

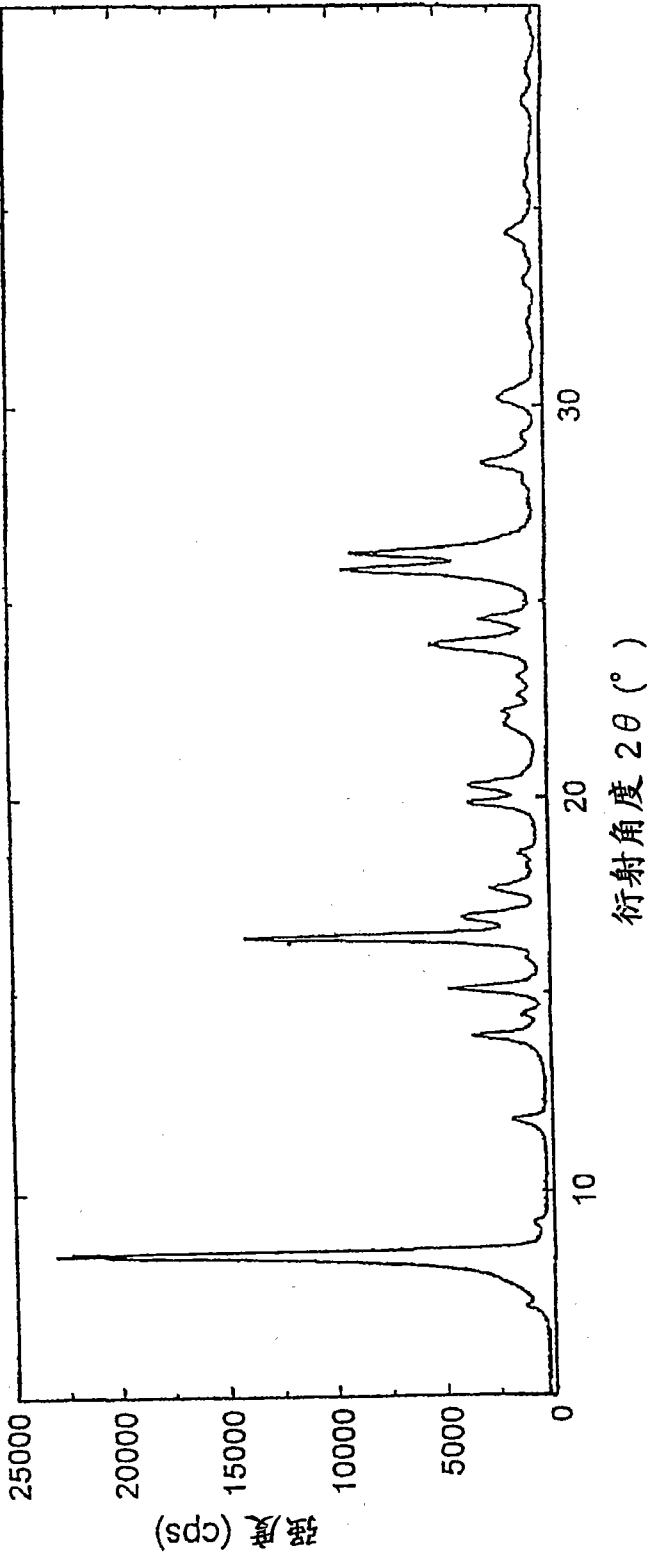


图 4

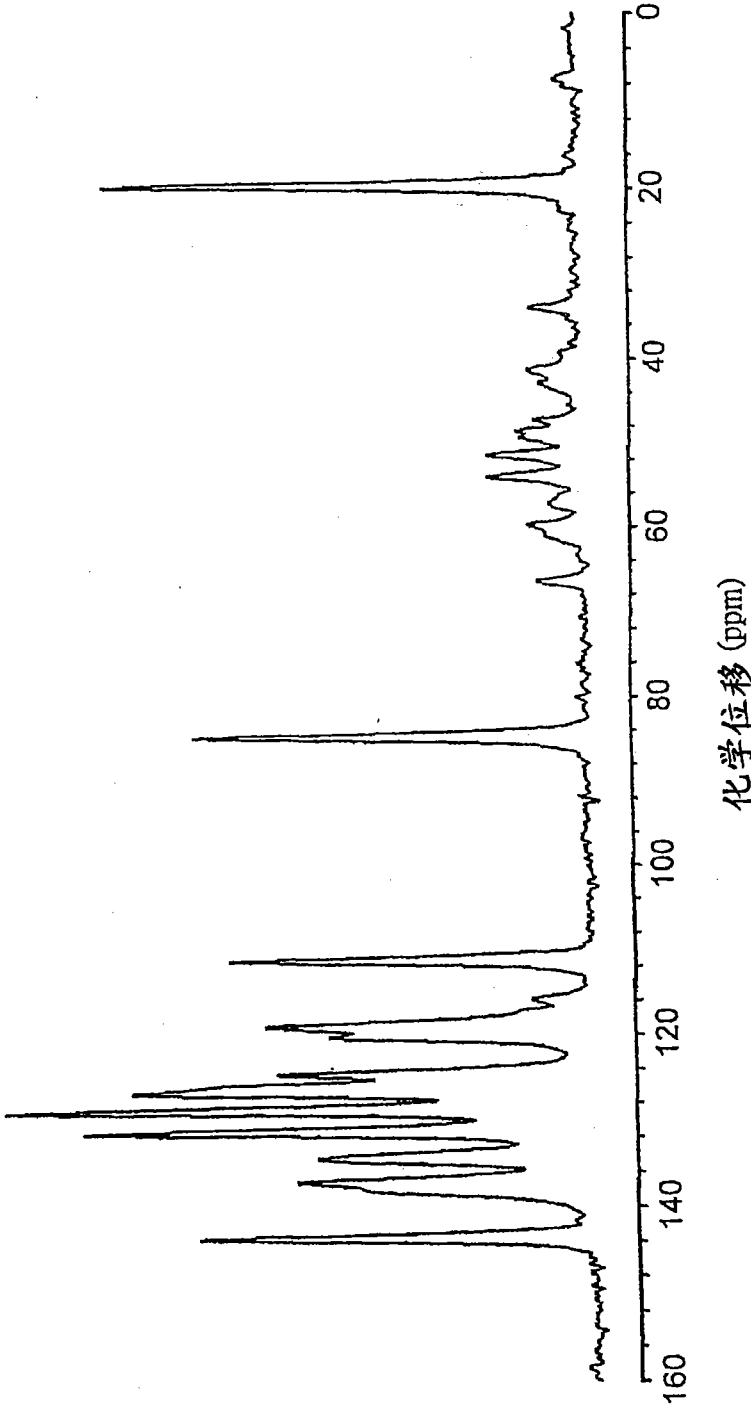


图 5

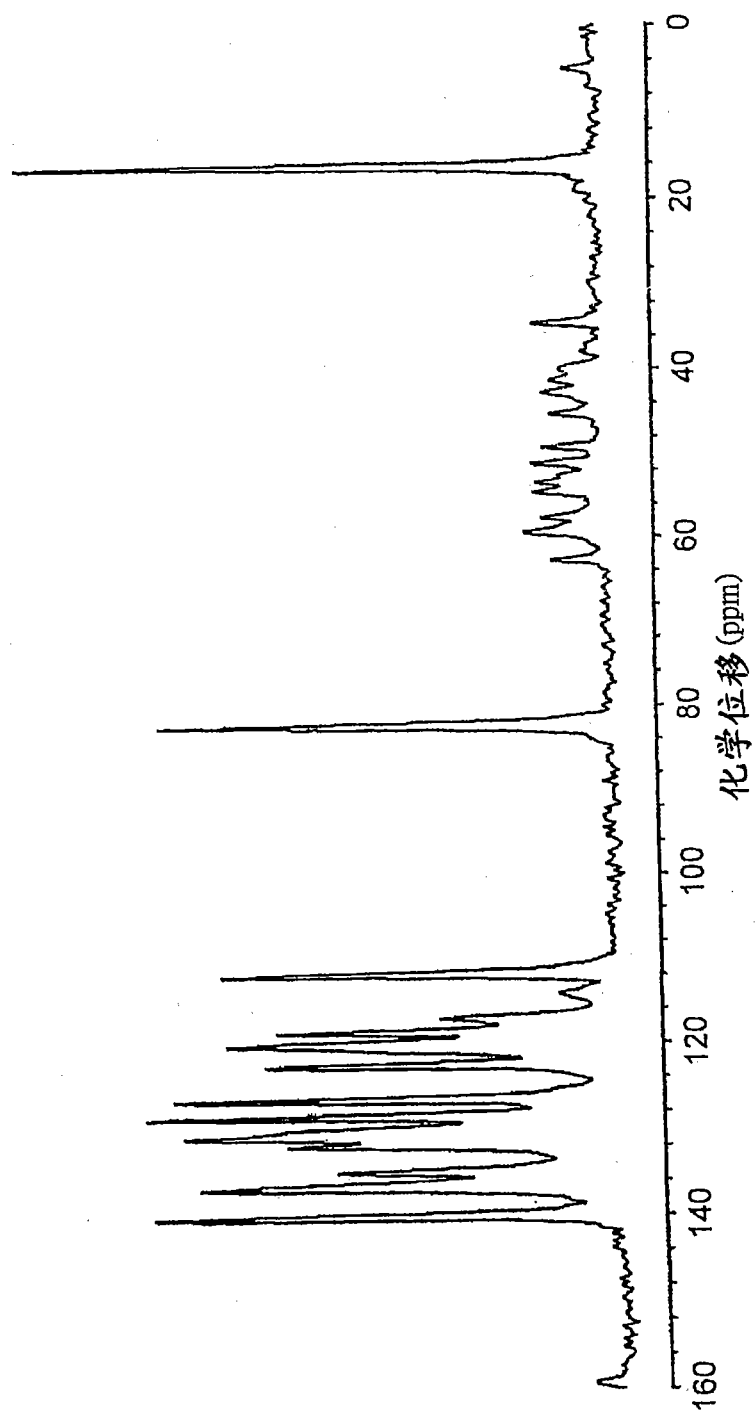


图 6

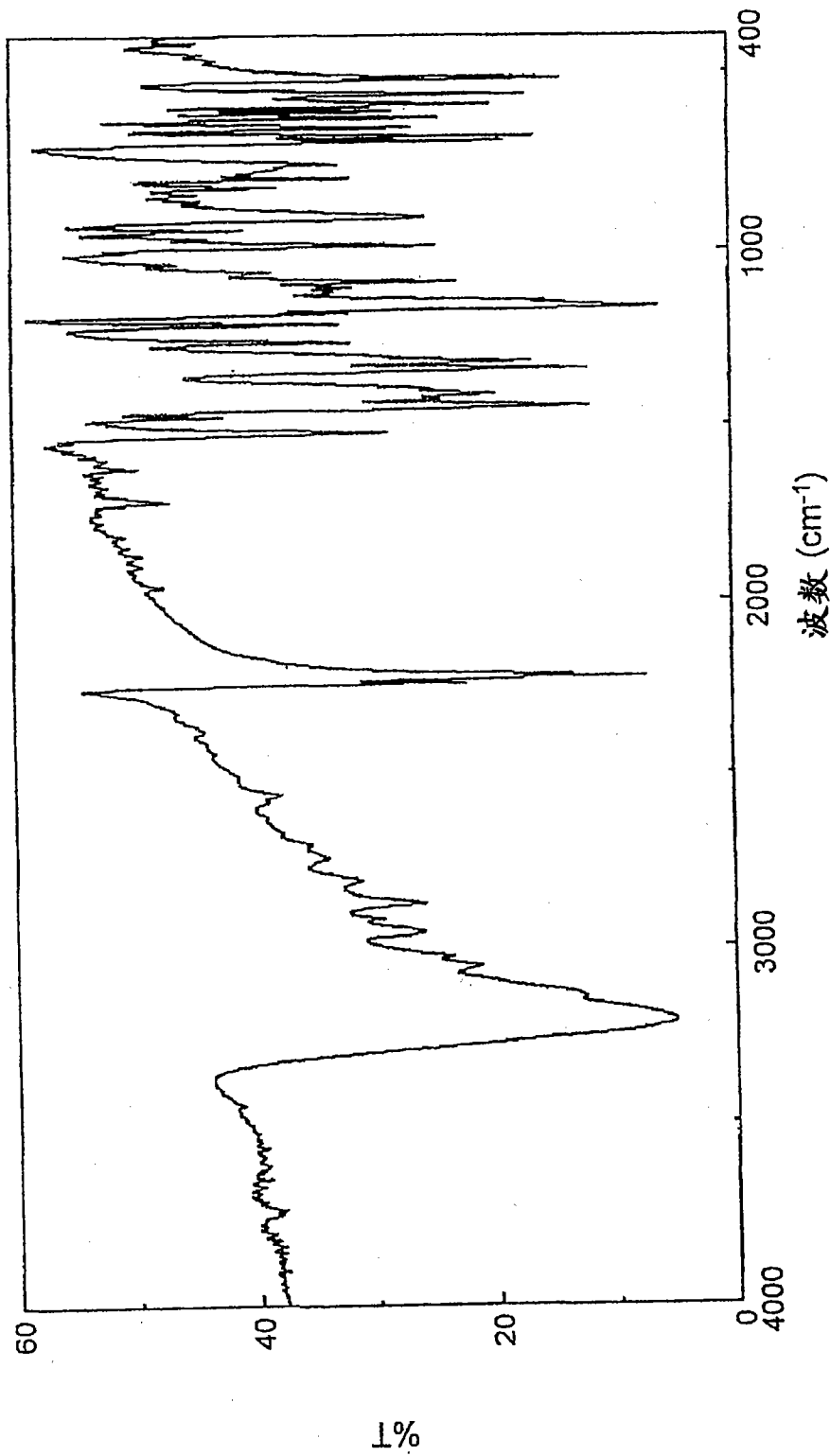


图 7

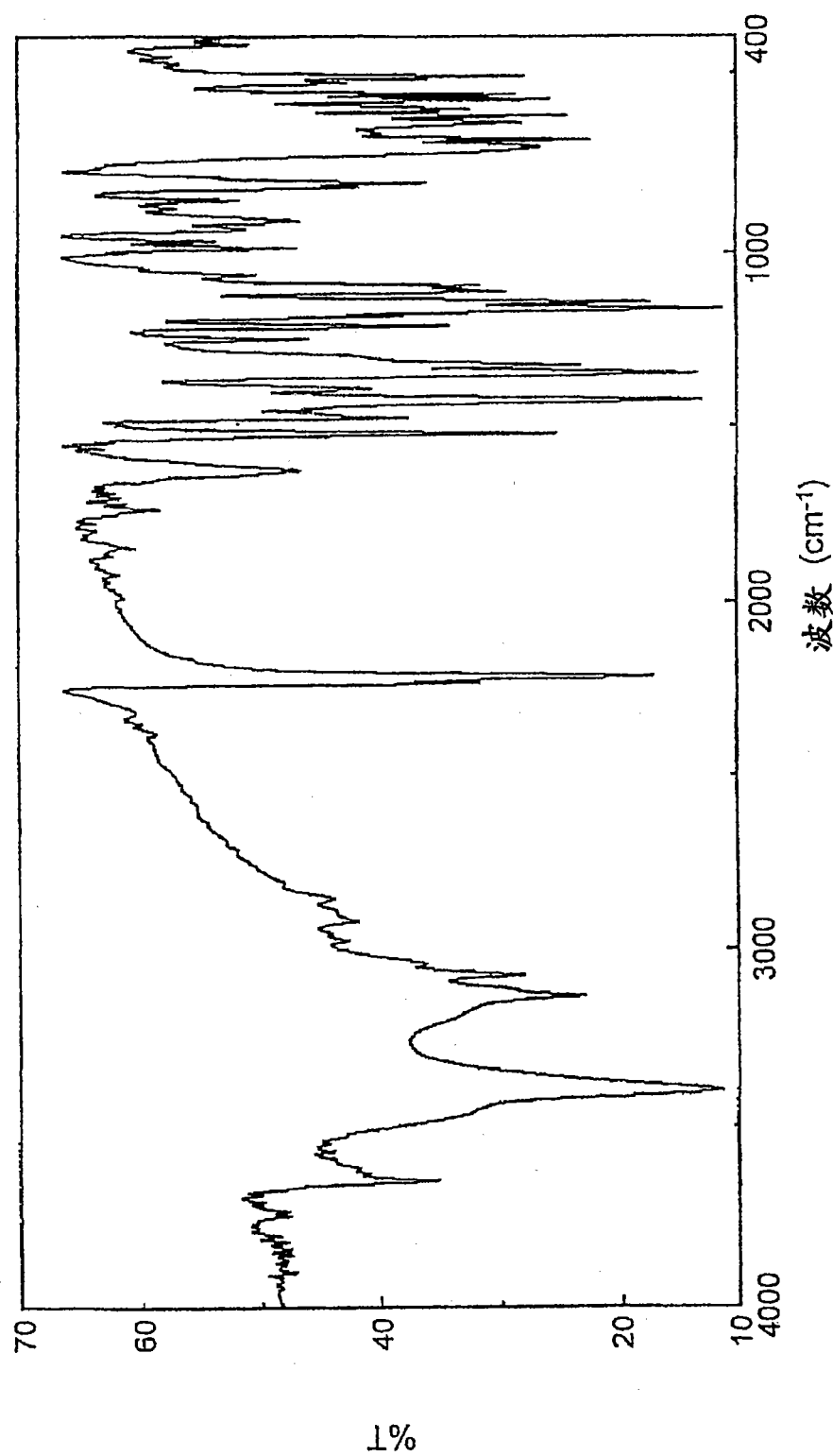


图 8

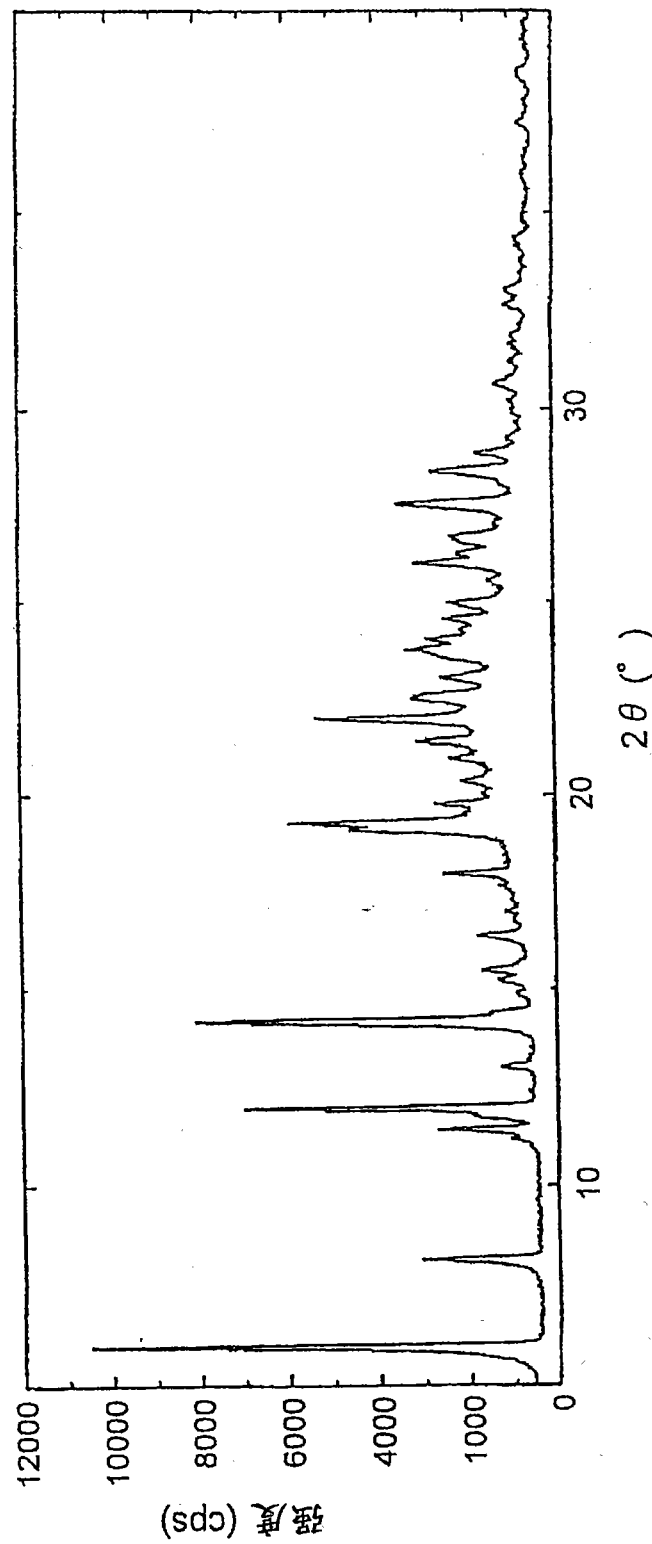


图 9