



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006111454/04, 01.09.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.09.2004

(30) Конвенционный приоритет:
10.09.2003 JP 2003-318953

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2006

(45) Опубликовано: 20.10.2008 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: JP 2000-247949, 12.09.2000. WO
02/36117 A1, 10.05.2002. JP 09-316053,
09.12.1997. RU 93004721 A, 20.03.1996.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
10.04.2006

(86) Заявка РСТ:
JP 2004/012649 (01.09.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/026118 (24.03.2005)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

ТАКАХАСИ Кейко (JP),
ХАЯСИ Кендзи (JP),
АБЕ Тайти (JP),
ОМАЕ Такао (JP),
КАТО Такаси (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ЭЙСАЙ Ар энд Ди МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД. (JP)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ ИНДОЛСУЛЬФОАМИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И СПОСОБ ЕГО
ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новой
кристаллической форме N-(3-циано-4-метил-1H-
индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида,
имеющей дифракционный пик при угле дифракции
($2\theta \pm 0,2^\circ$) $11,4^\circ$ и $19,1^\circ$ при порошковой
рентгенографии, кристаллической форме гидрата

N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-
цианобензолсульфонамида, имеющей
дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$)
 $8,5^\circ$ и $25,8^\circ$ при порошковой рентгенографии,
которые имеют превосходную светостойкость.
Описаны способы их получения. 11 н. и 11 з.п. ф-
лы, 15 табл., 9 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006111454/04, 01.09.2004**

(24) Effective date for property rights: **01.09.2004**

(30) Priority:
10.09.2003 JP 2003-318953

(43) Application published: **27.08.2006**

(45) Date of publication: **20.10.2008 Bull. 29**

(85) Commencement of national phase: **10.04.2006**

(86) PCT application:
JP 2004/012649 (01.09.2004)

(87) PCT publication:
WO 2005/026118 (24.03.2005)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**TAKAKhASI Kejko (JP),
KhAJaSI Kendzi (JP),
ABE Tajti (JP),
OMAE Takao (JP),
KATO Takasi (JP)**

(73) Proprietor(s):

**EhJSAJ Ar ehnd Di MENEDZhMENT KO., LTD.
(JP)**

(54) **CRYSTALLINE INDOLESULFONAMIDE COMPOUND AND METHOD OF ITS OBTAINING**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel crystalline form of N-(3-cyano-4-methyl-1H-indole-7-yl)-3-cyanobenzolsulfonamide, which has diffraction peak at diffraction angle ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.4° and 19.1° at powder roentgenography, crystalline form of hydrate of N-(3-cyano-4-methyl-1H-indole-

7-yl)-3-cyanobenzolsulfonamide, which has diffraction peak at diffraction angle ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.5° and 25.8° at powder roentgenography, which have excellent light resistance. Methods of their obtaining are described.

EFFECT: obtaining novel crystalline form.
22 cl, 15 tbl, 9 dwg, 9 ex

Настоящее изобретение относится к кристаллическому индолсульфонамидному соединению, применимому в качестве противоопухолевого средства с ингибирующим действием на ангиогенез, и способу его получения.

Индолсульфонамидные соединения применимы в качестве противоопухолевых средств с ингибирующим действием на ангиогенез, и из них особенно ощутимое противоопухолевое действие проявляет N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид (называемый далее в описании "соединением (5b)") (см. патентный документ 1). Способ получения соединения (5b) раскрывается в примере 1 патентного документа 1.

Патентный документ 1 - WO 00/50395.

Проблемы, решаемые изобретением

После нескольких тестовых работ по примеру 1 из патентного документа 1 авторы настоящего изобретения обнаружили, что не всегда удается получить сообразные кристаллы. Активный ингредиент лекарственного средства должен стабильно предоставляться как продукт сообразного качества. Поэтому, когда активный ингредиент лекарственного средства получают в виде кристаллического вещества, оно предпочтительно состоит из одной кристаллической формы и имеет удовлетворительные физические свойства, такие как устойчивость к свету и другим воздействиям. Также желательна разработка способа стабильного получения таких кристаллов в промышленном масштабе. Поэтому целью настоящего изобретения являются кристаллы соединения (5b), составляющие одну кристаллическую форму, и способ их получения.

В результате длительного поискового исследования авторы настоящего изобретения обнаружили, что одну кристаллическую форму соединения (5b) можно получить с использованием специфического растворителя во время кристаллизации соединения (5b) и успешно завершили изобретение. Конкретно, настоящее изобретение относится к перечисленному далее в [1]-[30].

[1] Кристаллическая форма (форма C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $11,4^\circ$ при порошковой рентгенографии.

[2] Кристаллическая форма (форма C) согласно [1], также имеющая дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $19,1^\circ$ при порошковой рентгенографии.

[3] Кристаллическая форма (форма C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $1410 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

[4] Кристаллическая форма (форма C) согласно [3], также имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $1443 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

[4-2] Кристаллическая форма (форма C) согласно [1] или [2], имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $1410 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

[4-3] Кристаллическая форма (форма C) согласно [4-2], также имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $1443 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

[5] Кристаллическая форма (форма C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно $143,4 \text{ м.д.}$

[6] Кристаллическая форма (форма C) согласно [5], также имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно $131,1 \text{ м.д.}$

[6-2] Кристаллическая форма (форма C) согласно любому положению с [1] по [4-3], имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно $143,4 \text{ м.д.}$

[6-3] Кристаллическая форма (форма C) согласно [6-2], также имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно $131,1 \text{ м.д.}$

[7] Способ получения кристаллической формы (формы C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида согласно любому положению с [1] по [6-3], отличающийся тем, что N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид

кристаллизуют с использованием в качестве растворителя для кристаллизации простого растворителя, выбранного из группы, состоящей из н-пропилового спирта, изопропилового спирта, н-бутилового спирта, втор-бутилового спирта, трет-бутилового спирта и воды, или смешанного растворителя, состоящего из них.

5 [8] Способ согласно [7], где растворителем для кристаллизации является простой растворитель изопропиловый спирт или втор-бутиловый спирт или смешанный растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды, или смешанный растворитель, состоящий из изопропилового спирта и воды.

10 [9] Способ согласно [7], где растворителем для кристаллизации является смешанный растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды (объемное соотношение = 3:1-5:1), или смешанный растворитель, состоящий из изопропилового спирта и воды (объемное соотношение = 9:1-10:1).

15 [10] Способ согласно [7], где растворителем для кристаллизации является смешанный растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды (объемное соотношение = 3,9:1-4,1:1).

[11] Способ согласно [7], где N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид греют и растворяют в растворителе и затем кристаллизуют.

20 [12] Способ согласно [7], где N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид греют и растворяют в растворителе и затем кристаллизуют путем постепенного охлаждения.

[13] Способ получения кристаллической формы (формы C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида согласно любому положению с [1] по [6-3], отличающийся тем, что N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид греют при 80-130°C.

25 [14] Способ получения кристаллической формы (формы C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида согласно любому положению с [1] по [6-3], отличающийся тем, что N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид греют и перемешивают в воде при 60-90°C.

30 [15] Способ получения кристаллической формы (формы C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида согласно любому положению с [1] по [6-3], отличающийся тем, что кристаллическую форму гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида греют при 80-130°C.

35 [16] Способ получения кристаллической формы (формы C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида согласно любому положению с [1] по [6-3], отличающийся тем, что кристаллическую форму гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида греют и перемешивают в воде при 60-90°C.

40 [17] Способ получения кристаллической формы (формы C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида согласно любому положению с [1] по [6-3], отличающийся тем, что смесь, содержащую кристаллическую форму безводного N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида и кристаллическую форму гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, греют при 80-130°C.

45 [18] Способ получения кристаллической формы (формы C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида согласно любому положению с [1] по [6-3], отличающийся тем, что смесь, содержащую кристаллическую форму безводного N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида и кристаллическую форму гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, греют и перемешивают в воде при 60-90°C.

50 [19] Кристаллическая форма (форма A) гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $8,5^\circ$ при порошковой рентгенографии.

[20] Кристаллическая форма (форма A) согласно [19], также имеющая дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $25,8^\circ$ при порошковой рентгенографии.

[21] Кристаллическая форма (форма А) гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $616 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

[22] Кристаллическая форма (форма А) согласно [21], также имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $802 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

[22-2] Кристаллическая форма (форма А) согласно [19] или [20], имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $616 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

[22-3] Кристаллическая форма (форма А) согласно [22-2], также имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $802 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

[23] Кристаллическая форма (форма А) гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно 134,7 м.д.

[24] Кристаллическая форма (форма А) согласно [23], также имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно 126,3 м.д.

[24-2] Кристаллическая форма (форма А) согласно любому положению с [19] по [22-3], имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно 134,7 м.д.

[24-3] Кристаллическая форма (форма А) согласно [24-2], также имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно 126,3 м.д.

[25] Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму согласно любому положению с [1] по [6-3].

[26] Ингибитор ангиогенеза, содержащий кристаллическую форму согласно любому положению с [1] по [6-3].

[27] Противоопухолевое средство, лекарственное средство против рака поджелудочной железы, лекарственное средство против колоректального рака, лекарственное средство против рака желудка, лекарственное средство против рака молочной железы, лекарственное средство против рака предстательной железы, лекарственное средство против рака легких, лекарственное средство против рака яичников, ингибитор метастаза при раке, лекарственное средство против диабетической ретинопатии, лекарственное средство против ревматоидного артрита или лекарственное средство против ангиомы, содержащее кристаллическую форму согласно любому положению с [1] по [6-3].

[28] Способ предупреждения или лечения заболевания, при котором эффективно ингибирование ангиогенеза, включающий введение пациенту фармакологически эффективного количества кристаллической формы согласно любому положению с [1] по [6-3].

[29] Способ предупреждения или лечения роста опухолей, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, рака яичников, метастаза при раке, диабетической ретинопатии, ревматоидного артрита или ангиомы, включающий введение пациенту фармакологически эффективного количества кристаллической формы согласно любому положению с [1] по [6-3].

[30] Применение кристаллической формы согласно любому положению с [1] по [6-3] для получения противоопухолевого средства, лекарственного средства против рака поджелудочной железы, лекарственного средства против колоректального рака, лекарственного средства против рака желудка, лекарственного средства против рака молочной железы, лекарственного средства против рака предстательной железы, лекарственного средства против рака легких, лекарственного средства против рака яичников, ингибитора метастаза при раке, лекарственного средства против диабетической ретинопатии, лекарственного средства против ревматоидного артрита или лекарственного средства против ангиомы.

Результат изобретения

Согласно способу получения по изобретению можно легко получать кристаллы (форма

С), составляющие одну кристаллическую форму соединения (5b), в промышленном масштабе. Соответствующие кристаллы (форма А и форма С) по изобретению можно получить в виде одной кристаллической формы кристаллизацией или подобным способом, и такие кристаллы имеют удовлетворительные свойства, в том числе, светостойкость, что придает им пригодность для применения в качестве активного ингредиента противоопухолевого средства. Кристаллы формы А также применимы в качестве промежуточного вещества для получения кристаллов формы С методом термического перехода.

Краткое описание чертежей

Фиг.1 представляет собой чертеж, представляющий порошковую дифрактограмму кристаллов, полученных в примере 3А.

Фиг.2 представляет собой чертеж, представляющий порошковую дифрактограмму кристаллов, полученных в примере 1В.

Фиг.3 представляет собой чертеж, представляющий порошковую дифрактограмму кристаллов, полученных в примере 1С.

Фиг.4 представляет собой чертеж, представляющий порошковую дифрактограмму кристаллов, полученных в примере 1F.

Фиг.5 представляет собой чертеж, представляющий спектр ^{13}C -ЯМР, твердое состояние, кристаллов, полученных в примере 1С.

Фиг.6 представляет собой чертеж, представляющий спектр ^{13}C -ЯМР, твердое состояние, кристаллов, полученных в примере 1F.

Фиг.7 представляет собой чертеж, представляющий инфракрасный спектр поглощения (KBr) кристаллов, полученных в примере 1С.

Фиг.8 представляет собой чертеж, представляющий инфракрасный спектр поглощения (KBr) кристаллов, полученных в примере 1F.

Фиг.9 представляет собой чертеж, представляющий рентгенограмму кристаллов, полученных в примере 1Е.

Наилучший способ осуществления изобретения

Настоящее изобретение теперь будет поясняться подробнее. Кристаллы по изобретению представляют собой кристаллы (форма А и форма С) соединения (5b), имеющие свойства, описанные ниже. Условия измерения при рентгенографии, получении инфракрасных спектров поглощения (KBr) и спектров ^{13}C -ЯМР, твердое состояние, особо не ограничиваются, но предпочтительно осуществлять измерения в условиях, описанных в данном описании.

Кристаллическая форма (форма С) безводного N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида

Кристаллы (форма С) по изобретению представляют собой безводное кристаллическое вещество, состоящее из одной кристаллической формы соединения (5b), и такие кристаллы характеризуются наличием дифракционного пика при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $11,4^\circ$, или кристаллы характеризуются наличием дифракционных пиков при углах дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $11,4^\circ$ и $19,1^\circ$ при порошковой рентгенографии. Такие характеристические пики при порошковой рентгенографии не наблюдают в случае кристаллов, полученных способом, раскрытым в патентном документе 1 (см. пример 1В, таблица 6 и фиг.2, приведенные ниже). Кристаллы (форма С) по изобретению также представляют собой кристаллическое вещество, характеризующееся наличием в инфракрасном спектре поглощения (KBr) пика поглощения при волновом числе $1410 \pm 1 \text{ см}^{-1}$, или кристаллы имеют пики поглощения при волновом числе $1410 \pm 1 \text{ см}^{-1}$ и волновом числе $1443 \pm 1 \text{ см}^{-1}$. Кроме того, кристаллы (форма С) по изобретению представляют собой кристаллическое вещество, характеризующееся наличием в спектре ^{13}C -ЯМР, твердое состояние, пика при химическом сдвиге приблизительно $143,4 \text{ м.д.}$, или кристаллическое вещество, характеризующееся наличием пиков при химическом сдвиге приблизительно $143,4 \text{ м.д.}$ и приблизительно $131,1 \text{ м.д.}$

Так как угол дифракции (2θ) при порошковой рентгенографии, как правило, имеет

ошибку в интервале $\pm 0,2^\circ$, вышеуказанные величины для угла дифракции следует интерпретировать как включающие величины в интервале $\pm 0,2^\circ$. Таким образом, настоящее изобретение охватывает не только кристаллы, чьи пиковые углы дифракции при порошковой рентгенографии подходят точно, но также кристаллы, пиковые углы дифракции которых подходят с ошибкой $\pm 0,2^\circ$.

Конкретно, в настоящем описании выражение "имеющие дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $11,4^\circ$ " означает "имеющие дифракционный пик при угле дифракции (2θ) в интервале $11,2^\circ$ - $11,6^\circ$ ", и выражение "имеющие дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $19,1^\circ$ " означает "имеющие дифракционный пик при угле дифракции (2θ) в интервале $18,9^\circ$ - $19,3^\circ$ ".

Подобным образом, в настоящем описании выражение "имеющие пик поглощения при волновом числе $1410 \pm 1 \text{ см}^{-1}$ " означает "имеющие пик поглощения при волновом числе в интервале 1409 - 1411 см^{-1} ", и выражение "имеющие пик поглощения при волновом числе $1443 \pm 1 \text{ см}^{-1}$ " означает "имеющие пик поглощения при волновом числе в интервале 1442 - 1443 см^{-1} ".

В настоящем описании выражение "имеющие пик при химическом сдвиге приблизительно $143,4$ м.д." означает "имеющие пик, по существу, эквивалентный химическому сдвигу $143,4$ м.д., когда спектр ^{13}C -ЯМР в твердом состоянии измеряют в обычных условиях измерения". Также выражение "имеющие пик при химическом сдвиге приблизительно $131,1$ м.д.", используемое в настоящем изобретении, означает, подобным образом, "имеющие пик, по существу, эквивалентный химическому сдвигу $131,1$ м.д., когда спектр ^{13}C -ЯМР в твердом состоянии измеряют в обычных условиях измерения".

Кристаллическая форма (форма А) гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида

Кристаллы (форма А) по изобретению представляют собой кристаллогидрат, состоящий из одной кристаллической формы соединения (5b), и такие кристаллы характеризуются наличием дифракционного пика при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $8,5^\circ$, или кристаллы характеризуются наличием дифракционных пиков при углах дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $8,5^\circ$ и $25,8^\circ$ при порошковой рентгенографии. Кристаллы (форма А) по изобретению также представляют собой кристаллическое вещество, характеризующееся наличием в инфракрасном спектре поглощения (KBr) пика поглощения при волновом числе $616 \pm 1 \text{ см}^{-1}$, или кристаллы имеют пики поглощения при волновом числе $616 \pm 1 \text{ см}^{-1}$ и волновом числе $802 \pm 1 \text{ см}^{-1}$. Кроме того, кристаллы (форма А) по изобретению представляют собой кристаллическое вещество, характеризующееся наличием в спектре ^{13}C -ЯМР, в твердом состоянии, пика при химическом сдвиге приблизительно $134,7$ м.д., или кристаллическое вещество, характеризующееся наличием пиков при химическом сдвиге приблизительно $134,7$ м.д. и приблизительно $126,3$ м.д.

Так как угол дифракции (2θ) при порошковой рентгенографии, как правило, имеет ошибку в интервале $\pm 0,2^\circ$, вышеуказанные величины для угла дифракции следует интерпретировать как включающие величины в интервале $\pm 0,2^\circ$. Таким образом, настоящее изобретение охватывает не только кристаллы, чьи пиковые углы дифракции при порошковой рентгенографии подходят точно, но также кристаллы, пиковые углы дифракции которых подходят с ошибкой $\pm 0,2^\circ$.

В настоящем описании выражение "имеющие дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $8,5^\circ$ " означает "имеющие дифракционный пик при угле дифракции (2θ) в интервале $8,3^\circ$ - $8,7^\circ$ ", и выражение "имеющие дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $25,8^\circ$ " означает "имеющие дифракционный пик при угле дифракции (2θ) в интервале $25,6^\circ$ - $26,0^\circ$ ".

Подобным образом, в настоящем описании выражение "имеющие пик поглощения при волновом числе $616 \pm 1 \text{ см}^{-1}$ " означает "имеющие пик поглощения при волновом числе в

интервале $615\text{--}617\text{ см}^{-1}$, и выражение "имеющие пик поглощения при волновом числе $802\pm 1\text{ см}^{-1}$ " означает "имеющие пик поглощения при волновом числе в интервале $801\text{--}803\text{ см}^{-1}$ ".

В настоящем описании выражение "имеющие пик при химическом сдвиге приблизительно $134,7\text{ м.д.}$ " означает "имеющие пик, по существу, эквивалентный химическому сдвигу $134,7\text{ м.д.}$, когда спектр ^{13}C -ЯМР в твердом состоянии измеряют в обычных условиях измерения". Также выражение "имеющие пик при химическом сдвиге приблизительно $126,3\text{ м.д.}$ ", используемое в настоящем изобретении, означает, подобным образом, "имеющие пик, по существу, эквивалентный химическому сдвигу $126,3\text{ м.д.}$, когда спектр ^{13}C -ЯМР в твердом состоянии измеряют в обычных условиях измерения".

Кристаллы (форма А) по изобретению можно получить, например, перекристаллизацией кристаллов (форма С) по изобретению из смешанного растворителя, содержащего этанол и воду.

Способ получения кристаллической формы (форма С) (способ кристаллизации)

Кристаллы (форма С) по изобретению можно стабильно получать в промышленном масштабе, получая соединение (5b) согласно примеру 1 из патентного документа 1 или примеру получения 3А в настоящем описании, и затем кристаллизуя соединение (5b) из определенного растворителя. Соединение (5b), используемое для кристаллизации, может находиться в любой форме. Иными словами, оно может представлять собой гидратированное или безводное, аморфное или кристаллическое (включая сочетания нескольких кристаллических форм) соединение или смесь таких форм.

Растворитель, используемый для кристаллизации, представляет собой простой растворитель, выбранный из группы, состоящей из н-пропилового спирта, изопропилового спирта, н-бутилового спирта, втор-бутилового спирта, трет-бутилового спирта и воды, или смешанного растворителя, состоящего из них. Смешанный растворитель предпочтительно представляет собой смесь двух различных растворителей, выбранных из группы, указанной выше. Предпочтительными растворителями являются простые растворители изопропиловый спирт или втор-бутиловый спирт, смешанный растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды, или смешанный растворитель, состоящий из изопропилового спирта и воды, более предпочтительными растворителями являются смешанный растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды, или смешанный растворитель, состоящий из изопропилового спирта и воды, и еще более предпочтительным растворителем является смешанный растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды.

Соотношение компонентов смеси (объемное соотношение), когда используется смешанный растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды, составляет предпочтительно 3:1-5:1, предпочтительнее - 3,9:1-4,1:1 и еще предпочтительнее - 4:1.

Соотношение компонентов смеси (объемное соотношение), когда используется смешанный растворитель, состоящий из изопропилового спирта и воды, составляет предпочтительно 5:1-100:1, предпочтительнее - 9:1-100:1, еще предпочтительнее - 9,9:1-10,1:1 и наиболее предпочтительно - 10:1.

Количество используемого растворителя можно выбрать, соответственно, в интервале от минимального количества, в котором соединение (5b) будет растворяться при нагревании, до максимального количества, в котором выход кристаллов существенно не снижается, и составляет предпочтительно 3-40-кратное количество (об./мас.), предпочтительнее - 10-20-кратное количество (об./мас.), еще предпочтительнее - 15-17-кратное количество (об./мас.) и наиболее предпочтительно - 15,7-16,3-кратное количество (об./мас.), в величинах объемного соотношения относительно массы соединения (5b).

Температуру для растворения соединения (5b) можно выбрать, соответственно, как температуру, при которой соединение (5b) будет растворяться в растворителе, но предпочтительно от 75°C до температуры кипения растворителя. Охлаждение во время кристаллизации осуществляют, предпочтительно подбирая подходящую скорость

охлаждения с учетом воздействия на качество и чистоту кристаллов и предпочтительно постепенное охлаждение (охлаждение со скоростью 40°C/ч или ниже). Предпочтительнее скорость охлаждения составляет 5-20°C/ч, и даже предпочтительнее она составляет примерно 10°C/ч. Конечную температуру кристаллизации можно выбрать, соответственно, с учетом выхода и качества кристаллов, но предпочтительно это температура от комнатной температуры до 0°C, предпочтительнее - 9-5°C и даже предпочтительнее - 6,5-7,5°C.

Выпавшие кристаллы можно отделить обычной процедурой фильтрации, промыть, при необходимости, соответствующим растворителем и затем высушить и получить нужные кристаллы. Растворитель, используемый для промывки кристаллов, является таким же, как растворитель для кристаллизации, и предпочтительно представляет собой втор-бутиловый спирт.

Когда кристаллическое вещество, выделенное процедурой фильтрации, состоит (главным образом) из безводных кристаллов (форма C), сушку можно осуществить просто на воздухе, но в случае массового производства это неэффективно, и поэтому предпочтительна сушка при нагревании. Температуру сушки можно выбрать, соответственно, в зависимости от объема производства, но предпочтительно она составляет 40-130°C, предпочтительнее - 65-75°C и даже предпочтительнее - 70°C. Время сушки можно выбрать, соответственно, как время, за которое содержание остаточного растворителя снижается до предписанного объема, в зависимости от объема производства, сушилки и температуры сушки. Сушку можно осуществлять в токе воздуха или при пониженном давлении, но предпочтительно ее осуществляют при пониженном давлении. Степень снижения давления можно выбрать, соответственно, в зависимости от объема производства, сушилки и температуры сушки.

Способ получения кристаллической формы (форма C) (способ термического перехода)

Кристаллы (форма C) также можно получить термическим переходом соединения (5b). Соединение (5b), используемое для термического перехода, может находиться в любой форме. Иными словами, оно может представлять собой гидратированное или безводное, аморфное или кристаллическое (включая сочетания нескольких кристаллических форм) соединение или смесь таких форм. Особенно предпочтительной формой является кристаллогидрат соединения (5b) или смесь безводных кристаллов и кристаллогидрата соединения (5b). Смесь может представлять собой, например, смесь, полученную быстрым охлаждением во время кристаллизации соединения (5b) (см. примеры 2B и 1D в настоящем описании).

Термическая сушка соединения (5b) в термосушилке может дать кристаллическую форму (форма C) безводного N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида.

Температуру нагревания можно выбрать, соответственно, в зависимости от объема получения, но предпочтительно она составляет 80-130°C, предпочтительнее - 119-121°C и даже предпочтительнее - 120°C. Время сушки можно выбрать, соответственно, как время, за которое содержание остаточного растворителя снижается до предписанного объема, в зависимости от объема получения, сушилки и температуры сушки, но предпочтительно оно составляет от 10 минут до 12 часов и предпочтительнее - от 30 минут до 3 часов. Сушку можно осуществлять в токе воздуха или при пониженном давлении, но предпочтительно ее осуществляют при пониженном давлении. Степень снижения давления можно выбрать, соответственно, в зависимости от объема получения, сушилки и температуры сушки.

Соединение (5b) также можно суспендировать в воде, перемешать при нагревании и затем отфильтровать и получить кристаллы (форма C). Количество используемой воды особо не ограничивается, но предпочтительно является 5-30-кратным количеством (об./мас.), предпочтительнее - 18-22-кратным количеством (об./мас.) и даже предпочтительнее - 20-кратным количеством (об./мас.), относительно суспендируемого кристаллогидрата. Температура при нагревании при перемешивании может составлять 60-90°C, предпочтительно - 75-85°C и предпочтительнее - 80°C. Время перемешивания при

нагревании может составлять 1-24 часа, предпочтительно - 3-18 часов и предпочтительнее - 16-18 часов.

Полученные безводные кристаллы можно подвергнуть дополнительной сушке тем же способом и в условиях, какие описаны в способе кристаллизации.

5 Кристаллы (форма C), полученные способом, описанным выше, состоят из одной кристаллической формы, которая является устойчивой, с трудом превращается в другие кристаллические формы или аморфную форму и имеет удовлетворительные физические свойства, такие как отсутствие гигроскопичности, и они, следовательно, подходят для препаратов.

10 Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллы по изобретению

Применение соединения (5b) в качестве противоопухолевого средства подробно раскрывается в патентном документе 1, и подобным образом можно использовать кристаллы по изобретению как активный ингредиент противоопухолевого средства.

15 Патентный документ 1 включен в данное описание в качестве ссылки. Кроме того, кристаллы (форма C) по изобретению обладают удовлетворительными устойчивостью и физическими свойствами, и поэтому являются наиболее подходящей формой для применения соединения (5b) в качестве активного ингредиента противоопухолевого средства.

20 Кристаллы по изобретению можно обычным образом ввести в состав таблеток, порошка, тонкого порошка, гранул, таблеток с покрытием, капсул, сиропа, пастилок, препарата для ингаляции, суппозиторий, инъекции, мази, глазной мази, глазных капель, капель в нос, ушных капель, каши, лосьона или подобного препарата. Для таких препаратов можно использовать обычно применяемые эксципиенты, связующие вещества, смазывающие вещества, красители, корригенты и, при необходимости, стабилизаторы, эмульгаторы, 25 ускорители абсорбции, поверхностно-активные вещества, регуляторы pH, антисептики, антиоксиданты и т.д., в то время как также можно добавлять, согласно обычным процедурам, другие компоненты, обычно используемые в качестве исходных материалов для лекарственных препаратов.

В качестве примеров таких компонентов можно назвать растительные или животные 30 масла, такие как соевое масло, говяжий жир и синтетические глицериды; углеводороды, такие как жидкий парафин, сквален и твердый парафин; эфиры жирных кислот, такие как октилдодецилмиристат и изопропилмиристат; высшие спирты, такие как цетостеариловый спирт и бегениловый спирт; силиконовые смолы; силиконовые масла; поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, сорбитановые 35 эфиры жирных кислот, глицериновые эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленилсорбитановые эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленированное гидрированное касторовое масло и блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена; водорастворимые полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, полиакриловая кислота, карбоксиметилцеллюлозный полимер, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон и метилцеллюлоза; низшие спирты, такие как 40 этанол и изопропиловый спирт; многоатомные спирты, такие как глицерин, пропиленгликоль, дипропиленгликоль и сорбит; сахара, такие как глюкоза и сахароза; неорганические порошки, такие как диоксид кремния, алюмосиликат магния и силикат алюминия; дистиллированную воду и подобные вещества.

В качестве примеров эксципиентов можно назвать лактозу, кукурузный крахмал, белый 45 мягкий сахар, глюкозу, маннит, сорбит, кристаллическую целлюлозу, диоксид кремния и т.п., в качестве примеров связующих веществ можно назвать поливиниловый спирт, поливиниловый эфир, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, аравийскую камедь, трагакантовую камедь, желатин, шеллак, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, блок-полимер полиоксиэтилена и 50 полиоксипропилена, меглумин и т.п., в качестве примеров веществ, способствующих рассыпанию, можно назвать крахмал, агар, порошкообразный желатин, кристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, цитрат кальция, декстрин, пектин, карбоксиметилцеллюлоза кальций и т.п., в качестве примеров смазывающих веществ

можно назвать стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль, диоксид кремния, гидроированные растительные масла и т.п., в качестве примеров красителей можно назвать красители, одобренные для добавления в фармацевтические препараты, и в качестве примеров корригентов можно назвать порошок какао, ментол, ароматизирующий порошок, масло перечной мяты, камфору, порошок корицы и т.п.

Для получения перорального препарата соединение изобретения или его фармацевтически приемлемую соль можно объединить с эксципиентом и, при необходимости, связующим веществом, веществом, способствующим рассыпанию, смазывающим веществом, красителем, корригентом или подобным веществом, и затем переработать в порошок, тонкий порошок, гранулы, таблетки, таблетки с покрытием или капсулы.

Также не имеется ограничений против нанесения покрытия из сахара и, при необходимости, другого подходящего покрытия на таблетки или гранулы.

Для получения жидкого препарата, такого как сироп или фармацевтический препарат для инъекции, соединение изобретения или его фармацевтически приемлемую соль можно объединить с регулятором pH, солюбилизатором, изотоническим средством или подобным веществом и, при необходимости, с веществом, способствующим растворению, стабилизаторами или подобными веществами, и получить препарат обычным способом.

Способ получения препарата для наружного применения особо не ограничивается и может соответствовать обычному способу. Конкретно, в качестве базовых веществ для фармацевтического препарата можно использовать различные вещества, обычно используемые для фармацевтических препаратов, средств, напоминающих лекарственные, косметических препаратов и т.п. В качестве примеров характерных используемых базовых веществ можно назвать такие вещества, как животные и растительные масла, минеральные масла, эфиры жирных кислот, воски, высшие спирты, жирные кислоты, силиконовые масла, поверхностно-активные вещества, фосфолипиды, спирты, многоатомные спирты, водорастворимые полимеры, глинистые минералы, дистиллированная вода и т.п. и, при необходимости, регуляторы pH, антиоксиданты, акомплексобразователи, антисептические/противогрибковые средства, красители, ароматизирующие вещества и т.п., хотя базовые вещества для препаратов для наружного применения не ограничиваются перечисленными веществами. При необходимости также можно включать такие компоненты, как промоторы циркуляции, бактерицидные средства, противоожоговые средства, клеточные активаторы, витамины, аминокислоты, увлажняющие вещества, кератолитические средства и т.п. Количества таких базовых веществ представляют собой количества, которые дают концентрации, указываемые для получения обычных препаратов для наружного применения.

Форма введения кристаллов по изобретению особо не ограничивается и может представлять пероральное введение или парентеральное введение обычно используемыми способами. Например, кристаллы можно вводить после включения в состав таблеток, порошка, гранул, капсул, сиропа, пастилок, препарата для ингаляции, суппозитория, инъекции, мази, глазной мази, глазных капель, капель в нос, ушных капель, кашицы, лосьона или подобного препарата. Дозировку фармацевтического препарата по изобретению можно выбрать, соответственно, в зависимости от возраста, пола, массы тела пациента, тяжести симптомов, конкретного типа состояния и типа лекарственной формы или соли.

Далее приводятся примеры фармацевтических композиций, содержащих безводную кристаллическую форму (форму C) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (соединение (5b), кристаллы формы C), применяемых для лечения или профилактики заболеваний у людей.

Полный состав препарата со 100 мг (содержание на таблетку)

Таблица 1		
Ингредиент	Цель применения	Содержание (мг)
Соединение (5b), кристаллы формы C	основное вещество	100,0
Маннит	эксципиент	123,8

Кукурузный крахмал	эксципиент	36,0
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	вещество, способствующее рассыпанию	48,0
Гидроксипропилцеллюлоза	связующее вещество	9,6
Стеарат магния	смазывающее вещество	2,6
Гидроксипропилметилцеллюлоза	вещество покрытия	5,7
Макрогол	вещество покрытия	1,2
Тальк	вещество покрытия	2,6
Оксид титана	вещество покрытия	0,45
Желтый оксид железа	краситель	0,05
	Всего	330 мг

Полный состав препарата с 50 мг (содержание на таблетку)

Таблица 2		
Ингредиент	Цель применения	Содержание (мг)
Соединение (5b), кристаллы формы C	основное вещество	50,0
Маннит	эксципиент	61,9
Кукурузный крахмал	эксципиент	18,0
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	вещество, способствующее рассыпанию	24,0
Гидроксипропилцеллюлоза	связующее вещество	4,8
Стеарат магния	смазывающее вещество	1,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза	вещество покрытия	3,4
Макрогол	вещество покрытия	0,7
Тальк	вещество покрытия	1,6
Оксид титана	вещество покрытия	0,27
Желтый оксид железа	краситель	0,03
	Всего	166 мг

Полный состав препарата с 10 мг (содержание на таблетку)

Таблица 3		
Ингредиент	Цель применения	Содержание (мг)
Соединение (5b), кристаллы формы C	основное вещество	10,0
Маннит	эксципиент	89,9
Кукурузный крахмал	эксципиент	38,0
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	вещество, способствующее рассыпанию	16,0
Гидроксипропилцеллюлоза	связующее вещество	4,8
Стеарат магния	смазывающее вещество	1,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза	вещество покрытия	3,4
Макрогол	вещество покрытия	0,7
Тальк	вещество покрытия	1,6
Оксид титана	вещество покрытия	0,27
Желтый оксид железа	краситель	0,03
	Всего	166 мг

Полный состав препарата с 2 мг (содержание на таблетку)

Таблица 4		
Ингредиент	Цель применения	Содержание (мг)
Соединение (5b), кристаллы формы C	основное вещество	2,0
Маннит	эксципиент	95,9
Кукурузный крахмал	эксципиент	40,0
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	вещество, способствующее рассыпанию	16,0
Гидроксипропилцеллюлоза	связующее вещество	4,8
Стеарат магния	смазывающее вещество	1,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза	вещество покрытия	3,4
Макрогол	вещество покрытия	0,7
Тальк	вещество покрытия	1,6
Оксид титана	вещество покрытия	0,27
Желтый оксид железа	краситель	0,03
	Всего	166 мг

Фармацевтические препараты, имеющие вышеуказанные составы, можно получить согласно обычным фармацевтическим протоколам.

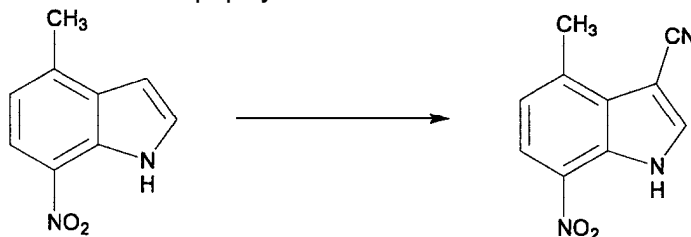
Примеры

Теперь настоящее изобретение будет поясняться подробнее приведенными далее примерами, причем следует иметь в виду, что изобретение никоим образом не ограничивается указанными примерами.

Пример 1А

Получение 3-циано-4-метил-7-нитро-1Н-индола

Химическая формула 1



К 740 мл диметилформаида при 0°C добавляют 235 мл (2,52 моль) оксихлорида фосфора и затем смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 часа. Затем к реакционной смеси при 0°C добавляют раствор 370 г (2,10 моль) 4-метил-7-нитро-1Н-индола (WO 00/50395) в диметилформаиде (1110 мл) и затем смесь греют при перемешивании при 60°C в течение 2 часов.

Затем к реакционной смеси добавляют по каплям раствор 292 г (4,20 моль) гидрохлорида гидроксиламина в диметилформаиде (1850 мл), поддерживая температуру смеси ниже 80°C, с последующим нагреванием и перемешиванием при 60°C в течение 40 минут. После добавления к реакционной смеси при охлаждении на ледяной бане 11,1 л смеси воды со льдом смесь перемешивают еще в течение ночи. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество собирают фильтрацией и промывают водой. Кристаллы суспендируют в 11,1 л воды, к суспензии добавляют 1 н. раствор гидроксида натрия для доведения pH до 7, затем кристаллическое вещество собирают фильтрацией, промывают водой и получают 412 г названного в заголовке соединения (выход 97,6%).

Анализ методом ВЭЖХ подтверждает, что полученное соединение идентично 3-циано-4-метил-7-нитро-1Н-индолу, описанному в WO 00/50395.

Условия ВЭЖХ

Подвижная фаза: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄=500/500/1 (об./об./об.);

скорость потока: 1,0 мл/мин;

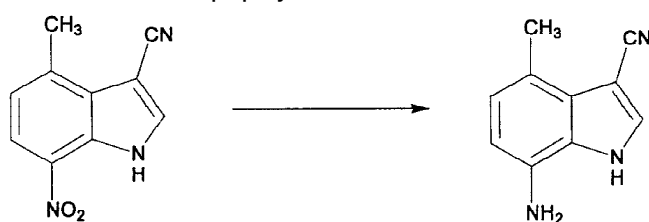
детекция: УФ (254 нм);

колонка YMC-Pack Pro C18, 250×4,6 мм.

Пример 2А

Получение 7-амино-3-циано-4-метил-1Н-индола

Химическая формула 2



После суспендирования 400 г (1,99 моль) 3-циано-4-метил-7-нитро-1Н-индола, полученного в примере 1А, в смеси 6 л этилацетата и 6 л метанола суспензию подвергают гидрированию в присутствии 40 г 10% палладия-на-угле при обычной температуре, давление 4 атмосферы. После удаления катализатора фильтрацией фильтрат обрабатывают активированным углем, концентрируют и получают сырое кристаллическое вещество. Сырое кристаллическое вещество растворяют в 6 л 1,2-диметоксиэтана при наружной температуре 60°C и затем добавляют по каплям 12 л воды. После подтверждения выпадения в осадок кристаллического вещества смесь перемешивают в течение 1,5 часов при охлаждении на ледяной бане, затем фильтруют и кристаллическое

вещество дважды промывают водой (1 л). Кристаллическое вещество сушат на воздухе при 50°C в течение 16 часов и получают 289 г названного в заголовке соединения (выход 84,8%).

Анализ методом ВЭЖХ подтверждает, что полученное соединение идентично 7-амино-3-циано-4-метил-1H-индолу, описанному в WO 00/50395.

Условия ВЭЖХ

Подвижная фаза: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄=400/600/1 (об./об./об.);

скорость потока: 1,0 мл/мин;

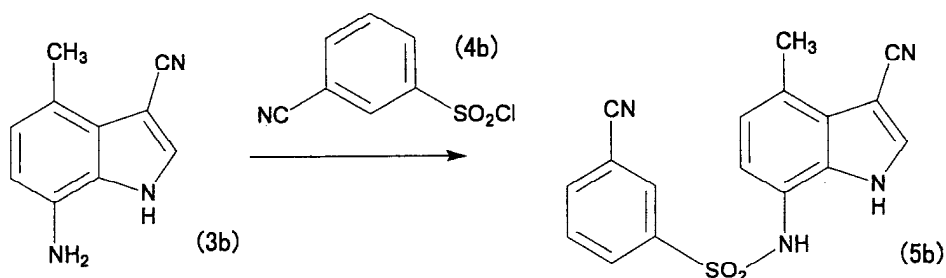
детекция: УФ (282 нм);

колонка YMC-Pack Pro C18, 250×4,6 мм.

Пример 3А

Получение N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (безводные кристаллы (форма C))

Химическая формула 3



К суспензии 5,0 г (29 ммоль) 7-амино-3-циано-4-метил-1H-индола, полученного в примере 2А, и 6,48 г (32 ммоль) 3-цианобензолсульфонилхлорида [CAS № 56542-67-7] в 150 мл метилацетата добавляют 75 мл воды и 2,83 мл (35 ммоль) пиридина и затем смесь перемешивают в течение 2 часов 40 минут. После добавления к реакционной смеси 0,73 мл (9 ммоль) концентрированной соляной кислоты жидкости разделяют и органический слой промывают смесью 75 мл воды и 17,5 мл этанола. К органическому слою добавляют активированный уголь и смесь перемешивают при 45-50°C в течение 30 минут и затем фильтруют и концентрируют. К полученному таким образом сырому кристаллическому веществу добавляют 96 мл 2-бутанола и 24 мл воды для растворения при 75°C и раствор охлаждают до 7°C со скоростью приблизительно 10°C/ч и перемешивают в течение ночи. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество собирают фильтрацией, дважды промывают 10 мл 2-бутанола и получают 8,17 г (масса во влажном состоянии) кристаллов названного в заголовке соединения. Кристаллы сушат при пониженном давлении при 70°C в течение 2 часов и получают 7,54 г кристаллов названного в заголовке соединения.

Анализ методом ВЭЖХ подтверждает, что полученное соединение идентично N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамиду, описанному в WO 00/50395.

Условия ВЭЖХ

Подвижная фаза: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄=500/500/1 (об./об./об.);

скорость потока: 1,0 мл/мин;

детекция: УФ (282 нм);

колонка YMC-Pack Pro C18, 250×4,6 мм.

Порошковая дифрактограмма полученных кристаллов показана на фиг.1, и пик угла дифракции (2θ) и максимальная интенсивность приводятся в таблице 5.

Таблица 5					
№ пика	2θ	Межплоскостное расстояние	Интенсивность	Полуширина	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

Пример 1В

Получение N-(3-циано-4-метил-1Н-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (смесь, состоящая главным образом из безводных кристаллов (форма В))

Кристаллы названного в заголовке соединения получают с использованием тех же условий реакции и перекристаллизации, что и для N-(3-циано-4-метил-1Н-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, описанного в WO 00/50395.

К раствору 7-амино-3-циано-4-метил-1Н-индола (10 г, 58,4 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляют пиридин (20 мл) и 3-цианобензолсульфонилхлорид (12,5 г) и затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов. После добавления 2 н. соляной кислоты (100 мл) осуществляют экстракцию этилацетатом. Органический слой промывают водой (дважды) и рассолом в указанном порядке, сушат над безводным сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат = 2:1-3:2). Добавляют к веществу смешанный растворитель этанол-гексан (1:2) и после обработки ультразвуком выпавшее в осадок вещество собирают фильтрацией и промывают смешанным растворителем этанол-гексан (1:3). Смесь сушат в течение ночи при пониженном давлении и получают названное в заголовке соединения (9,33 г, 27,7 ммоль, выход 47%).

Спектр ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.д.): 2,58 (3H, с), 6,52 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 6,80 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,74 (1H, м), 7,92 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,12 (2H, м), 8,19 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 10,13 (1H, с), 12,03 (1H, с).

Порошковая дифрактограмма полученных кристаллов показана на фиг.2, и пик угла дифракции (2θ) и максимальная интенсивность приводятся в таблице 6.

Таблица 6					
№ пика	2θ	Полуширина	d-значение	Интенсивность	Относительная интенсивность
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	28,380	0,118	3,1422	2655	37
21	28,520	0,188	3,1271	2435	34

5

Предпринята попытка получить одинаковые кристаллы таким же способом, как в примере 1В, но порошковая дифрактограмма не соответствует нужной картине. Иными словами, кристаллы, полученные в примере 1В, по-видимому, не являются одной кристаллической формой, но представляют собой смесь нескольких кристаллических форм.

10 Более того, предполагается, что одну кристаллическую форму невозможно получить способом примера 1В.

Пример 2В

Получение N-(3-циано-4-метил-1Н-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (безводные кристаллы (форма С))

15 Альтернативный способ 1

После суспендирования N-(3-циано-4-метил-1Н-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (смеси, состоящей главным образом из кристаллогидрата) (1,00 г), полученного таким же способом, как в примере 1В, в изопропиловом спирте (5,0 мл), смесь кипятят с обратным холодильником. К смеси постепенно добавляют изопропиловый спирт (16,0 мл) для полного растворения кристаллического вещества. Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут, затем нагревание масляной бани прекращают и осуществляют перемешивание в течение 12 часов. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество собирают фильтрацией, промывают изопропиловым спиртом (2 мл × 3) и сушат с разрежением при комнатной температуре в течение 10 минут. Полученные таким образом кристаллы сушат при 50°C в течение 13,5 часов и затем дробят в ступке. Порошок сушат при 50°C в течение 13 часов, и получают смесь (744 мг) кристаллогидрата и безводных кристаллов (форма С) N-(3-циано-4-метил-1Н-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида в виде кристаллов цвета от светло-желтого до светло-коричневого.

30 Часть вещества (200 мг) сушат при 120°C в течение 30 минут, и получают кристаллы N-(3-циано-4-метил-1Н-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (194 мг).

Когда получают порошковую дифрактограмму полученных кристаллов, она соответствует дифрактограмме кристаллов, полученных в примере 1С, что подтверждает, что полученные кристаллы являются кристаллами, идентичными кристаллам, полученным в примере 1С (безводные кристаллы (форма С)).

35

Пример 1С

Получение N-(3-циано-4-метил-1Н-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (безводные кристаллы (форма С))

Альтернативный способ 2

40 После суспендирования 2,50 кг (14,6 моль) 7-амино-3-циано-4-метил-1Н-индола и 3,24 кг (16,06 моль) 3-цианобензолсульфонилхлорида [CAS № 56542-67-7] в 25 л метилацетата к суспензии добавляют 87,5 л метилацетата и 37,5 л воды. Затем добавляют по каплям 1,39 кг (17,52 моль) пиридина и смесь перемешивают в течение 2 часов.

45 После добавления к реакционной смеси 0,36 л (4,38 моль) концентрированной соляной кислоты жидкости разделяют, и органический слой промывают смесью 37,5 л воды и 8,8 л этанола. После добавления к органическому слою активированного угля и перемешивания при 50°C в течение 30 минут смесь фильтруют и концентрируют. К полученному остатку добавляют 30 л изопропилового спирта, и после повторного концентрирования добавляют 91 л изопропилового спирта и 9,1 л воды, и смесь греют при 70°C. Растворение 50 подтверждается через 2 часа, затем осуществляют удаление мути фильтрованием и добавляют 11,4 л изопропилового спирта и 1,1 л воды. Раствор постепенно охлаждают до 7°C со скоростью 10°C/ч (с введением затравочных кристаллов при 64°C), и после перемешивания в течение ночи при 7°C кристаллическое вещество собирают фильтрацией.

Кристаллическое вещество сушат при 70°C при пониженном давлении и получают 3,6 кг названного в заголовке соединения в виде белого кристаллического порошка (выход 73%).

Содержание влаги в полученном белом кристаллическом порошке измеряют методом Карла Фишера и получают 0,1%, что подтверждает, что полученное кристаллическое вещество представляет собой безводные кристаллы. Анализ методом ВЭЖХ также подтверждает, что полученное кристаллическое вещество представляет собой N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид.

Условия ВЭЖХ

Подвижная фаза: CH₃CN/H₂O/70% HClO₄=500/500/1 (об./об./об.);

скорость потока: 1,0 мл/мин;

детекция: УФ (282 нм);

колонок YMC-Pack Pro C18, 250×4,6 мм;

температура колонки: 25°C;

время удерживания: 8,3 мин.

Порошковая дифрактограмма полученных кристаллов показана на фиг.3, и пик угла дифракции (2θ) и максимальная интенсивность приводятся в таблице 7.

Таблица 7	
2 тета (градусы)	Относительная интенсивность
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

Спектр ¹³C-ЯМР в твердом состоянии полученных кристаллов показан на фиг.5, и химические сдвиги указаны в таблице 8.

Таблица 8	
Химический сдвиг (м.д.)	
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	

Инфракрасный спектр (KBr) полученных кристаллов показан на фиг.7, и волновые числа (см^{-1}) и коэффициенты пропускания (%T) при пиках поглощения приводятся в таблице 9.

5

10

15

20

Таблица 9			
Волновое число (см^{-1})	% T	Волновое число (см^{-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

Пример 1D. Получение N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (кристаллогидрат (форма A))

25

30

35

N-(3-Циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид (31,8 г) растворяют в изопропиловом спирте (954 мл) и воде (9,5 мл) при наружной температуре 80°C. Добавляют затравочные безводные кристаллы (95,4 мг) и осуществляют быстрое охлаждение на льду. После перемешивания в течение 30 минут кристаллическое вещество собирают фильтрацией, дважды промывают изопропиловым спиртом (60 мл) и сушат при 19°C в течение 3,5 часов при пониженном давлении, и получают белые кристаллы названного в заголовке соединения (28,1 г). Получают порошковую дифрактограмму полученных кристаллов, и она совпадает с дифрактограммой кристаллов, полученных в примере 1F, что подтверждает, что кристаллическое вещество, полученное в данном примере, является кристаллами такого же типа, что и кристаллы, полученные в примере 1F.

Пример 2D. Получение N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (безводные кристаллы (форма C))

Альтернативный способ 3

40

После суспендирования N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (5 г), полученного в примере 1D, в воде (100 мл), смесь греют при перемешивании при 80°C в течение 17 часов. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, затем кристаллическое вещество собирают фильтрацией, промывают водой (20 мл) и сушат при пониженном давлении при 70°C в течение 22 часов, и получают кристаллы названного в заголовке соединения (4,20 г) (выход 97,7%).

45

Получают порошковую дифрактограмму полученных кристаллов, и она соответствует дифрактограмме кристаллов, полученных в примере 1C, что подтверждает, что полученные кристаллы идентичны кристаллам, полученным в примере 1C (безводные кристаллы (форма C)).

Пример 1E. Получение N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (безводные кристаллы (форма B))

50

После растворения N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (безводные кристаллы (форма C), 1,0 г) в смеси безводного этанола (36 мл) и воды (6 мл) на водяной бане при 70°C раствор оставляют стоять на ледяной бане. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество отфильтровывают, полученные кристаллы сушат при

200°C и получают N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид (безводные кристаллы (форма В)).

Порошковая дифрактограмма полученных кристаллов показана на фиг.9.

Пример 1F. Получение N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (кристаллогидрат (форма А))

После растворения N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (безводные кристаллы (форма С), 1,0 г) в смеси безводного этанола (36 мл) и воды (6 мл) на водяной бане при 70°C раствор оставляют стоять на ледяной бане. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество отфильтровывают и получают N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид (кристаллогидрат (форма А)).

Порошковая дифрактограмма полученных кристаллов показана на фиг.4, и пик угла дифракции (2 θ) и максимальная интенсивность приводятся в таблице 10.

Таблица 10	
2 тета (градусы)	Относительная интенсивность
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

Спектр ^{13}C -ЯМР в твердом состоянии полученных кристаллов показан на фиг.6, и химические сдвиги указаны в таблице 11.

Таблица 11	
Химический сдвиг (м.д.)	
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	

Инфракрасный спектр (KBr) полученных кристаллов показан на фиг.8, и волновые числа (см^{-1}) и коэффициенты пропускания (%T) при пиках поглощения приводятся в таблице 12.

Таблица 12			
Волновое число (см^{-1})	%T	Волновое число (см^{-1})	%T

5

10

15

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

20 Получение порошковой дифрактограммы

Получение порошковой дифрактограммы кристаллов, полученных в каждом примере, осуществляют в условиях, указанных далее.

Условия измерения А

Рентгеновское излучение: рентгеновское излучение $\text{CuK}\alpha$;

25 напряжение на рентгеновской трубке: 40 кВ;

ток рентгеновской трубки: 20 мА;

расходимость на щели: 1° ;

щель приемника: 0,15 мм;

рассеяние на щели: 1° ;

30 скорость сканирования: $2^\circ/\text{мин}$.

Условия измерения В

Рентгеновское излучение: рентгеновское излучение $\text{CuK}\alpha$;

напряжение на рентгеновской трубке: 40 кВ;

ток рентгеновской трубки: 200 мА;

35 расходимость на щели: $1/2^\circ$;

щель приемника: 0,3 мм;

рассеяние на щели: $1/2^\circ$;

скорость сканирования: $2^\circ/\text{мин}$.

40 Кристаллы, полученные в примере 3А, подвергают измерениям в условиях А, описанных выше, и кристаллы, полученные в примерах 1В, 1С, 1Е и 1F, подвергают измерениям в условиях В, описанных выше.

¹³С-ЯМР-спектроскопия в твердом состоянии

Получение спектров ¹³С-ЯМР в твердом состоянии кристаллов, полученных в примерах 1С и 1F, проводят в следующих условиях:

45 рабочая температура - комнатная температура ($\sim 22^\circ\text{C}$);

стандартное вещество: силиконовый каучук (внутренний стандарт 1,56 м.д.);

рабочее ядро: ¹³С (75,188829 МГц);

период повторения импульсов: 70 с (форма А, пример 1F), 150 с (форма С, пример 1С);

50 тип импульса: измерение CP/MAS (VACPX-pm).

Инфракрасная абсорбционная спектроскопия (KBr)

Измерения инфракрасных спектров кристаллов, полученных в примерах 1С и 1F, проводят методом с таблеткой с KBr.

Пример испытания 1. Чистота кристаллов, полученных в примере 1В

Содержание примесей в кристаллах, полученных в примере 1В, измеряют методом ВЭЖХ.

Условия ВЭЖХ

Колонка: ODS (внутренний диаметр = 4,6 мм, длина колонки = 250 мм, размер частиц 5 мкм);

температура колонки: 30°C;

длина волны детекции: 282 нм;

скорость потока: 1,0 мл/мин;

подвижная фаза:

раствор А - CH₃CN/H₂O/70% HClO₄ = 100/900/1 (об./об./об.);

раствор В - CH₃CN/H₂O/70% HClO₄ = 900/100/1 (об./об./об.).

Программа градиента приводится в таблице 13.

Таблица 13	
Время (мин)	Раствор В (%)
Начальное	35
40	100
50	100

Способ вычисления содержания примесей

Все пики и площади пиков вычисляют из хроматограммы, и количество примеси для каждого пика (за исключением пика N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида) вычисляют согласно следующей формуле:

Содержание отдельной примеси (%) = (площадь пика отдельной примеси)/(сумма площадей всех пиков)×100.

Пики с содержанием примеси 0,05% или более регистрируют как пики примесей, и их сумму регистрируют как содержание примесей в кристаллах.

Содержание примесей (%) = сумма содержаний отдельных примесей (%).

Результаты ВЭЖХ-анализа показывают, что кристаллы, полученные в примере 1В, содержат 2,17% примесей.

Пример испытания 2. Светостойкость твердого вещества

Кристаллы, полученные в примере 1С, примере 1Е и примере 1F, хранят в течение 1 месяца и 3 месяцев при 25°C/1000 лк (LT-120D3J Light Stability Tester by Nagano Science, Japan), и затем измеряют содержание примесей методом ВЭЖХ.

Условия ВЭЖХ

ВЭЖХ проводят в тех же условиях, что и в примере испытаний 1, за исключением того, что элюирование осуществляют по программе градиента, приведенной в таблице 14.

Таблица 14	
Время (мин)	Раствор В (%)
Начальное	35
25	35
40	100
50	100

Содержание примесей в кристаллах определяют таким же способом, какой описан в примере испытания 1. Содержание примесей в кристаллах, полученных в разных примерах, до и после хранения показано в таблице 15. Как видно из таблицы 15, изменения содержания примесей после хранения в случае примера 1F и примера 1С не происходит, но содержание примесей в случае примера 1Е повышается после хранения. Иными словами, кристаллы, полученные в примерах 1F и 1С (форма А и форма С), отчетливо имеют более высокую светостойкость.

Условия хранения	Таблица 15		
	Содержание примесей (%)		
	Пример 1F	Пример 1E	Пример 1C
До хранения	0,42	0,50	0,51
25°C/1000 лк / 1 месяц	0,41	0,83	0,51
25°C/1000 лк / 3 месяца	0,51	4,44	0,51

Полученные результаты показывают, что высокочистые кристаллы можно получить способом получения кристаллической формы N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида (форма С) по изобретению, и что полученные кристаллы (форма С) имеют высокую светостойкость и свойства, подходящие для фармацевтических препаратов.

Промышленная применимость

Настоящее изобретение относится к кристаллическому N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамиду, имеющему одну кристаллическую форму и превосходную светостойкость, а также к способу получения такой формы. Такое кристаллическое вещество можно использовать в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, и оно особенно подходит для применения в качестве активного ингредиента ингибитора ангиогенеза, противоопухолевого средства, лекарственного средства против рака поджелудочной железы, лекарственного средства против колоректального рака, лекарственного средства против рака желудка, лекарственного средства против рака молочной железы, лекарственного средства против рака предстательной железы, лекарственного средства против рака легких, лекарственного средства против рака яичников, ингибитора метастаза при раке, лекарственного средства против диабетической ретинопатии, лекарственного средства против ревматоидного артрита или лекарственного средства против ангиомы.

Формула изобретения

1. Кристаллическая форма (форма С) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $11,4^\circ$ при порошковой рентгенографии.

2. Кристаллическая форма (форма С) по п.1, также имеющая дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $19,1^\circ$ при порошковой рентгенографии.

3. Кристаллическая форма (форма С) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $1410 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

4. Кристаллическая форма (форма С) по п.3, также имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $1443 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

5. Кристаллическая форма (форма С) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая пик в спектре С ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно $143,4 \text{ м.д.}$

6. Кристаллическая форма (форма С) по п.5, также имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно $131,1 \text{ м.д.}$

7. Способ получения кристаллической формы (формы С) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид кристаллизуют с использованием в качестве растворителя для кристаллизации простого растворителя, выбранного из группы, состоящей из н-пропилового спирта, изопропилового спирта, н-бутилового спирта, втор-бутилового спирта, трет-бутилового спирта и воды, или смешанного растворителя, состоящего из них.

8. Способ по п.7, где растворителем для кристаллизации является простой растворитель изопропилового спирта или втор-бутилового спирта или смешанный растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды, или смешанный растворитель, состоящий из изопропилового спирта и воды.

9. Способ по п.7, где растворителем для кристаллизации является смешанный растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды (объемное соотношение = 3:1-5:1), или смешанный растворитель, состоящий из изопропилового спирта и воды (объемное соотношение = 9:1-10:1).

10. Способ по п.7, где растворителем для кристаллизации является смешанный

растворитель, состоящий из втор-бутилового спирта и воды (объемное соотношение = 3,9:1-4,1:1).

11. Способ по п.7, где N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид нагреют и растворяют в растворителе и затем кристаллизуют.

5 12. Способ по п.7, где N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид нагревают и растворяют в растворителе и затем кристаллизуют путем постепенного охлаждения.

10 13. Способ получения кристаллической формы (формы С) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид нагревают при 80-130°C.

14. Способ получения кристаллической формы (формы С) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамид нагревают и перемешивают в воде при 60-90°C.

15 15. Способ получения кристаллической формы (формы С) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что кристаллическую форму гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида нагревают при 80-130°C.

20 16. Способ получения кристаллической формы (формы С) N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что кристаллическую форму гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида нагревают и перемешивают в воде при 60-90°C.

25 17. Кристаллическая форма (форма А) гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $8,5^\circ$ при порошковой рентгенографии.

18. Кристаллическая форма (форма А) по п.17, также имеющая дифракционный пик при угле дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $25,8^\circ$ при порошковой рентгенографии.

30 19. Кристаллическая форма (форма А) гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $616 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

20. Кристаллическая форма (форма А) по п.19, также имеющая пик поглощения в инфракрасном спектре поглощения (KBr) при волновом числе $802 \pm 1 \text{ см}^{-1}$.

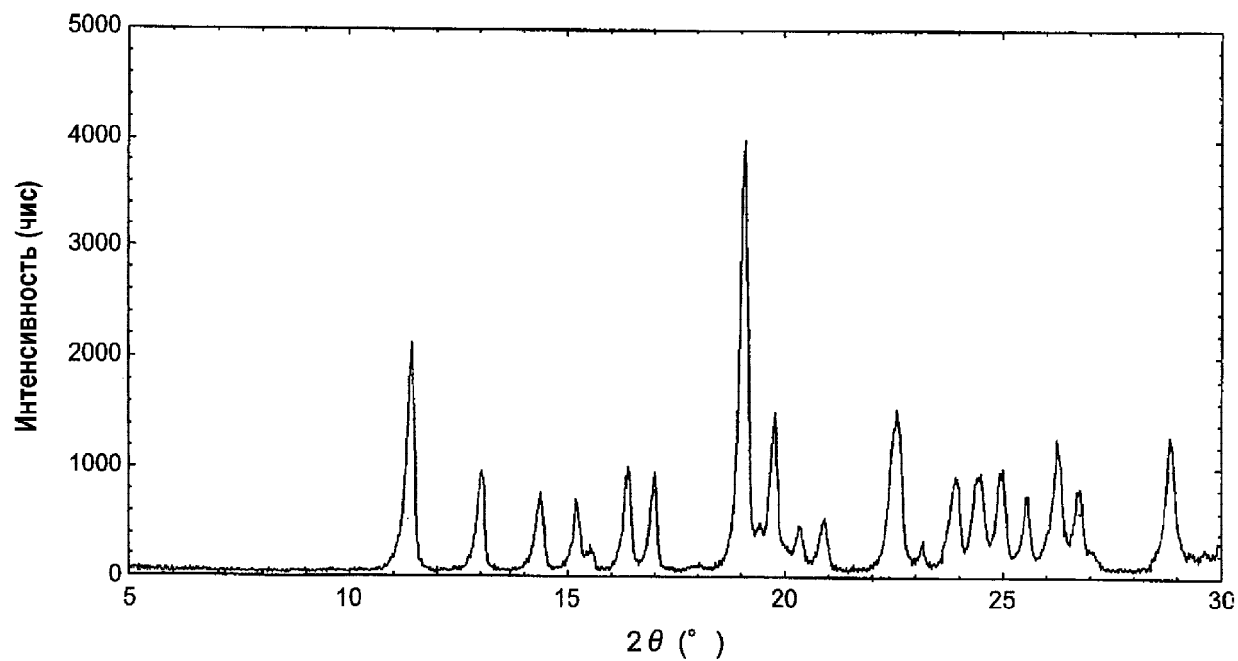
35 21. Кристаллическая форма (форма А) гидрата N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-3-цианобензолсульфонамида, имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно 134,7 м.д.

22. Кристаллическая форма (форма А) по п.21, также имеющая пик в спектре ^{13}C ЯМР в твердом состоянии при химическом сдвиге приблизительно 126,3 м.д.

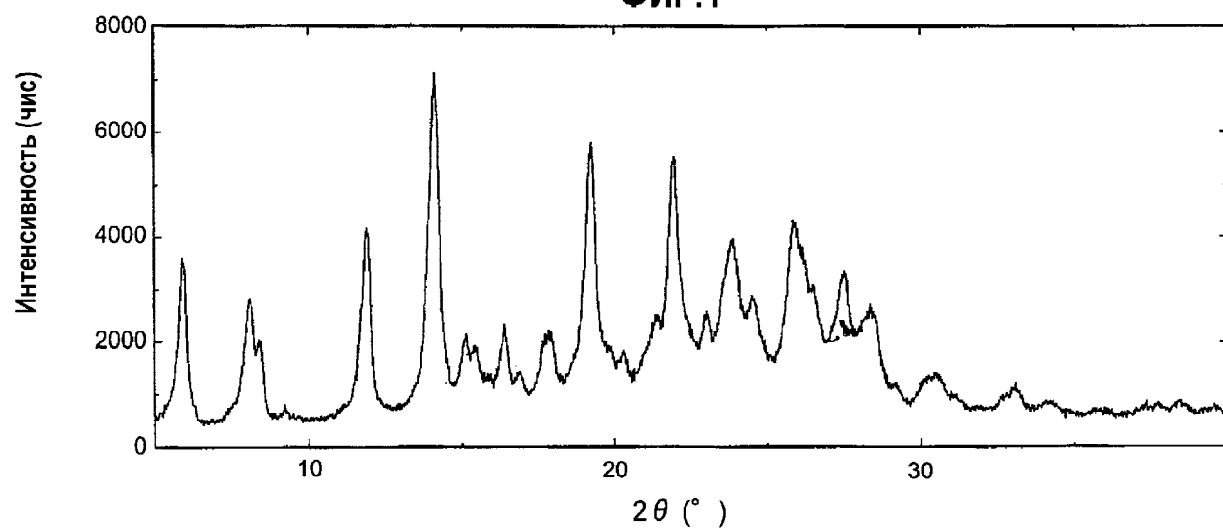
40

45

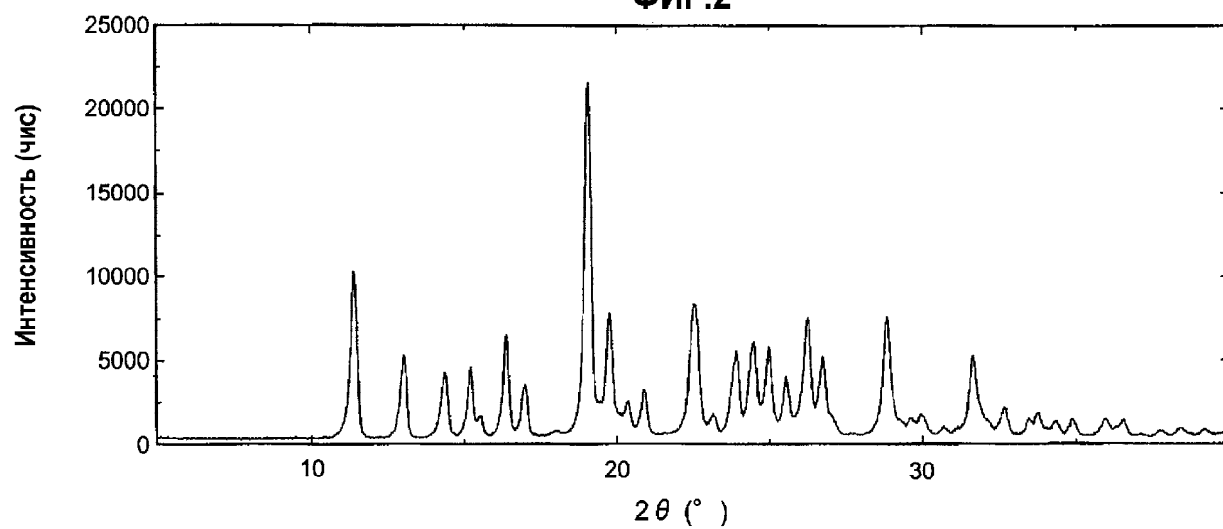
50



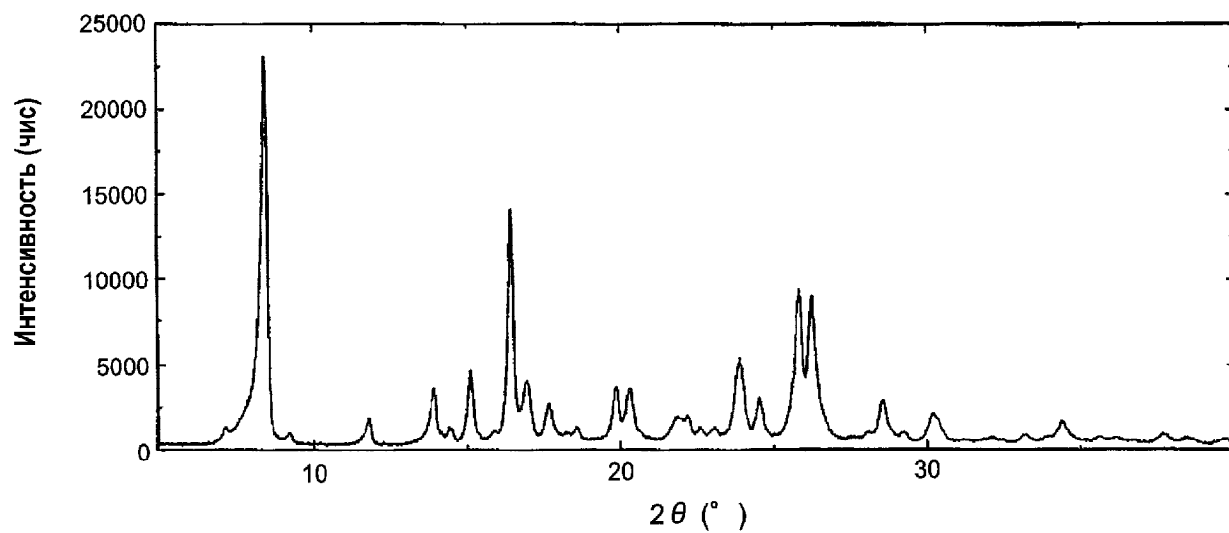
ФИГ.1



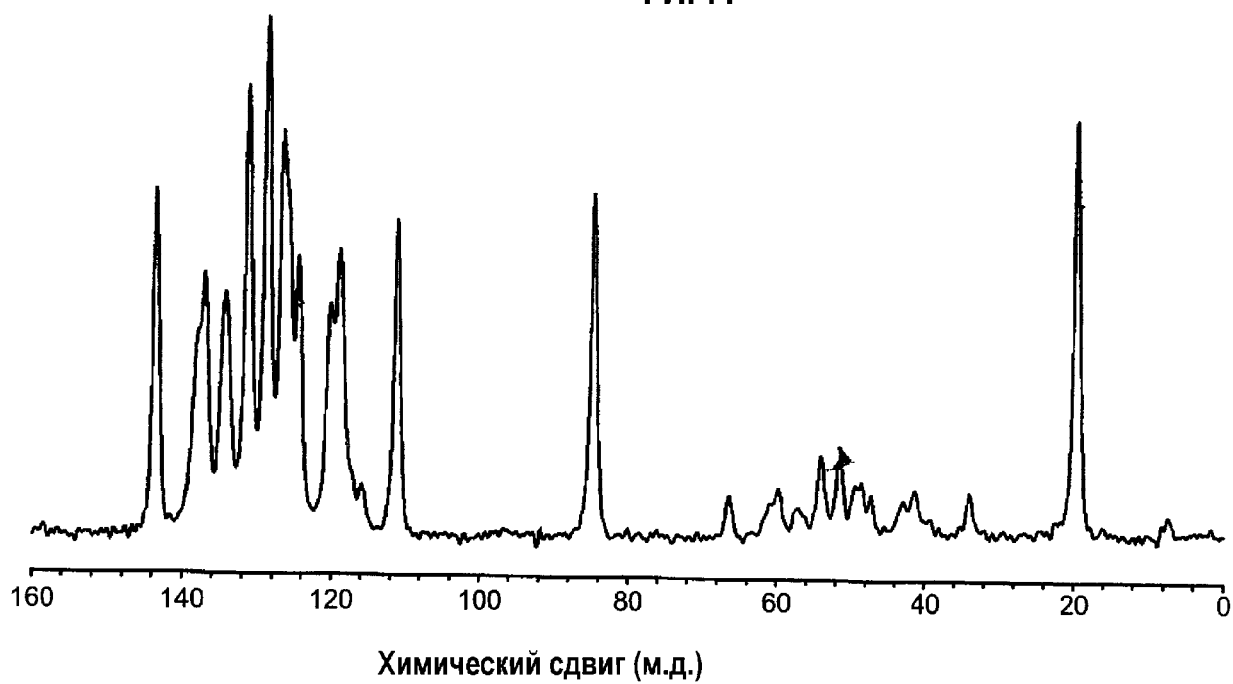
ФИГ.2



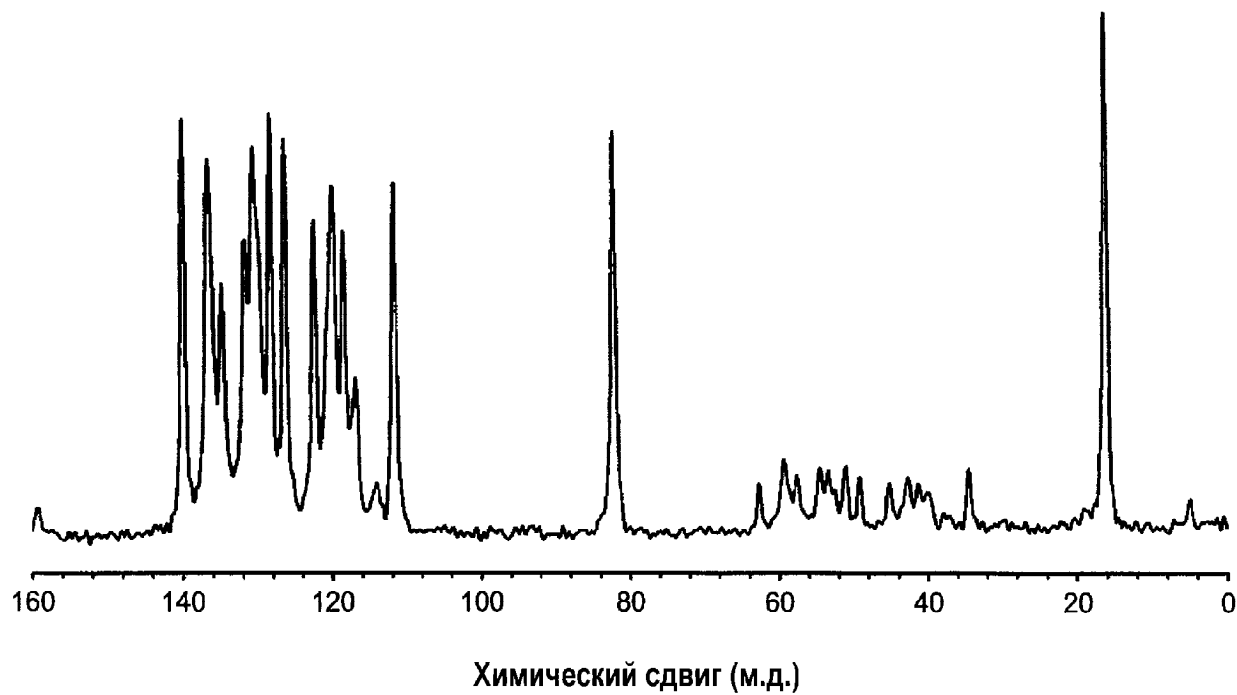
ФИГ.3



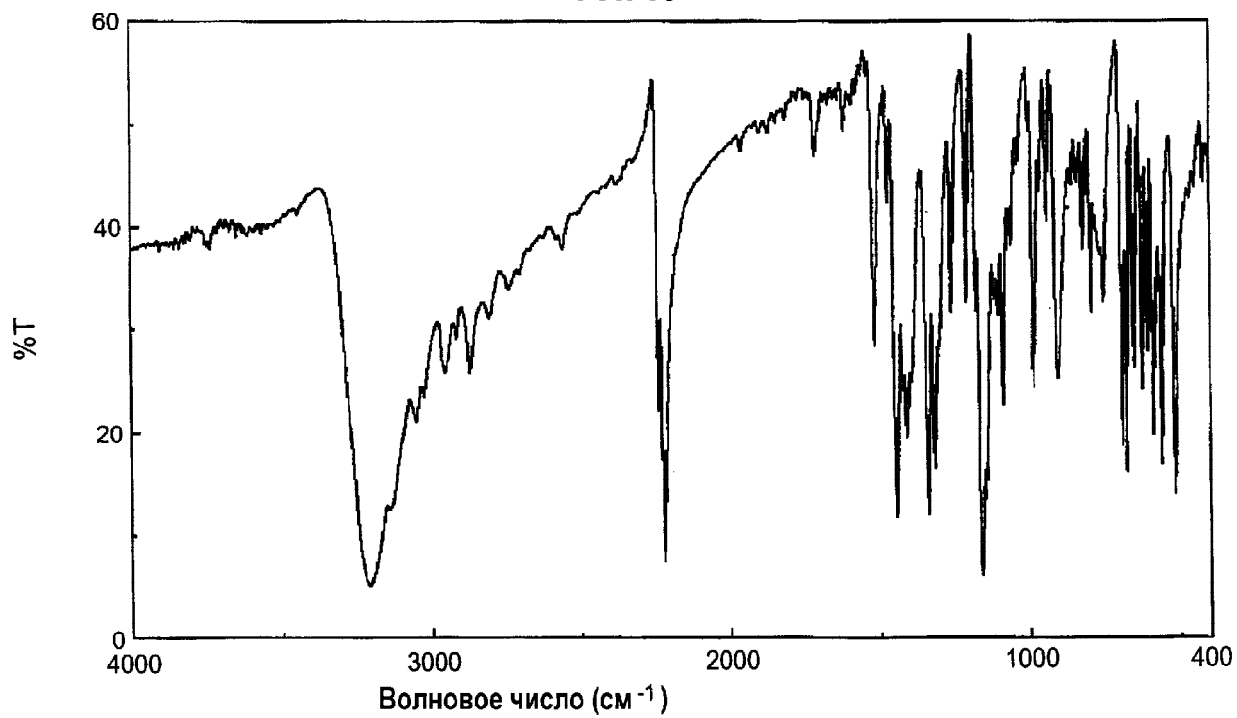
ФИГ.4



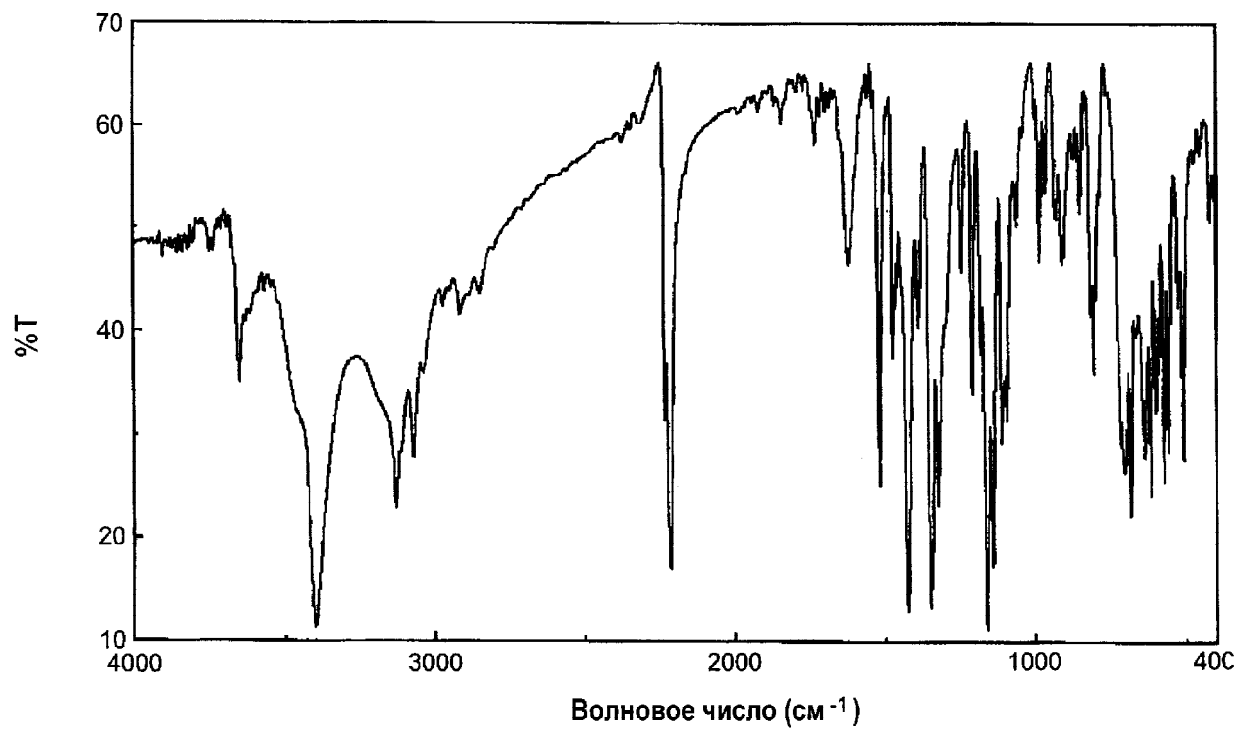
ФИГ.5



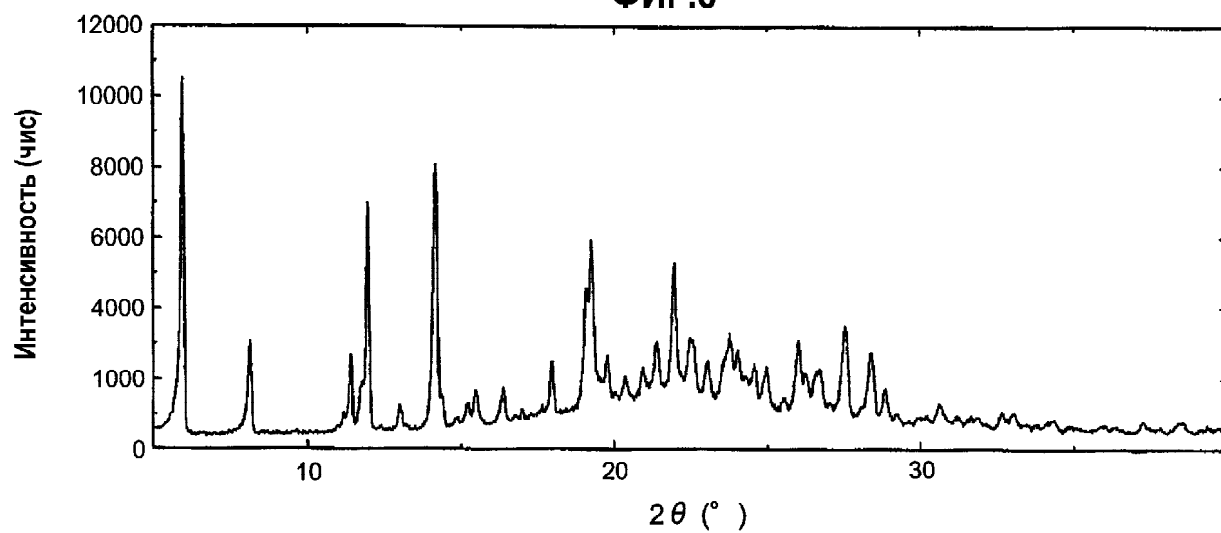
ФИГ.6



ФИГ.7



ФИГ.8



ФИГ.9