

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810145600.1

[51] Int. Cl.

*C07D 215/48 (2006.01)*

*A61K 31/47 (2006.01)*

*A61P 9/10 (2006.01)*

*A61P 17/06 (2006.01)*

*A61P 27/02 (2006.01)*

*A61P 29/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2009年1月7日

[11] 公开号 CN 101337931A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 35/00 (2006.01)*

*A61P 43/00 (2006.01)*

[22] 申请日 2004.12.22

[21] 申请号 200810145600.1

分案原申请号 200480036184.1

[30] 优先权

[32] 2003.12.25 [33] JP [31] 2003-430939

[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 松岛知广 中村太树 吉泽一洋

镰田厚 绫田雄辅 铃木直子

有本达 坂口贵久 后藤田正晴

[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2页 说明书56页 附图21页

[54] 发明名称

喹啉羧酰胺的甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)  
及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I), 在该结晶(I)的粉末X射线衍射中, 在衍射角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) $9.36^\circ$ 、 $10.20^\circ$ 、 $10.46^\circ$ 、 $12.40^\circ$ 、 $13.38^\circ$ 、 $13.88^\circ$ 、 $14.40^\circ$ 、 $15.64^\circ$ 、 $16.84^\circ$ 、 $17.26^\circ$ 、 $17.46^\circ$ 、 $18.86^\circ$ 、 $19.42^\circ$ 、 $20.04^\circ$ 、 $20.76^\circ$ 、 $21.10^\circ$ 、 $21.76^\circ$ 、 $22.66^\circ$ 、 $23.20^\circ$ 、 $23.66^\circ$ 、 $25.18^\circ$ 、 $25.66^\circ$ 、 $25.84^\circ$ 、 $26.48^\circ$ 、 $26.98^\circ$ 、 $28.04^\circ$ 、 $28.48^\circ$ 、 $29.74^\circ$ 、 $30.36^\circ$ 、 $31.20^\circ$ 、 $31.64^\circ$ 、 $32.52^\circ$ 、 $33.34^\circ$ 、 $35.12^\circ$ 、 $35.44^\circ$ 、 $35.86^\circ$ 、 $37.36^\circ$ 及 $39.56^\circ$ 处具有衍射峰。

1、4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I),在该结晶(I)的粉末X射线衍射中,在衍射角度( $2\theta\pm 0.2^\circ$ ) $9.36^\circ$ 、 $10.20^\circ$ 、 $10.46^\circ$ 、 $12.40^\circ$ 、 $13.38^\circ$ 、 $13.88^\circ$ 、 $14.40^\circ$ 、 $15.64^\circ$ 、 $16.84^\circ$ 、 $17.26^\circ$ 、 $17.46^\circ$ 、 $18.86^\circ$ 、 $19.42^\circ$ 、 $20.04^\circ$ 、 $20.76^\circ$ 、 $21.10^\circ$ 、 $21.76^\circ$ 、 $22.66^\circ$ 、 $23.20^\circ$ 、 $23.66^\circ$ 、 $25.18^\circ$ 、 $25.66^\circ$ 、 $25.84^\circ$ 、 $26.48^\circ$ 、 $26.98^\circ$ 、 $28.04^\circ$ 、 $28.48^\circ$ 、 $29.74^\circ$ 、 $30.36^\circ$ 、 $31.20^\circ$ 、 $31.64^\circ$ 、 $32.52^\circ$ 、 $33.34^\circ$ 、 $35.12^\circ$ 、 $35.44^\circ$ 、 $35.86^\circ$ 、 $37.36^\circ$ 及 $39.56^\circ$ 处具有衍射峰。

2、权利要求1所述的结晶(I),在该结晶(I)的红外吸收光谱中,在波数 $3398\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $3320\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $3178\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $3096\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $2160\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $2033\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1750\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1725\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1684\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1641\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1606\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1585\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1558\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1506\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1475\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1454\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1416\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1397\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1351\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1285\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1261\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1224\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1201\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1186\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1146\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1091\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1058\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1030\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $990\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $971\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $910\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $877\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $844\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $798\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $772\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $717\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $687\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $668\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $650\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $602\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $548\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $527\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $483\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $471\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $444\pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $423\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

3、4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)的制备方法,其特征在于,混合4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸及甲磺酸,使其溶解后,加入作为不良溶剂的1-丙醇、1-丁醇或叔丁醇。

4、一种药物组合物,含有权利要求1或2所述的结晶。

5、通过血管新生抑制作用能够有效治疗的疾病的预防或治疗剂,其中含有权利要求1或2所述的结晶。

6、一种血管新生抑制剂,其中含有权利要求1或2所述的结晶。

7、一种抗肿瘤剂,其中含有权利要求1或2所述的结晶。

- 8、如权利要求 7 所述的抗肿瘤剂，其中，肿瘤为胰腺癌、胃癌、大肠癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、脑肿瘤、血癌或卵巢癌。
- 9、一种血管瘤治疗剂，其中，含有权利要求 1 或 2 所述的结晶。
- 10、一种癌转移抑制剂，其中，含有权利要求 1 或 2 所述的结晶。
- 11、一种视网膜血管新生症治疗剂，其中，含有权利要求 1 或 2 所述的结晶。
- 12、一种糖尿病性视网膜症治疗剂，其中，含有权利要求 1 或 2 所述的结晶。
- 13、一种炎症性疾病治疗剂，其中，含有权利要求 1 或 2 所述的结晶。
- 14、如权利要求 13 所述的炎症性疾病治疗剂，其中，炎症性疾病为变形性关节炎、风湿性关节炎、干癣或延迟性过敏反应。
- 15、一种动脉粥样硬化治疗剂，其中，含有权利要求 1 或 2 所述的结晶。
- 16、权利要求1或2所述的结晶在制备通过血管新生抑制作用能够有效治疗的疾病的预防或治疗剂中的应用。

## 喹啉羧酰胺的甲磺酸盐的醋酸合物的结晶 (I) 及其制备方法

本申请是申请日为2004年12月22日、申请号为200480036184.1(国际申请号为PCT/JP2004/019223)、发明名称为“4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的盐或其溶剂合物的结晶及其制备方法”的申请的分案申请。

### 技术领域

本发明涉及4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的盐或其溶剂合物的结晶及其制备方法。

### 背景技术

已知专利文献1的实施例368中记载的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(别名:4-(3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酰胺),作为游离体显示了优异的血管新生抑制作用。另外,还已知4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺具有强c-Kit激酶抑制作用(非专利文献1、专利文献2)。

但是,迫切希望开发出与4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的游离体相比,在物性方面和动力学方面具有更优异的性质、作为医药品的适用性高的血管新生抑制剂或c-Kit激酶抑制剂。

专利文献1: 国际公开第02/32872号说明书

专利文献2: 国际公开第2004/080462号说明书

非专利文献1: 95th Annual Meeting Proceedings, AACR(American Association for Cancer Research), Volume 45, Page 1070-1071, 2004

### 发明内容

本发明的目的是提供作为医药品的适用性高的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的盐或其溶剂合物的结晶及其制备方法。

为实现上述目的，本发明提供如下内容：

<1> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的盐酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐或乙磺酸盐或上述盐的溶剂合物的结晶；

<2> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的甲磺酸盐或其溶剂合物的结晶；

<3> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的乙磺酸盐或其溶剂合物的结晶；

<4> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的甲磺酸盐的结晶；

<5> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的甲磺酸盐的水合物的结晶；

<6> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的甲磺酸盐的二甲基亚砷合物的结晶；

<7> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的甲磺酸盐的醋酸合物的结晶；

<8> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的乙磺酸盐的结晶；

<9> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的乙磺酸盐的二甲基亚砷合物的结晶；

<10> <4>所述的结晶(A)，在该结晶(A)的粉末X射线衍射中，在衍射角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $9.65^\circ$ 以及 $18.37^\circ$ 处具有衍射峰；

<11> <4>所述的结晶(A)，在该结晶(A)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中，在化学位移为约162.4ppm、约128.0ppm、约102.3ppm以及约9.9ppm处具有峰；

<11-1> <4>所述的结晶(A)，在该结晶(A)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中，在化学位移约为162.4ppm处具有峰；

<11-2> <4>所述的结晶(A)，在该结晶(A)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中，在化学位移约为128.0ppm处具有峰；

<11-3> <4>所述的结晶(A), 在该结晶(A)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中, 在化学位移约为102.3ppm处具有峰;

<11-4> <4>所述的结晶(A), 在该结晶(A)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中, 在化学位移约为9.9ppm处具有峰;

<12> <4>所述的结晶(A), 在该结晶(A)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1161\pm 1\text{cm}^{-1}$ 以及 $1044\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<12-1> <4>所述的结晶(A), 在该结晶(A)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1161\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<12-2> <4>所述的结晶(A), 在该结晶(A)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1044\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<13> <4>所述的结晶(B), 在该结晶(B)的粉末X射线衍射中, 在衍射角度( $2\theta\pm 0.2^\circ$ )为 $5.72^\circ$ 以及 $13.84^\circ$ 处具有衍射峰;

<14> <4>所述的结晶(B), 在该结晶(B)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1068\pm 1\text{cm}^{-1}$ 以及 $918\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<14-1> <4>所述的结晶(B), 在该结晶(B)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1068\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<14-2> <4>所述的结晶(B), 在该结晶(B)的红外吸收光谱中, 在波数为 $918\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<15> <4>所述的结晶(C), 在该结晶(C)的粉末X射线衍射中, 在衍射角度( $2\theta\pm 0.2^\circ$ )为 $14.20^\circ$ 以及 $17.59^\circ$ 处具有衍射峰;

<16> <4>所述的结晶(C), 在该结晶(C)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中, 在化学位移为约160.2ppm、约126.6ppm、约105.6ppm以及约7.8ppm处具有峰;

<16-1> <4>所述的结晶(C), 在该结晶(C)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中, 在化学位移约为160.2ppm处具有峰;

<16-2> <4>所述的结晶(C), 在该结晶(C)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中, 在化学位移约为126.6ppm处具有峰;

<16-3> <4>所述的结晶(C), 在该结晶(C)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中, 在化学位移约为105.6ppm处具有峰;

<16-4> <4>所述的结晶(C), 在该结晶(C)的 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱中, 在化学位移约为7.8ppm处具有峰;

<17> <4>所述的结晶(C), 在该结晶(C)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1324\pm 1\text{cm}^{-1}$ 以及 $579\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<17-1> <4>所述的结晶(C), 在该结晶(C)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1324\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<17-2> <4>所述的结晶(C), 在该结晶(C)的红外吸收光谱中, 在波数为 $579\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<18> <5>所述的结晶(F), 在该结晶(F)的粉末X射线衍射中, 在衍射角度( $2\theta\pm 0.2^\circ$ )为 $8.02^\circ$ 以及 $18.14^\circ$ 处具有衍射峰;

<19> <7>所述的结晶(I), 在该结晶(I)的粉末X射线衍射中, 在衍射角度( $2\theta\pm 0.2^\circ$ )为 $9.36^\circ$ 以及 $12.40^\circ$ 处具有衍射峰;

<20> <7>所述的结晶(I), 在该结晶(I)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1750\pm 1\text{cm}^{-1}$ 以及 $1224\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<20-1> <7>所述的结晶(I), 在该结晶(I)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1750\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<20-2> <7>所述的结晶(I), 在该结晶(I)的红外吸收光谱中, 在波数为 $1224\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<21> <8>所述的结晶( $\alpha$ ), 在该结晶( $\alpha$ )的粉末X射线衍射中, 在衍射角度( $2\theta\pm 0.2^\circ$ )为 $15.70^\circ$ 以及 $17.18^\circ$ 处具有衍射峰;

<22> <8>所述的结晶( $\alpha$ ), 在该结晶( $\alpha$ )的红外吸收光谱中, 在波数为 $1320\pm 1\text{cm}^{-1}$ 以及 $997\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<22-1> <8>所述的结晶( $\alpha$ ), 在该结晶( $\alpha$ )的红外吸收光谱中, 在波数为 $1320\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<22-2> <8>所述的结晶( $\alpha$ ), 在该结晶( $\alpha$ )的红外吸收光谱中, 在波数为 $997\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<23> <8>所述的结晶( $\beta$ ), 在该结晶( $\beta$ )的粉末X射线衍射中, 在衍射角度( $2\theta\pm 0.2^\circ$ )为 $6.48^\circ$ 以及 $9.58^\circ$ 处具有衍射峰;

<24> <8>所述的结晶( $\beta$ ), 在该结晶( $\beta$ )的红外吸收光谱中, 在

波数为 $1281\pm 1\text{cm}^{-1}$ 以及 $985\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<24-1> <8>所述的结晶( $\beta$ ), 在该结晶( $\beta$ )的红外吸收光谱中, 在波数为 $1281\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<24-2> <8>所述的结晶( $\beta$ ), 在该结晶( $\beta$ )的红外吸收光谱中, 在波数为 $985\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰;

<25> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的结晶(A)的制备方法, 其特征在于, 将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、溶剂以及甲磺酸混合, 使其溶解;

<25-1> <25>所述的制备方法, 其中, 溶剂为甲醇、乙醇或2-丙醇;

<26> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的结晶(A)的制备方法, 其特征在于, 将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及甲磺酸混合, 使其溶解;

<26-1> <26>所述的制备方法, 其特征在于, 将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及甲磺酸混合、溶解后, 加入不良溶剂;

<26-2> <26-1>所述的制备方法, 其中, 不良溶剂为甲醇或乙醇;

<27> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的结晶(B)的制备方法, 其特征在于, 干燥4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸的醋酸合物的结晶(I), 除去醋酸;

<28> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的结晶(C)的制备方法, 其特征在于, 加热4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的二甲基亚砷合物的结晶;

<29> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的结晶(C)的制备方法, 其特征在于, 混合4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸

的醋酸合物的结晶(I)以及溶剂;

<29-1> <29>所述的制备方法,其中,溶剂为甲醇、乙醇或2-丙醇;

<30> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的结晶(C)的制备方法,其特征在于,将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及甲磺酸混合,使其溶解;

<30-1> <30>所述的制备方法,其特征在于,将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及甲磺酸混合、溶解后,加入不良溶剂;

<30-2> <30-1>所述的制备方法,其中,不良溶剂为2-丙醇;

<31> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的结晶(C)的制备方法,其特征在于,加湿4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸的结晶(B);

<32> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的水合物的结晶(F)的制备方法,其特征在于,将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及甲磺酸混合、溶解;

<32-1> <32>所述的制备方法,其特征在于,将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及甲磺酸混合、溶解后,加入不良溶剂;

<32-2> <32-1>所述的制备方法,其中,不良溶剂为乙酸乙酯或乙酸异丙酯;

<33> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)的制备方法,其特征在于,将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及甲磺酸混合、溶解;

<33-1> <33>所述的制备方法,其特征在于,将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及甲磺酸混合、

溶解后，加入不良溶剂；

<33-2> <33-1>所述的制备方法，其中，不良溶剂为1-丙醇、1-丁醇或叔丁醇；

<34> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\alpha$ )的制备方法，其特征在于，将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、溶剂以及乙磺酸混合、溶解；

<34-1> <34>所述的制备方法，其中，溶剂为二甲基亚砷；

<35> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )的制备方法，其特征在于，将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\alpha$ )、溶剂以及水混合；

<35-1> <27>所述的制备方法，其中，溶剂为甲醇、乙醇或2-丙醇；

<36> 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )的制备方法，其特征在于，将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及乙磺酸混合、溶解；

<36-1> <36>所述的制备方法，其特征在于，将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺、醋酸以及甲磺酸混合、溶解后，加入不良溶剂和水；

<36-2> <36-1>所述的制备方法，其中，不良溶剂为乙醇或2-丙醇；

<37> 含有<1>~<24-2>中任一项所述的结晶的药物组合物；

<38> 通过血管新生抑制作用能够有效治疗的疾病的预防或治疗剂，其中含有<1>~<24-2>中任一项所述的结晶；

<39> 一种血管新生抑制剂，其中含有<1>~<24-2>中任一项所述的结晶；

<40> 一种抗肿瘤剂，其中含有<1>~<24-2>中任一项所述的结晶；

<41> <40>所述的抗肿瘤剂，其中，肿瘤为胰腺癌、胃癌、大肠癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、脑肿瘤、血癌或卵巢癌。

<42> 一种血管瘤治疗剂，其中，含有<1>~ <24-2>中任一项所述的结晶；

<43> 一种癌转移抑制剂，其中，含有<1>~ <24-2>中任一项所述的结晶；

<44> 一种视网膜血管新生症治疗剂，其中，含有<1>~ <24-2>中任一项所述的结晶；

<45> 一种糖尿病性视网膜症治疗剂，其中，含有<1>~ <24-2>中任一项所述的结晶；

<46> 一种炎症性疾病治疗剂，其中，含有<1>~ <24-2>中任一项所述的结晶；

<47> <46>所述的炎症性疾病治疗剂，其中，炎症性疾病为变形性关节炎、风湿性关节炎、干癣或延迟性过敏反应；

<48> 一种动脉粥样硬化治疗剂，其中，含有<1>~ <24-2>中任一项所述的结晶；

<49> 一种预防或治疗通过血管新生抑制作用能够有效治疗的疾病的方法，该方法为给与患者药理学有效量的<1>~ <24-2>中任一项所述的结晶；以及

<50> <1>~ <24-2>中任一项所述的结晶在制备通过血管新生抑制作用能够有效治疗的疾病的预防或治疗剂中的应用。

另外，本发明还提供以下内容：

<51> 一种c-Kit激酶抑制剂，其中，含有<1>~ <24-2>中任一项所述的结晶；

<52> 一种抗癌剂，该抗癌剂含有<1>~ <24-2>中任一项所述的结晶，用于治疗c-Kit激酶过度表达、或表达变异型c-Kit激酶的癌；

<53> <52> 所述的抗癌剂，其中，c-Kit激酶过度表达、或表达变异型c-Kit激酶的癌为急性骨髓性白血病、肥大细胞性白血病、小细胞肺癌、GIST、睾丸癌、卵巢癌、乳癌、脑肿瘤、神经芽细胞癌或大肠癌；

<54> <52> 所述的抗癌剂，其中，c-Kit激酶过度表达、或表达变异型c-Kit激酶的癌为急性骨髓性白血病、小细胞肺癌或GIST；

<55> <52> ~<54>中任一项所述的抗癌剂，其特征在于，在确认从患者体内提取的癌细胞过度表达c-Kit激酶、或表达变异型c-Kit激酶后给药；

<56> 肥大细胞症、过敏或哮喘的治疗剂，其中，含有<1>~<24-2>中任一项所述的结晶；

<57> 癌的治疗方法，该方法为给与患有过度表达c-Kit激酶、或表达变异型c-Kit激酶的癌的患者药理学有效量的<1>~<24-2>中任一项所述的结晶；

<58> <57> 所述的方法，其中，过度表达c-Kit激酶、或表达变异型c-Kit激酶的癌为急性骨髓性白血病、肥大细胞性白血病、小细胞肺癌、GIST、睾丸癌、卵巢癌、乳癌、脑肿瘤、神经芽细胞癌或大肠癌；

<59> <57> 所述的方法，其中，过度表达c-Kit激酶、或表达变异型c-Kit激酶的癌为急性骨髓性白血病、小细胞肺癌或GIST；

<60> 癌的治疗方法，该方法包括以下步骤：

从患有癌症的患者体内提取癌细胞的步骤、

确认该癌细胞过度表达c-Kit激酶、或表达变异型c-Kit激酶的步骤、

给与患者药理学有效量的<51>记载的c-Kit激酶抑制剂的步骤；

<61> 一种治疗方法，该方法为肥大细胞症、过敏或哮喘的治疗方法，该方法是给与患有上述疾病的患者药理学有效量的<51>记载的c-Kit激酶抑制剂；

<62> 一种抑制c-Kit激酶活性的方法，该方法为将药理学有效量的<51>记载的c-Kit激酶抑制剂用于过度表达c-Kit激酶、或表达变异型c-Kit激酶的细胞；

<63> <51>记载的c-Kit激酶抑制剂在制备治疗过度表达c-Kit激酶、或表达变异型c-Kit激酶的癌的抗癌剂中的应用；

<64> <63>所述的应用，其中，过度表达c-Kit激酶、或表达变异型c-Kit激酶的癌为急性骨髓性白血病、肥大细胞性白血病、小细胞肺癌、GIST、睾丸癌、卵巢癌、乳癌、脑肿瘤、神经芽细胞癌或大肠癌；

<65> <63>所述的应用，其中，过度表达c-Kit激酶、或表达变异型

c-Kit激酶的癌为急性骨髓性白血病、小细胞肺癌、GIST; 以及

<66> <51>记载的c-Kit激酶抑制剂在制备治疗肥大细胞症、过敏或哮喘的治疗剂中的应用。

本发明的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(以下简称为羧酰胺)的盐或其溶剂合物的结晶在物性方面(特别是溶解速度)以及动力学方面(特别是生物利用度(BA))具有优异的性质,作为血管新生抑制剂或c-Kit激酶抑制剂是非常有用的。

### 附图说明

[图1]表示在比格犬药代动力学试验中,给与羧酰胺游离体的结晶、羧酰胺的氢溴酸盐的结晶以及羧酰胺的甲磺酸盐的结晶(A)时,时间与血药浓度的关系。

[图2]表示制备例1中得到的羧酰胺游离体的结晶的粉末X射线衍射图谱。

[图3]表示实施例1中得到的羧酰胺盐酸盐的结晶的粉末X射线衍射图谱。

[图4]表示实施例2中得到的羧酰胺氢溴酸盐的结晶的粉末X射线衍射图谱。

[图5]表示实施例3中得到的羧酰胺对甲苯磺酸盐的结晶的粉末X射线衍射图谱。

[图6]表示实施例4中得到的羧酰胺硫酸盐的结晶的粉末X射线衍射图谱。

[图7]表示实施例5中得到的羧酰胺甲磺酸盐的结晶(A)的粉末X射线衍射图谱。

[图8]表示实施例6中得到的羧酰胺甲磺酸盐的结晶(B)的粉末X射线衍射图谱。

[图9]表示实施例7中得到的羧酰胺甲磺酸盐的结晶(C)的粉末X射线衍射图谱。

[图10]表示实施例9中得到的羧酰胺甲磺酸盐的水合物的结晶

(F) 的粉末X射线衍射图谱。

[图11] 表示实施例10中得到的羧酰胺甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)的粉末X射线衍射图谱。

[图12] 表示实施例11中得到的羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\alpha$ )的粉末X射线衍射图谱。

[图13] 表示实施例12中得到的羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )的粉末X射线衍射图谱。

[图14] 表示实施例5中得到的羧酰胺甲磺酸盐的结晶(A)的 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱。

[图15] 表示实施例7中得到的羧酰胺甲磺酸盐的结晶(C)的 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱。

[图16] 表示实施例5中得到的羧酰胺甲磺酸盐的结晶(A)的红外吸收光谱。

[图17] 表示实施例6中得到的羧酰胺甲磺酸盐的结晶(B)的红外吸收光谱。

[图18] 表示实施例7中得到的羧酰胺甲磺酸盐的结晶(C)的红外吸收光谱。

[图19] 表示实施例10中得到的羧酰胺甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)的红外吸收光谱。

[图20] 表示实施例11中得到的羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\alpha$ )的红外吸收光谱。

[图21] 表示实施例12中得到的羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )的红外吸收光谱。

### 具体实施方式

下面详细说明本发明的内容。

作为本发明的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(以下称为羧酰胺)的盐,例如,可以举出甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、磷

酸盐等。

本发明的羧酰胺的盐可以利用常规方法（例如，在溶剂存在或不存在的条件下，以适当比例混合羧酰胺以及对应的酸）制备。

需要说明的是，羧酰胺除了可以利用国际公开第02/32872号说明书中记载的方法制备以外，还可以利用下面的制备例1~3记载的方法制备。

作为本发明中的羧酰胺的盐的溶剂合物，例如，可以举出水合物、二甲基亚砷合物、醋酸合物、N, N-二甲基甲酰胺合物等。

由于粉末X射线衍射中的衍射角（ $2\theta$ ）通常产生 $\pm 0.2^\circ$ 的范围内的误差，所以，需要将上述衍射角的值理解为也包含 $\pm 0.2^\circ$ 左右范围内的值。所以，本发明不仅包括粉末X射线衍射中的衍射角完全一致的结晶，还包括在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差范围内衍射角一致的结晶。

在本说明书中，所谓“在衍射角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $9.65^\circ$ 以及 $18.37^\circ$ 处具有衍射峰”是指“在衍射角（ $2\theta$ ） $9.45^\circ \sim 9.85^\circ$ 以及 $18.17^\circ \sim 18.57^\circ$ 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $5.72^\circ$ 以及 $13.84^\circ$ 处具有衍射峰”是指“在衍射角（ $2\theta$ ） $5.52^\circ \sim 5.92^\circ$ 以及 $13.64^\circ \sim 14.04^\circ$ 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $14.20^\circ$ 以及 $17.59^\circ$ 处具有衍射峰”是指“在衍射角（ $2\theta$ ） $14.00^\circ \sim 14.40^\circ$ 以及 $17.39^\circ \sim 17.79^\circ$ 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $8.02^\circ$ 以及 $18.14^\circ$ 处具有衍射峰”是指“在衍射角（ $2\theta$ ） $7.82^\circ \sim 8.22^\circ$ 以及 $17.94^\circ \sim 18.34^\circ$ 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $9.36^\circ$ 以及 $12.40^\circ$ 处具有衍射峰”是指“在衍射角（ $2\theta$ ） $9.16^\circ \sim 9.56^\circ$ 以及 $12.20^\circ \sim 12.60^\circ$ 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $15.70^\circ$ 以及 $17.18^\circ$ 处具有衍射峰”是指“在衍射角（ $2\theta$ ） $15.50^\circ \sim 15.90^\circ$ 以及 $16.98^\circ \sim 17.38^\circ$ 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $6.48^\circ$ 以及 $9.58^\circ$ 处具有衍射峰”是指“在衍射角（ $2\theta$ ） $6.28^\circ \sim 6.68^\circ$ 以及 $9.38^\circ \sim 9.78^\circ$ 处具有衍射峰”。

在本说明书中，所谓“在化学位移约 $162.4\text{ppm}$ 处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 $^{13}\text{C}$ 固体核磁共振光谱（以下称为 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱），具有实质上与化学位移 $162.4\text{ppm}$ 同等的峰”；所谓“在化学位移约 $128.0\text{ppm}$ 处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱，具有实质上与化学位移 $128.0\text{ppm}$ 同等的峰”；所谓“在化学位移约

102.3ppm处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱,具有实质上与化学位移102.3ppm同等的峰”;所谓“在化学位移约9.9ppm处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱,具有实质上与化学位移9.9ppm同等的峰”。

在本说明书中,所谓“在化学位移约160.2ppm处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱,具有实质上与化学位移160.2ppm同等的峰”;所谓“在化学位移约126.6ppm处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱,具有实质上与化学位移126.6ppm同等的峰”;所谓“在化学位移约105.6ppm处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱,具有实质上与化学位移105.6ppm同等的峰”;所谓“在化学位移约7.8ppm处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱,具有实质上与化学位移7.8ppm同等的峰”。

在本说明书中,所谓“波数为 $1161\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数1160~1162 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”;所谓“波数为 $1044\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数1043~1045 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”。

在本说明书中,所谓“波数为 $1068\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数1067~1069 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”;所谓“波数为 $918\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数917~919 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”。

在本说明书中,所谓“波数为 $1324\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数1323~1325 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”;所谓“波数为 $579\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数578~580 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”。

在本说明书中,所谓“波数为 $1750\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数1749~1751 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”;所谓“波数为 $1224\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数1223~1225 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”。

在本说明书中,所谓“波数为 $1320\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数1319~1321 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”;所谓“波数为 $997\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数996~998 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”。

在本说明书中,所谓“波数为 $1281\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是指“在波数1280~1282 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”;所谓“波数为 $985\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”是

指“在波数984~986 $\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”。

### [一般制备方法]

下面详细说明本发明中的羧酰胺的盐或其溶剂合物的结晶的制备方法。

#### 1、盐酸盐或氢溴酸盐的结晶的制备方法

混合羧酰胺和溶剂，使羧酰胺溶解后，加入盐酸或氢溴酸，由此可制备盐酸盐或氢溴酸盐的结晶。

更详细而言，例如，混合羧酰胺和溶剂，加热使羧酰胺溶解后，加入盐酸或氢溴酸，将该溶液慢慢冷却至室温，即可制备盐酸盐或氢溴酸盐的结晶。

作为溶剂，可以使用甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等醇类，优选使用乙醇。另外，根据需要，还可以在醇类中添加水。

对溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的10~30倍量，较优选使用20倍量。

相对基质可以使用1.0当量~1.5当量盐酸或氢溴酸，优选使用1.1当量。

对加热温度没有特别限定，优选60 $^{\circ}\text{C}$ ~回流温度，较优选回流温度。

从加热温度慢慢冷却至室温的时间为10分钟~24小时。

#### 2、对甲苯磺酸盐或硫酸盐的结晶的制备方法

混合羧酰胺、溶剂和对甲苯磺酸或硫酸，使羧酰胺溶解，由此可制备对甲苯磺酸盐或硫酸盐的结晶。

更详细而言，例如，混合羧酰胺、溶剂和对甲苯磺酸或硫酸，加热使羧酰胺溶解后，将该溶液慢慢冷却至室温，即可制备对甲苯磺酸盐或硫酸盐的结晶。

作为溶剂，例如，可以使用二甲基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等，优选使用二甲基亚砷。

对溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的10~30倍量，较优选使用20倍量。

相对于基质，可以使用1.0当量~1.5当量对甲苯磺酸或硫酸，优选使

用1.2当量。

对加热温度没有特别限定,优选60°C~回流温度,较优选70°C~100°C,进一步优选80°C。

从加热温度慢慢冷却至室温的时间为10分钟~24小时。

### 3、甲磺酸盐的结晶(A)的制备方法

#### (制备方法1)

混合羧酰胺、溶剂和甲磺酸,使羧酰胺溶解,由此可制备甲磺酸盐的结晶(A)。

更详细而言,例如,混合羧酰胺、溶剂和甲磺酸,加热使羧酰胺溶解后,将该溶液慢慢冷却至室温,由此可制备甲磺酸盐的结晶(A)。

作为溶剂,例如,可以使用甲醇、乙醇、2-丙醇等,优选使用甲醇。

对溶剂的量没有特别限定,优选使用基质的10~30倍量,较优选使用20倍量。

相对于基质,可以使用1.0当量~1.5当量甲磺酸,优选使用1.2当量。

对加热温度没有特别限定,优选60°C~回流温度,较优选70°C~80°C。

从加热温度慢慢冷却至室温的时间为1小时~24小时,优选为3小时~12小时。

#### (制备方法2)

混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸,使羧酰胺溶解,由此可制备甲磺酸盐的结晶(A)。

更详细而言,例如,混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸,加热使羧酰胺溶解后,加入不良溶剂,将该溶液慢慢冷却至室温,由此可制备甲磺酸盐的结晶(A)。需要说明的是,优选在添加不良溶剂的同时,添加甲磺酸盐的结晶(A)的晶种。

对醋酸的量没有特别限定,优选使用基质的5~20倍量,较优选使用10倍量。

相对于基质,可以使用1.0当量~2.5当量甲磺酸,优选使用1.4当量~2.2当量。

作为不良溶剂,例如,可以使用甲醇、乙醇等,优选使用乙醇。

对不良溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的10~30倍量，较优选使用20倍量。另外，可以将不良溶剂一次性加入或分2~4次加入，优选分2次加入。此种情况下，初次加入的溶剂量和第2次加入的溶剂量的体积比为1: 1~3: 1，优选3: 2。

对加热温度没有特别限定，优选为50℃~回流温度，较优选为50℃。

从加热温度慢慢冷却至室温的时间为10分钟~6小时，优选为1小时~2小时。

#### 4、甲磺酸盐的结晶(B)的制备方法

通过通风干燥甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)等方法除去醋酸，由此可制备甲磺酸盐的结晶(B)。

#### 5、甲磺酸盐的结晶(C)的制备方法

(制备方法1)

加热甲磺酸盐的二甲基亚砷合物的结晶，慢慢冷却至室温，由此可制备甲磺酸盐的结晶(C)。

本制备方法可以在存在或不存在溶剂的条件下进行。

使用溶剂的情况下，作为该溶剂，例如，可以使用乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯等，优选使用乙酸正丁酯。

对加热温度没有特别限定，优选为70℃~回流温度，较优选为回流温度。

(制备方法2)

混合甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)和溶剂，搅拌，由此制备甲磺酸盐的结晶(C)。

作为溶剂，例如，可以使用甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类，优选使用乙醇。

对搅拌温度没有特别限定，优选为20℃~60℃，较优选为40℃。

(制备方法3)

混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸，使羧酰胺溶解，由此可制备甲磺酸盐的结晶(C)。

更详细而言，例如，混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸，加热使羧酰胺溶

解后，加入2-丙醇作为不良溶剂，将该溶液慢慢冷却至15℃左右，由此可制备甲磺酸盐的结晶（C）。需要说明的是，优选在添加不良溶剂的同时，添加甲磺酸盐的结晶（C）的晶种，而且，为加快析出速度，添加醋酸异丙酯。

对醋酸的量没有特别限定，优选使用基质的5~10倍量，较优选使用7~8倍量。

相对于基质，可以使用1.0当量~1.5当量甲磺酸，优选使用1.2当量。

对不良溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的2~10倍量，较优选使用4~5倍量。

添加醋酸异丙酯的情况下，对其添加量没有特别限定，优选使用基质的2~10倍量，较优选使用5倍量。

对加热温度没有特别限定，优选为40℃。

从加热温度慢慢冷却至15℃左右的时间为10分钟~6小时，优选为1小时~2小时。

#### （制备方法4）

混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸，使羧酰胺溶解，由此可制备甲磺酸盐的结晶（C）。

更详细而言，例如，混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸，在室温（或30℃左右）使羧酰胺溶解后，加入2-丙醇作为不良溶剂，将该溶液慢慢冷却至15℃左右，过滤析出的结晶，然后混合该结晶和溶剂，搅拌，由此可制备甲磺酸盐的结晶（C）。需要说明的是，优选在添加不良溶剂的同时，添加甲磺酸盐的结晶（C）的晶种。

对醋酸的量没有特别限定，优选使用基质的5~20倍量，较优选使用10倍量。

相对于基质，可以使用1.0当量~2.5当量甲磺酸，优选使用1.8当量~2.2当量。

对不良溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的10~30倍量，较优选使用20倍量。

从室温（或30℃左右）慢慢冷却至15℃左右的时间为10分钟~4小时，

优选为30分钟~2小时。

作为与过滤的结晶混合的溶剂，例如，可以使用甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类，优选使用乙醇。

(制备方法5)

通过加湿甲磺酸的结晶(B)，可制备甲磺酸的结晶(C)。

## 6、甲磺酸盐的二甲基亚砷化合物的结晶的制备方法

混合羧酰胺、二甲基亚砷以及甲磺酸，加热溶解羧酰胺后；加入不良溶剂，将该溶液慢慢冷却至15℃，由此可制备甲磺酸盐的二甲基亚砷化合物的结晶。需要说明的是，优选与不良溶剂同时加入甲磺酸盐的结晶(A)的晶种。

对二甲基亚砷的量没有特别限定，优选使用基质的5~20倍量，较优选8~10倍量。

相对于基质，可以使用1.0当量~4.0当量甲磺酸，优选使用1.2当量~3.5当量。

作为不良溶剂，例如，可以使用乙酸乙酯、乙酸异丙酯、1-丙醇、2-丙醇等，优选使用乙酸乙酯、2-丙醇。

对不良溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的10~30倍量，较优选使用20倍量。另外，可以将不良溶剂一次性加入或分2~4次加入，优选分2次加入。此种情况下，初次加入的溶剂量和第2次加入的溶剂量的体积比为1: 1~1: 5，优选为1: 4。

对加热温度没有特别限定，优选为50℃~100℃，较优选为60℃~80℃。

从加热温度慢慢冷却至15℃的时间为10分钟~6小时，优选为1小时~2小时。

## 7、甲磺酸盐水合物的结晶(F)的制备方法

混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸，使羧酰胺溶解，由此可制备甲磺酸盐水合物的结晶(F)。

更详细而言，例如，混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸，加热使羧酰胺溶解后，加入不良溶剂，将该溶液慢慢冷却至室温，由此可制备甲磺酸盐水合物的结晶(F)。需要说明的是，优选与不良溶剂同时添加甲磺酸

盐的结晶(A)的晶种。

对醋酸的量没有特别限定,优选使用基质的5~20倍量,较优选使用10倍量。

相对于基质,可以使用1.0当量~2.0当量甲磺酸,优选使用1.3当量~1.6当量。

作为不良溶剂,例如,可以使用乙酸乙酯、乙酸异丙酯,优选使用乙酸乙酯。

对不良溶剂的量没有特别限定,优选使用基质的10~30倍量,较优选使用20倍量。另外,可以将不良溶剂一次性加入或分2~4次加入,优选分2次加入。此种情况下,初次加入的溶剂量和第2次加入的溶剂量的体积比为1: 1~1: 5,优选为1: 3。

对加热温度没有特别限定,优选为40°C~60°C,较优选为50°C。

从加热温度慢慢冷却至室温的时间为10分钟~6小时,优选为2小时~4小时。

## 8、甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)的制备方法

混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸,使羧酰胺溶解,由此可制备甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)。

更详细而言,例如,混合羧酰胺、醋酸和甲磺酸,加热使羧酰胺溶解后,加入不良溶剂,将该溶液慢慢冷却至室温,由此可制备甲磺酸盐的醋酸合物的结晶(I)。需要说明的是,优选与不良溶剂同时添加甲磺酸盐的结晶(C)的晶种,而且,为进一步加快析出速度,优选添加醋酸异丙酯。

对醋酸的量没有特别限定,优选使用基质的5~10倍量,较优选使用7~8倍量。

相对于基质,可以使用1.0当量~1.5当量甲磺酸,优选使用1.2当量。

作为不良溶剂,例如,可以使用1-丙醇、1-丁醇、叔丁醇等,优选使用1-丙醇。

对不良溶剂的量没有特别限定,优选使用基质的5~20倍量,较优选使用8~10倍量。另外,可以将不良溶剂一次性加入或分2~4次加入,优

选分2次加入。此种情况下，初次加入的溶剂量和第2次加入的溶剂量的体积比为1: 1~1: 5，优选为1: 3.5。

添加乙酸异丙酯时，对其添加量没有特别限定，优选使用基质的2~10倍量，较优选使用5倍量。

对加热温度没有特别限定，优选为40℃。

从加热温度慢慢冷却至室温的时间为10分钟~6小时，优选为1小时~2小时。

### 9、乙磺酸盐的结晶(α)的制备方法

混合羧酰胺、溶剂和乙磺酸，使羧酰胺溶解，由此可制备乙磺酸盐的结晶(α)。

更详细而言，例如，混合羧酰胺、溶剂和乙磺酸，加热使羧酰胺溶解后，加入不良溶剂，将该溶液慢慢冷却至室温，由此可制备乙磺酸盐的结晶(α)。

作为溶剂，例如，可以使用二甲基亚砷等。

对溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的5~20倍量，较优选使用10倍量。

相对于基质，可以使用1.0当量~1.5当量乙磺酸，优选使用1.2当量。

作为不良溶剂，例如，可以使用乙酸乙酯等。

对不良溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的5~20倍量，较优选使用10倍量。

对加热温度没有特别限定，优选为50℃~70℃，较优选60℃。

从加热温度慢慢冷却至室温的时间为5分钟~2小时，优选为5分钟~1.5小时。

### 10、乙磺酸盐的结晶(β)的制备方法

#### (制备方法1)

向乙磺酸盐的结晶(α)中加入溶剂和水，在室温下搅拌，可制备乙磺酸盐的结晶(β)。

作为溶剂，例如，可以使用甲醇、乙醇、2-丙醇等，优选乙醇。

对溶剂量没有特别限定，优选为基质的5~20倍量，较优选10倍量。

对水的量没有特别限定，优选为乙醇的1/10~1/2，较优选为1/6。

(制备方法2)

混合羧酰胺、醋酸和乙磺酸，使羧酰胺溶解，由此可制备乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )。

更详细而言，例如，混合羧酰胺、醋酸和乙磺酸，加热使羧酰胺溶解后，加入不良溶剂和水，将该溶液冷却至0℃，由此可制备乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )。需要说明的是，优选与不良溶剂同时加入乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )的晶种。

对醋酸的量没有特别限定，优选使用基质的2.5~10倍量，较优选使用5倍量。

相对于基质，可以使用1.0当量~1.5当量乙磺酸，优选使用1.2当量。

作为不良溶剂，例如，可以使用乙醇、2-丙醇等，优选使用2-丙醇。

对不良溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的10~40倍量，较优选使用30倍量。另外，可以将不良溶剂一次性加入或分2~4次加入，优选分2次加入。此种情况下，初次加入的溶剂量和第2次加入的溶剂量的体积比为1: 1~1: 5，优选为1: 1.5~1: 2。

对水的量没有特别限定，优选为不良溶剂的1/10~1/30，较优选为1/20。

对加热温度没有特别限定，优选为50℃~70℃，较优选60℃。

从加热温度冷却至0℃的时间为10分钟~6小时，优选为2小时~4小时。

### 11、乙磺酸盐的二甲基亚砷化合物的结晶的制备方法

混合羧酰胺、二甲基亚砷和乙磺酸，加热使羧酰胺溶解后，加入不良溶剂，将该溶液冷却至0℃，由此可制备乙磺酸盐的二甲基亚砷化合物的结晶。需要说明的是，优选与不良溶剂同时加入乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )的晶种。

对二甲基亚砷的量没有特别限定，优选使用基质的5~20倍量，较优选使用10倍量。

相对于基质，可以使用1.0当量~1.5当量乙磺酸，优选使用1.2当量。

作为不良溶剂，例如，可以使用乙酸乙酯等。

对不良溶剂的量没有特别限定，优选使用基质的5~20倍量，较优选使用10倍量。另外，可以将不良溶剂一次性加入或分2~4次加入，优选分2次加入。此种情况下，初次加入的溶剂量和第2次加入的溶剂量的体积比为1: 1~3: 1，优选为3: 2。

对加热温度没有特别限定，优选为50℃~70℃，较优选60℃。

从加热温度冷却至0℃的时间为10分钟~6小时，优选为1小时~2小时。

将本发明的结晶用作医药品的情况下，通常是将本发明的结晶与适当的添加剂混合，制成制剂，进行使用。但是，这并不否定将本发明的结晶本身直接用作医药品。

作为上述添加剂，可以列举通常用于医药品的赋形剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味矫嗅剂、乳化剂、表面活性剂、助溶剂、混悬化剂、等渗剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、吸收促进剂等，根据需要还可以将上述添加剂适当组合使用。

作为上述赋形剂，例如，可以举出乳糖、白糖、葡萄糖、玉米淀粉、甘露醇、山梨糖醇、淀粉、 $\alpha$ 淀粉、糊精、结晶纤维素、轻质硅酸酐、硅酸铝、硅酸钙、硅酸铝酸镁、磷酸氢钙等。

作为上述粘合剂，例如，可以举出聚乙烯醇、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、黄耆胶、明胶、虫胶、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇等。

作为上述润滑剂，例如，可以举出硬脂酸镁、硬脂酸钙、富马酸十八酯钠、滑石、聚乙二醇、胶态二氧化硅等。

作为上述崩解剂，例如，可以举出结晶纤维素、琼脂、明胶、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠（cross carmellose sodium）、羧甲基淀粉、羧甲基淀粉钠等。

作为上述着色剂，例如，可以举出三氧化二铁、黄色三氧化二铁、胭脂红、焦糖、 $\beta$ -胡萝卜素、氧化钛、滑石、磷酸核黄素钠、黄铝色淀等医药品中允许添加的着色剂。

作为上述矫味矫嗅剂，可以举出可可粉、薄荷醇、芳香散、薄荷油、

冰片、桂皮粉等。

作为上述乳化剂或表面活性剂，例如，可以举出十八烷基三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、十二烷基氨基丙酸、卵磷脂、甘油单硬脂酸酯、蔗糖脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯等。

作为上述助溶剂，例如，可以举出聚乙二醇、丙二醇、安息香酸苄酯、乙醇、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、吐温80、烟酰胺等。

作为上述混悬剂，除上述表面活性剂以外，例如，可以举出聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等亲水性高分子。

作为上述等渗剂，例如，可以举出葡萄糖、氯化钠、甘露醇、山梨糖醇等。

作为上述缓冲剂，例如，可以举出磷酸盐、醋酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等缓冲液。

作为上述防腐剂，例如，可以举出对羟基苯甲酸甲酯(Methylparaben)、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苄醇、苯乙醇、脱氢乙酸、山梨酸等。

作为上述抗氧化剂，例如，可以举出亚硫酸盐、抗坏血酸、 $\alpha$ -生育酚等。

另外，作为上述制剂，可以举出片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂、含片剂、吸入剂等口服制剂；栓剂、软膏剂、眼膏剂、透皮剂、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、巴布(Pap)剂、洗剂等外用制剂或注射剂。

上述口服制剂可以适当组合上述添加剂进行制剂化。需要说明的是，根据需要还可以对上述制剂表面进行包衣。

上述外用制剂可以适当组合上述添加剂，特别是其中的赋形剂、粘合剂、矫味矫嗅剂、乳化剂、表面活性剂、助溶剂、混悬剂、等渗剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、吸收促进剂进行制剂化。

上述注射剂可以适当组合上述添加剂，特别是其中的乳化剂、表面活性剂、助溶剂、混悬剂、等渗剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、吸收促进剂进行制剂化。

本发明的结晶作为医药品使用时，其使用量依据症状、年龄、给药方式而有所不同，通常成人每日给药100 $\mu$ g~10g，分1次或数次给药。

本发明的结晶作为血管新生抑制剂是非常有用的，作为通过血管新生抑制作用能够有效治疗的疾病的预防或治疗剂、血管新生抑制剂、抗肿瘤剂、血管瘤治疗剂、癌转移抑制剂、视网膜血管新生症治疗剂、糖尿病性视网膜症治疗剂、炎症性疾病治疗剂、包括变形性关节炎、风湿性关节炎、干癣或延迟性过敏反应在内的炎症性疾病的治疗剂、动脉粥样硬化性治疗剂是有用的。

另外，使用本发明的结晶作为抗肿瘤剂时，作为肿瘤，例如，可以举出胰腺癌、胃癌、大肠癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、脑肿瘤、血癌或卵巢癌，特别优选为胃癌、大肠癌、前列腺癌、肺癌或肾癌。

本发明的结晶显示强的c-Kit激酶抑制活性，作为因c-Kit激酶活化而导致恶化的癌（急性骨髓性白血病、肥大细胞性白血病、小细胞肺癌、GIST、睾丸癌、卵巢癌、乳癌、脑肿瘤、神经芽细胞癌或大肠癌）的抗癌剂是有用的。而且，本发明的结晶作为c-Kit激酶导致的Mastocytosis、过敏、哮喘等疾病的治疗剂也是有效的。

## 实施例

下面列举实施例，以便更容易理解本发明，当然，本发明并不限定于此。

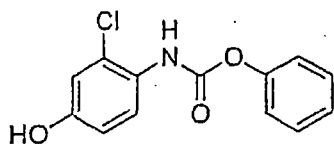
### 制备例1.4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的制备(1)

将国际公开第02/32872号说明书中记载的N-(4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)氨基甲酸苯酯(17.5g、37.7mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(350mL)，在氮气氛围中向反应液中加入环丙基胺(6.53mL、94.25mmol)，在室温下搅拌过夜。将反应液加入水(1.75L)中，搅拌。过滤析出的结晶，水洗，然后，在70 $^{\circ}$ C下干燥50分钟。向得到的粗结晶中加入乙醇(300mL)，加热回流约30分钟，使其溶解，然后，搅拌过夜，使其慢慢冷却至室温。过滤析出的结晶，并进行吸引干燥，再于70 $^{\circ}$ C下干燥8小时，得到标题化合物的结晶(12.91g、

80.2%)。

### 制备例2.4- (3-氯-4- (环丙基氨基羰基) 氨基苯氧基) -7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的制备 (2)

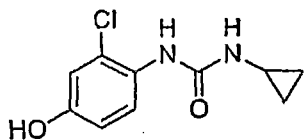
#### (1) N- (2-氯-4-羟基苯基) 氨基甲酸苯酯的制备



将4-氨基-3-氯苯酚 (23.7g) 悬浊于N, N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中, 在冰冷却下加入吡啶 (23.4mL) 后, 在20℃下滴入氯甲酸苯酯 (23.2mL)。在室温下搅拌30分钟后, 加入水 (400mL)、乙酸乙酯 (300mL)、6N-HCl (48mL), 搅拌后, 分离有机层。将有机层用10%食盐水 (200mL) 洗涤2次后, 用硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂, 得到46g固体状态的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.12 (1H, br s), 6.75 (1H, dd,  $J=9.2, 2.8\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.18–7.28 (4H, m), 7.37–7.43 (2H, m), 7.94 (1H, br s)

#### (2) 1- (2-氯-4-羟基苯基) -3-环丙基脲的制备



将N- (2-氯-4-羟基苯基) 氨基甲酸苯酯溶解于N, N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中, 在冰冷却下加入环丙基胺 (22.7mL), 于室温下搅拌过夜。加入水 (400mL)、乙酸乙酯 (300mL)、6N-HCl (55mL), 搅拌, 分离有机层。将有机层用10%食盐水 (200mL) 洗涤2次后, 用硫酸镁干燥。用庚烷洗涤过滤浓缩溶剂得到的棱状结晶, 得到22.8g标题化合物。(由4-氨基-3-氯苯酚开始计算, 收率为77%)

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.72-0.77 (2H, m), 0.87-0.95 (2H, m), 2.60–2.65 (1H, m), 4.89 (1H, br s), 5.60 (1H, br s), 6.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.24–7.30 (1H, br s), 7.90 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

### (3) 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的制备

在二甲基亚砜(20mL)中加入7-甲氧基-4-氯喹啉-6-羧酰胺(0.983g)、1-(2-氯-4-羟基苯基)-3-环丙基脲(1.13g)以及碳酸铯(2.71g),在70°C下加热搅拌23小时。将反应液恢复至室温后,加入水(50mL),过滤生成的结晶,得到1.56g标题化合物。(收率为88%)

### 制备例3. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的制备(3)

在氮气氛围中,向反应容器中依次加入7-甲氧基-4-氯喹啉-6-羧酰胺(5.00kg、21.13mol)、二甲基亚砜(55.05kg)、1-(2-氯-4-羟基苯基)-3-环丙基脲(5.75kg、25.35mol)以及叔丁醇钾(2.85kg、25.35mol)。在20°C下搅拌30分钟后,经2.5小时将温度升至65°C。在该温度下搅拌19小时后,经3.5小时滴入33%(v/v)丙酮水溶液(5.0L)和水(10.0L)。滴加结束后,在60°C下搅拌2小时,在大于或等于55°C的温度下经1小时滴入33%(v/v)丙酮水溶液(20.0L)和水(40.0L)。在40°C下搅拌16小时后,利用氮气压式过滤器过滤析出的结晶,依次用33%(v/v)丙酮水溶液(33.3L)、水(66.7L)以及丙酮(50.0L)洗涤结晶。利用圆锥式减压干燥机将得到的结晶在60°C下干燥22小时,得到7.78kg标题化合物。(收率为96.3%)

需要说明的是,上述制备例1~3中得到的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的<sup>1</sup>H-NMR的化学位移值都与国际公开第02/32872号说明书中记载的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的<sup>1</sup>H-NMR的化学位移值一致。

### 实施例1. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 盐酸盐的结晶

使4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(854mg, 2.0mmol)悬浮于乙醇(17mL)中,搅拌,利用外温为100°C的油浴,在回流状态下,向反应液中滴入2N盐酸(1.1mL, 2.2mmol)。确认将悬浮液变成溶液后,停止油浴的加热,使其在油浴状态下慢慢冷

却至室温，将反应液搅拌过夜。向反应液中加入乙醇（8.6mL）后，过滤结晶，用乙醇（4.3mL×2）洗涤，将其保留在过滤纸上，通风干（1.5小时）后，在70℃下进行温风干（23小时），得到标题化合物的结晶（786.1mg，85%）。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱（DMSO- $d_6$ ） $\delta$ （ppm）：0.30-0.50（2H，m），0.60-0.70（2H，m），2.56（1H，m），4.06（3H，s），6.86（1H，d， $J=6.4\text{Hz}$ ），7.29-7.35（2H，m），7.60（1H，d， $J=2.8\text{Hz}$ ），7.64（1H，s），7.88（1H，s），7.95（1H，s），8.07（1H，s），8.34（1H，d， $J=9.2\text{Hz}$ ），8.70（1H，s），8.91（1H，d， $J=6.4\text{Hz}$ ）

#### 实施例2.4-（3-氯-4-（环丙基氨基羰基）氨基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 氢溴酸盐的结晶

使4-（3-氯-4-（环丙基氨基羰基）氨基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺（500mg，1.17mmol）悬浮于乙醇（10mL）中，搅拌，利用外温为100℃的油浴，在回流状态下，向反应液中滴入1N氢溴酸水溶液（1.3mL，1.3mmol）。向反应液中慢慢加入水（2.0mL）使其变成溶液后，停止油浴的加热，使其在油浴状态下慢慢冷却至室温，将反应液搅拌过夜。过滤析出的结晶，用乙醇（2.5mL×2）洗涤，将其保留在过滤纸上，通风干（15分钟）后，在100℃下进行温风干（22小时），得到标题化合物的结晶（483.7mg，81%）。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱（DMSO- $d_6$ ） $\delta$ （ppm）：0.40-0.50（2H，m），0.60-0.70（2H，m），2.58（1H，m），4.09（3H，s），6.89（1H，d， $J=6.4\text{Hz}$ ），7.26（1H，d， $J=2.8\text{Hz}$ ），7.33（1H，dd， $J=2.8, 9.2\text{Hz}$ ），7.59（1H，s），7.62（1H，d， $J=2.8\text{Hz}$ ），7.90（1H，s），7.96（1H，s），8.06（1H，s），8.36（1H，d， $J=9.2\text{Hz}$ ），8.72（1H，s），8.93（1H，d， $J=6.4\text{Hz}$ ）

#### 实施例3.4-（3-氯-4-（环丙基氨基羰基）氨基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 对甲苯磺酸盐的结晶

于室温下向4-（3-氯-4-（环丙基氨基羰基）氨基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺（150mg，0.351mmol）中加入二甲基亚砜（1.5mL）和对

甲苯磺酸一水合物 (80mg, 0.422mmol)。由于一旦变成溶液, 就立刻析出结晶, 所以, 在80°C下向反应液中加入二甲基亚砷 (2.25mL), 使结晶溶解。将该溶液慢慢冷却至室温, 保持该状态不变继续搅拌14小时。过滤析出的结晶, 然后在60°C下干燥, 得到标题化合物的结晶 (177mg)。<sup>1</sup>H-NMR光谱 (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.54 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.6, 9.3 Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.86 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.68 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=6.4 Hz)

#### 实施例4.4- (3-氯-4- (环丙基氨基羰基) 氨基苯氧基) -7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 硫酸盐的结晶

于室温下向4- (3-氯-4- (环丙基氨基羰基) 氨基苯氧基) -7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 (150mg, 0.351mmol) 中加入二甲基亚砷 (1.5mL) 和硫酸 (23μL, 0.422mmol)。由于一旦变成溶液, 就立刻析出结晶, 所以, 在80°C下向反应液中加入二甲基亚砷 (2.25mL), 使结晶溶解。将该溶液慢慢冷却至室温, 保持该状态不变继续搅拌16小时。过滤析出的结晶, 然后在60°C下干燥, 得到标题化合物的结晶 (174mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光谱 (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.46 (2H, d, J=1.2 Hz), 2.52 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.56 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.68 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=5.8 Hz)

#### 实施例5.4- (3-氯-4- (环丙基氨基羰基) 氨基苯氧基) -7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的结晶 (A)

(制备方法1)

于70°C下将4- (3-氯-4- (环丙基氨基羰基) 氨基苯氧基) -7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 (700mg, 1.64mmol) 溶解于甲醇 (14mL) 和甲磺酸 (143μL,

1.97mmol) 的混合溶液中。确认4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺溶解后, 经5.5小时将反应液冷却至室温, 然后在室温下搅拌18.5小时, 过滤结晶。在60℃下干燥得到的结晶, 得到标题化合物的结晶(647mg)。

(制备方法2)

于50℃下将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(600mg, 1.41mmol)溶解于醋酸(6mL)和甲磺酸(200μL, 3.08mmol)的混合溶液中。确认4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺溶解后, 向反应液中依次加入乙醇(7.2mL)和4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的晶种(A)(12mg), 再经2小时滴入乙醇(4.8mL)。滴加结束后, 将反应液在40℃下搅拌1小时, 在室温下搅拌9小时, 过滤结晶。在60℃下干燥得到的结晶, 得到标题化合物的结晶(545mg)。

实施例6. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的结晶(B)

将实施例10中得到的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐醋酸合物的结晶(I)(250mg)在30℃下通风干燥3小时, 在40℃下通风干燥16小时, 得到标题化合物的结晶(240mg)。

实施例7. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的结晶(C)

(制备方法1)

向实施例8的(制备方法1)中得到的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐二甲基亚砷合物的结晶(600mg, 1.15mmol)中加入醋酸正丁酯(12mL), 将反应液在115℃下搅拌10小时, 然后在室温下搅拌1.5小时, 过滤结晶。在60℃下干燥后, 得到标题化合物的结晶(503mg)。

(制备方法2)

向实施例10中得到的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)

-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐醋酸合物的结晶 (I) (1.28g) 中加入乙醇 (6.4mL), 在40°C下使其溶解, 并在该温度下将反应液搅拌36小时。过滤析出的结晶, 在50°C下干燥, 得到标题化合物的结晶 (0.87g)。(制备方法3)

将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 (2.00g, 4.69mmol) 加入醋酸 (14mL) 和甲磺酸 (0.37mL, 5.62mmol) 的混合溶液中, 于40°C下使其溶解。确认溶解后, 向反应液中依次加入2-丙醇 (9mL) 和4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的晶种 (C) (100mg) 后, 将反应液搅拌20分钟, 再经30分钟滴入醋酸异丙酯 (10mL)。醋酸异丙酯的滴加结束后, 将反应液搅拌1.5小时, 然后在15°C下搅拌14小时, 过滤析出的结晶。在60°C下干燥后, 得到标题化合物的结晶 (2.22g)。

(制备方法4)

混合4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 (1.28g, 3mmol) 以及醋酸 (12.8mL), 向该悬浮液中加入甲磺酸 (0.408ml, 6.3mmol), 在室温下搅拌使其溶解。将反应液在浴温度为30°C下加热, 添加2-丙醇 (7.7ml)。加入4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的晶种 (C), 然后在44分钟内分14次每次1.28ml加入 2-丙醇。除去温浴, 在室温下搅拌10分钟后, 在水浴中搅拌5分钟, 然后在加有少量冰的水浴中搅拌25分钟 (内温为17.6°C)。过滤得到的结晶, 用2-丙醇 (10ml) 洗涤。在室温下, 将过滤后得到的结晶于乙醇 (6.4ml) 中搅拌1小时。过滤得到的结晶后, 用乙醇 (4ml) 洗涤, 在60°C下干燥, 得到标题化合物的结晶 (1068mg)。

实施例8. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐二甲基亚砷合物的结晶

(制备方法1)

室温下, 向4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 (700mg, 1.640mmol) 中加入二甲基亚砷 (7mL), 在80°C

下使其溶解。在60℃下向反应液中依次加入甲磺酸(143μL, 1.97mmol)、醋酸乙酯(1.4mL)以及4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的晶种(A), 再经45分钟滴入乙酸乙酯(5.6mL)。乙酸乙酯的滴加结束15分钟后, 经1小时将反应液冷却至室温, 在该温度下搅拌18小时。过滤析出的结晶后, 在60℃下干燥, 得到标题化合物的结晶(746mg)。

(制备方法2)

室温下, 向4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(854mg, 2mmol)中加入二甲基亚砜(6.8mL), 在60℃下使其溶解。在该温度下向反应液中依次加入甲磺酸(389μL, 6mmol)以及4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的晶种(A), 经30分钟滴入2-丙醇(6.8mL)。2-丙醇的滴加结束后, 经2小时将反应液冷却至15℃, 在该温度下搅拌30分钟。过滤析出的结晶后, 在60℃下干燥, 得到标题化合物的结晶(1095mg)。

(制备方法3)

室温下, 向4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(854mg, 2mmol)中加入二甲基亚砜(6.8mL), 在62℃下使其溶解。在该温度下向反应液中依次加入甲磺酸(454μL, 7mmol)以及4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的晶种(A), 经1小时滴入2-丙醇(13.6mL)。2-丙醇的滴加结束后, 经2小时将反应液冷却至15℃, 在该温度下搅拌30分钟。过滤析出的结晶后, 在60℃下干燥, 得到标题化合物的结晶(1082mg)。

实施例9. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐水合物的结晶(F)

将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(150mg, 0.351mmol)加入醋酸(1.5mL)和甲磺酸(31μL, 0.422mmol)的混合溶液中, 于50℃下使其溶解。确认溶解后, 向反应液中依次加入醋酸乙酯(0.6mL)以及实施例5的(制备方法1)中得到的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的结

晶(A)，再经2小时滴入醋酸乙酯(1.8mL)。醋酸乙酯的滴加结束后，将反应液在50℃下搅拌30分钟，然后在室温下搅拌7.5小时。过滤析出的结晶，在60℃下干燥，得到标题化合物的结晶(176mg)。

实施例10. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐醋酸合物的结晶(I)

将4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(2.00g, 4.69mmol)加入醋酸(14mL)和甲磺酸(0.36mL, 5.62mmol)的混合溶液中，于40℃下使其溶解。确认溶解后，向反应液中依次加入1-丙醇(4mL)和4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 甲磺酸盐的晶种(C)(100mg)后，再经1小时滴入1-丙醇(14mL)和醋酸异丙酯(10mL)。滴加结束后，将反应液在40℃下搅拌1小时，然后在25℃下搅拌40分钟。过滤析出的结晶，得到标题化合物的结晶(2.61g)。

甲磺酸盐的<sup>1</sup>H-NMR的化学位移值如下所示。

<sup>1</sup>H-NMR光谱(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.44(2H, m), 0.67(2H, m), 2.36(3H, s), 2.59(1H, m), 4.09(3H, s), 6.95(1H, d, J=7Hz), 7.25(1H, d, J=2Hz), 7.36(1H, dd, J=3, 9Hz), 7.63(1H, d, J=3Hz), 7.65(1H, s), 7.88(1H, br s), 7.95(1H, br s), 8.06(1H, s), 8.37(1H, d, J=9Hz), 8.73(1H, s), 8.97(1H, d, J=7Hz)

实施例11. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺 乙磺酸盐的结晶(α)

(制备方法1)

室温下，向4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(150mg, 0.351mmol)中加入二甲基亚砜(1.5mL)以及乙磺酸(34μL, 0.422mmol)，使其溶解。在60℃下，经1.5小时向反应液中滴入乙酸乙酯(1.5mL)，乙酸乙酯的滴加结束30分钟后，经1.5小时将反应液冷却至室温，在室温下搅拌7小时。过滤析出的结晶，在60℃下干燥，得到标题化合物的结晶(176mg)。

(制备方法2)

室温下，向4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(2.00g, 4.685mmol)中加入乙醇(40mL)以及乙磺酸(459 $\mu$ L, 5.622mmol)，在65 $^{\circ}$ C下使其溶解。在22 $^{\circ}$ C的浴温度条件下冷却反应液，向反应液中加入4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐的晶种( $\alpha$ )。再将反应液搅拌7小时，过滤析出的结晶，在70 $^{\circ}$ C下干燥，得到标题化合物的结晶(1.55g)。

实施例12. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )

(制备方法1)

向实施例11中制备的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\alpha$ )(198mg)中加入乙醇(3mL)以及水(0.5mL)，将反应液在室温下搅拌3小时。过滤结晶，在60 $^{\circ}$ C下干燥，得到标题化合物的结晶(89mg)。

(制备方法2)

室温下，向4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(150mg, 0.351mmol)中加入醋酸(0.75mL)以及乙磺酸(34 $\mu$ L, 0.422mmol)，在60 $^{\circ}$ C下使其溶解。向反应液中依次加入水(0.225mL)、2-丙醇(2mL)、实施例12的(制备方法1)中得到的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐的结晶( $\beta$ )以及2-丙醇(2.5mL)后，经2.5小时将反应液冷却至0 $^{\circ}$ C，搅拌30分钟。过滤析出的结晶，在60 $^{\circ}$ C下干燥，得到标题化合物的结晶(139mg)。

实施例13. 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐二甲基亚砷化合物的结晶

室温下，向4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺(400mg, 0.937mmol)中加入二甲基亚砷(4mL)，在60 $^{\circ}$ C下使其溶解。向反应液中依次加入乙磺酸(92 $\mu$ L, 1.124mmol)、乙酸乙酯(2.4mL)以及实施例12(制备方法1)中得到的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺乙磺酸盐

的结晶 ( $\beta$ )，在60°C下搅拌20分钟。再向反应液中加入乙酸乙酯 (1.6mL)，将反应液加热至80°C，经1.5小时冷却至0°C。过滤析出的结晶，在60°C下干燥，得到标题化合物的结晶 (523mg)。

乙磺酸盐的<sup>1</sup>H-NMR的化学位移值如下所示。

<sup>1</sup>H-NMR光谱 (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 0.43 (2H, m), 0.66(2H, m), 1.05(3H, t, J=7.4Hz), 2.38(2H, q, J=7.4Hz), 2.58(1H, m), 4.08(3H, s), 6.88(1H, s), 7.24(1H, s), 7.34(1H, d, J=9.0Hz), 7.60(1H, s), 7.61(1H, s), 7.88(1H, s), 7.94(1H, s), 8.05(1H, s), 8.36(1H, d, J=9.0Hz), 8.72(1H, s), 8.92(1H, s)

#### 试验例1. 溶解速度测定试验

##### [方法]

根据旋转圆盘法 (参见J. H. Wood等, J. Pharm. Soc., 54, 1068 (1955)), 利用下面的条件测定羧酰胺游离体的结晶 (制备例1中得到的结晶)、羧酰胺盐酸盐的结晶 (实施例1中得到的结晶)、羧酰胺的氢溴酸盐的结晶 (实施例2中得到的结晶)、羧酰胺的甲磺酸盐 (以下称为甲磺酸盐) 的结晶 (A) (实施例5中得到的结晶)、羧酰胺的甲磺酸盐的结晶 (C) (实施例7中得到的结晶) 以及乙磺酸盐 (以下称为乙磺酸盐) 的结晶 ( $\beta$ ) (实施例12中得到的结晶) 的溶解速度。需要说明的是, 溶解速度是基于溶解初期的时间和浓度的关系中保持直线性的范围计算的。

(旋转圆盘法的条件)

溶剂: 日本药典第14次修订版的一般试验方法 (崩解试验法) 中记载的第2液体 (pH6.8, 500mL)

温度: 37°C

圆盘的旋转速度: 50rpm

与圆盘中的溶剂接触的粉体的面积: 1cm<sup>2</sup>

样品量: 约1mL

(HPLC) 条件

色谱柱: Cadenza CD-18 (IMTAKT株式会社制, 内径4.6mm, 柱

长100mm, 粒径3 $\mu$ m)

柱温: 40 $^{\circ}$ C

流速: 1.0mL/分钟

流动相:

A液 H<sub>2</sub>O: CH<sub>3</sub>CN: HClO<sub>4</sub>=990: 10: 1 (v/v/v)

B液 CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O: HClO<sub>4</sub>=900: 100: 1 (v/v/v)

B液的浓度: 20%

进样量: 100 $\mu$ L

检测器: 紫外吸光光度计 (测定波长: 252nm)

自动取样器温度: 25 $^{\circ}$ C

[结果]

溶解速度如表1所示。

[表1]

	溶解速度 ( $\mu$ g/分钟/cm <sup>2</sup> )
游离体	0.8
盐酸盐	4.7
氢溴酸盐	8.7
甲磺酸盐 (A)	11.8
甲磺酸盐 (C)	15.5
乙磺酸盐 ( $\beta$ )	18.5

与游离体结晶比较, 任一种盐的结晶的溶解速度都大幅度提高。特别是甲磺酸盐的结晶和乙磺酸盐的结晶, 溶解速度显著提高。

#### 试验例2. 比格犬药代动力学试验

[方法]

将羧酰胺游离体的结晶 (制备例1中得到的结晶)、羧酰胺的氢溴酸盐的结晶 (实施例2中得到的结晶) 以及羧酰胺的甲磺酸盐的结晶 (A) (实施例5中得到的结晶) 在研钵中粉碎后, 封入明胶胶囊, 对比格犬口服给药 (n=3)。给药后, 再口服给与10mL水。需要说明的是, 给药量以游离体计算设定为3mg/kg, 比格犬在给药前一天禁食, 给药8小时后再开始进食。

通过单次静脉给药试验计算生物利用度 (BA)。

具体而言, 使羧酰胺游离体的结晶溶解于10%二甲基亚砜/50%聚乙二醇400/40% 0.1M盐酸水溶液中, 通过前肢桡侧皮静脉进行静脉给药。

从前肢桡侧皮静脉取血, 利用HPLC-UV法测定血浆中羧酰胺的浓度。另外, 基于上述浓度, 利用Moment法分别计算各固体的药代动力学参数。基于得到的参数, 计算其平均值和标准误差。

#### [结果]

药代动力学的各参数如表2所示, 时间与血浆中浓度的关系如图1所示。

#### [表2]

		游离体	氢溴酸盐	甲磺酸盐 (A)
达到最大血浆浓度的时间 ( $T_{max}$ )	(hr)	1.17±0.4	2.67±0.7	1.67±0.3
最大血浆浓度 ( $C_{max}$ )	(ng/mL)	53.3±9.9	480.4±31.4	397.1±100.1
24小时后的血浆中浓度 ( $C_{24hr}$ )	(ng/mL)	24.0±9.0	100.5±81.7	17.1±2.5
AUC <sub>0-24hr</sub>	( $\mu\text{g hr/ML}$ )	0.6±0.0	4.8±0.2	3.0±0.4
BA	(%)	9.1±0.4	73.5±2.3	46.2±5.9

与游离体结晶比较, 任一种盐的结晶的最大血浆中浓度以及BA都大幅度提高。

#### 试验例3. 吸湿性评价以及固体稳定性评价

#### [方法]

利用下面的保存条件测定羧酰胺的甲磺酸盐的结晶 (A) (实施例5中得到的结晶)、羧酰胺的甲磺酸盐的结晶 (C) (实施例7中得到的结晶)、羧酰胺的甲磺酸盐的醋酸合物的结晶 (I) (实施例10中得到的结晶) 以及羧酰胺的乙磺酸盐的结晶 ( $\beta$ ) (实施例12中得到的结晶) 的吸湿性和固体稳定性。

#### 1. 吸湿性保存条件 (时间: 1周)

a-1. 25°C、相对湿度为75%

b-1. 25°C、相对湿度为93%

#### 2. 固体稳定性保存条件 (时间: 2周)

a-2. -20°C (密闭)

b-2. 25℃、光照射（1000勒，但用铝箔遮光，密闭）

c-2. 25℃、光照射（1000勒、密闭）

d-2. 40℃、相对湿度为75%

e-2. 60℃（密闭，但甲磺酸盐的醋酸合物的结晶（I）略微开放）

### 3. 利用HPLC测定杂质量

保存后，向各结晶中加入水和甲醇的混合溶液（3: 1），调制最终浓度为0.1mg/mL的试样溶液。

利用HPLC法，在下面所示的测定条件下对试样溶液进行试验，测定溶出峰面积，利用相对面积法计算杂质总量。（记录大于或等于0.05%的杂质。）

（杂质总量的计算公式）

每种杂质的量（%）=（每种杂质的峰面积）×100/〔（羧酰胺的峰面积）+（每种杂质的峰面积的总和）〕

杂质总量（%）=每种杂质的量的总和

（HPLC测定条件）

色谱柱：Mightysil RP-18GP（关东化学株式会社制；内径4.6mm，柱长150mm、粒径3μm）

柱温：40℃左右的恒定温度

流速：1.0mL/分钟

流动相：

A液 H<sub>2</sub>O: CH<sub>3</sub>CN: HClO<sub>4</sub>=990: 10: 1（v/v/v）

B液 CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O: HClO<sub>4</sub>=900: 100: 1（v/v/v）

梯度条件

[表3]

时间（分钟）	B液的浓度（%）
0	5
3	20
15	20
30	100
30.01	5
35	5

进样量：10 $\mu$ L

检测器：紫外吸光光度计（测定波长：252nm）

自动进样器温度：10 $^{\circ}$ C左右的恒定温度

#### 4. 粉末X射线衍射

根据日本药典第14次修订版的一般试验法中记载的粉末X射线衍射测定法（B-614~619），利用下面的测定条件进行测定。

使用装置：RINT-2000（理学电机株式会社制）

使用的X射线：CuK $\alpha$ 射线

单色器：弯曲结晶单色器

角度计：立式角度计

计数器：闪烁计数器

管电压：40kV

管电流：200mA

扫描速度：5 $^{\circ}$ /分钟

扫描轴：2 $\theta$ / $\theta$

扫描范围：2 $\theta$ =5 $^{\circ}$ ~40 $^{\circ}$

发散狭缝：0.5 $^{\circ}$

散射狭缝：0.5 $^{\circ}$

受光狭缝：0.3mm

#### 5. 水分含量测定

根据日本药典第14次修订版的一般试验法中记载的水分测定法（B-318~331），利用6~10mg各结晶进行测定。

[结果]

吸湿性评价的结果如表4~表7所示。

[表4]

甲磺酸盐的结晶（C）的吸湿性评价

条件	水分含量	结晶形
初期状态	0.7	C
a-1	0.6	C
b-1	0.7	C

[表5]

甲磺酸盐的结晶 (C) 的吸湿性评价

条件	水分含量	结晶形
初期状态	0.7	C
a-1	0.6	C
b-1	0.7	C

[表6]

甲磺酸盐的醋酸合物的结晶 (I) 的吸湿性评价

条件	水分含量	结晶形
初期状态	2.9	I
a-1	0.6	C
b-1	0.8	C

[表7]

乙磺酸盐的结晶 ( $\beta$ ) 的吸湿性评价

条件	水分含量	结晶形
初期状态	1.7	$\beta$
a-1	1.7	$\beta$
b-1	1.4	$\beta$

甲磺酸盐的结晶 (A)、甲磺酸盐的结晶 (C) 以及乙磺酸盐的结晶 ( $\beta$ ) 的水分含量没有明显变化, 未确认有吸湿性。另外, 未见外观的显著性变化及晶形转换。

另外, 甲磺酸盐的醋酸合物的结晶 (I) 的水分含量减少, 同时, 确认其转变成甲磺酸盐的结晶 (C)。

固体稳定性评价的结果如表8~表11所示。

[表8]

甲磺酸盐的结晶 (A) 的固体稳定性评价

条件	杂质总量 (%)	水分含量 (%)	结晶形
初期状态	4.02	0.3	A
a-2	3.90	0.0	A
b-2	3.95	0.0	A
c-2	4.23	0.1	A
d-2	3.90	0.2	A
e-2	3.97	0.2	A

[表9]

甲磺酸盐的结晶 (C) 的固体稳定性评价

条件	杂质总量 (%)	水分含量 (%)	结晶形
初期状态	2.11	0.7	C
a-2	2.10	0.7	C
b-2	2.09	0.8	C
c-2	2.22	0.7	C
d-2	2.06	0.6	C
e-2	2.18	0.5	C

[表10]

甲磺酸盐的醋酸合物的结晶 (I) 的固体稳定性评价

条件	杂质总量 (%)	水分含量 (%)	结晶形
初期状态	0.62	2.9	I
a-2	0.67	3.1	I
b-2	0.66	3.1	I
c-2	0.87	2.9	I
d-2	0.61	0.9	C
e-2	0.84	0.3	B

[表11]

乙磺酸盐的结晶 ( $\beta$ ) 的固体稳定性评价

条件	杂质总量 (%)	水分含量 (%)	结晶形
初期状态	0.55	1.7	$\beta$
a-2	0.48	2.0	$\beta$
b-2	0.46	2.5	$\beta$
c-2	0.49	2.1	$\beta$
d-2	0.48	2.0	$\beta$
e-2	0.51	2.2	$\beta$

在甲磺酸盐的结晶 (A)、甲磺酸盐的结晶 (C) 以及乙磺酸盐的结晶 ( $\beta$ ) 中, 未见水分含量和外观的显著变化以及晶形转换。

另外, 甲磺酸盐的结晶 (I) 在密闭条件下未见杂质总量、水分含量和外观的显著变化以及晶形转换。但是, 在40°C、相对湿度75%的条件下保存的试样中可见水含量的减少, 同时, 确认转变成甲磺酸盐的结晶 (C)。另外, 在60°C下、略微开放的试样中可见水含量的减少, 同时, 确认其转变成甲磺酸盐的结晶 (B)。

试验例4. 甲磺酸盐的结晶 (B) (实施例6中得到的结晶) 的调湿粉末X射线衍射

### [方法]

在与试验例3的4. (粉末X射线衍射)相同的测定条件下,进行粉末X射线衍射。调湿是利用湿度发生装置HUM-1A(理学电机株式会社制)在室温下依次调整至3%、30%、50%、60%、70%、75%、80%以及85%。

### [结果]

在相对湿度为3%~70%时,甲磺酸盐的结晶(B)不发生晶形转换,但在相对湿度为75%和80%时,变成甲磺酸盐的结晶(B)和甲磺酸盐的结晶(C)的混合物,能观察到向甲磺酸盐的结晶(C)的转换。在相对湿度为85%时,全部转变成甲磺酸盐的结晶(C)。

试验例5. 甲磺酸盐的二甲基亚砷合物(实施例8的(制备方法1)中得到的结晶)的结晶的升温粉末X射线衍射

### [方法]

在与试验例3的4. (粉末X射线衍射)相同的测定条件下,进行粉末X射线衍射。按照下面的条件升温。

温度控制器: PCT-20(理学电机株式会社制)

升温速度: 2°C/分钟

测定温度: 30°C、40°C、60°C、80°C、120°C、140°C、180°C、200°C、205°C、210°C以及215°C

### [结果]

在30°C~80°C未见晶形转换,但在大于或等于120°C的温度下可见向甲磺酸盐的结晶(C)的转换。

(粉末X射线衍射测定)

根据日本药典第14次修订版的一般试验方法中记载的粉末X射线衍射测定法(B-614~619),利用下面的测定条件,对制备例1、实施例1、2、3、4、5、6、7、9、10、11以及12中得到的结晶进行粉末X射线衍射测定。

使用装置: RINT-2000(理学电机株式会社制)

使用的X射线: CuK $\alpha$ 射线

单色器：弯曲结晶单色器

角度计：立式角度计

计数器：闪烁计数器

管电压：40kV

管电流：200mA

扫描速度：5°/分钟（对于制备例1中得到的游离体的结晶、实施例1中得到的盐酸盐的结晶、实施例2中得到的氢溴酸盐的结晶以及实施例10中得到的甲磺酸盐的醋酸合物的结晶（I），扫描速度为2°/分钟）

扫描轴：2 $\theta$ / $\theta$

扫描范围：2 $\theta$ =5°~40°

发散狭缝：0.5°

散射狭缝：0.5°

受光狭缝：0.3mm

制备例1、实施例1、2、3、4、5、6、7、9、10、11以及12中得到的结晶的粉末X射线衍射图谱分别如图2~图13所示，制备例1、实施例5、6、7、9、10、11以及12中得到的结晶的衍射角（2 $\theta$ ）的峰和强度分别如表12~表19所示。

[表12]

峰编号	Z θ	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	Z θ	半高宽	d值	强度	相对强度
1	7.210	0.165	12.2505	1593	7	31	27.710	0.176	3.2167	3077	9
2	8.350	0.153	10.7064	4113	15	32	28.010	0.141	3.1829	1190	5
3	8.930	0.176	9.8944	1680	7	33	28.560	0.188	3.1228	4867	22
4	9.200	0.141	8.6046	1710	8	34	28.860	0.165	3.0911	3810	17
5	9.910	0.165	8.9180	3680	16	35	29.400	0.212	3.0355	3050	9
6	10.430	0.188	8.4746	2220	10	36	30.490	0.188	2.9294	6207	28
7	10.930	0.153	8.0880	4197	19	37	30.880	0.247	2.8933	3667	12
8	12.240	0.188	7.2251	1853	8	38	31.280	0.188	2.8672	1397	6
9	13.720	0.165	6.4489	6133	27	39	31.760	0.259	2.8151	3050	14
10	15.090	0.165	5.8664	2283	10	40	32.100	0.176	2.7861	1447	6
11	15.370	0.141	5.7601	2553	11	41	32.920	0.129	2.7185	1310	6
12	15.780	0.176	5.5398	7390	33	42	33.120	0.212	2.7026	1597	7
13	16.550	0.188	5.3520	1293	6	43	33.710	0.141	2.6565	1337	6
14	18.580	0.176	4.7716	9897	44	44	34.290	0.259	2.6130	1163	6
15	19.230	0.188	4.6117	15977	71	45	34.640	0.165	2.5874	1233	5
16	19.930	0.165	4.4513	4683	21	46	34.940	0.188	2.5658	1360	6
17	20.330	0.188	4.3646	13977	60	47	36.080	0.176	2.4873	1117	5
18	20.970	0.176	4.2328	3610	16	48	36.730	0.176	2.4448	2140	10
19	22.010	0.176	4.0351	3100	14	49	37.600	0.235	2.3902	1677	7
20	22.410	0.259	3.9640	5203	23	50	38.140	0.188	2.3578	1500	7
21	22.970	0.165	3.8686	2593	12	51	38.600	0.212	2.3306	1200	5
22	23.440	0.188	3.7921	22513	100	52	39.400	0.271	2.2891	1650	7
23	24.110	0.176	3.6852	5120	23						
24	24.540	0.176	3.6245	5353	24						
25	24.990	0.188	3.5693	3263	23						
26	25.520	0.188	3.4875	1857	8						
27	25.780	0.141	3.4516	1370	6						
28	26.280	0.188	3.3884	8420	37						
29	26.880	0.188	3.3141	4030	18						
30	27.400	0.176	3.2524	2080	9						

[表13]

峰编号	$Z$	$\theta$	半高宽	d 值	强度	相对强度	峰编号	$Z$	$\theta$	半高宽	d 值	强度	相对强度
1	6.540		0.188	13.5039	1964	10	31	26.740		0.188	3.3311	3558	19
2	9.660		0.141	9.1483	9646	52	32	27.060		0.141	3.2924	1192	5
3	10.640		0.188	8.3078	2562	14	33	27.640		0.212	3.2247	2842	15
4	11.380		0.141	7.7692	3025	16	34	28.320		0.212	3.1488	1812	10
5	12.220		0.212	7.2359	1592	9	35	28.600		0.141	3.1186	1892	10
6	12.640		0.141	6.9974	1808	10	36	29.220		0.165	3.0538	1746	9
7	13.100		0.165	6.7527	1917	10	37	29.680		0.141	3.0076	3154	17
8	14.480		0.141	6.1121	1904	10	38	29.960		0.188	2.9800	5300	28
9	15.020		0.165	5.8935	1304	7	39	30.300		0.165	2.9474	1846	10
10	15.420		0.212	5.7416	1600	9	40	31.800		0.118	2.8117	1412	3
11	16.740		0.165	5.2917	3446	18	41	32.660		0.212	2.7396	2133	11
12	17.020		0.165	5.2052	1704	9	42	32.940		0.141	2.7169	1567	8
13	17.300		0.141	5.1216	2129	11	43	33.360		0.259	2.6837	1312	7
14	17.700		0.165	5.0068	2329	12	44	33.400		0.141	2.5335	1867	10
15	18.380		0.165	4.8230	3825	20	45	36.660		0.235	2.4493	1167	6
16	18.880		0.165	4.8964	3479	19	46	37.240		0.259	2.4125	1412	8
17	19.400		0.235	4.5717	2800	15	47	38.320		0.165	2.3469	1575	8
18	19.960		0.165	4.4447	4054	22	48	38.700		0.118	2.3248	1425	8
19	20.340		0.141	4.3625	4133	22							
20	20.820		0.235	4.2630	10558	56							
21	21.380		0.165	4.1526	5504	29							
22	22.180		0.188	4.0046	4968	27							
23	22.900		0.165	3.8803	5158	28							
24	23.180		0.141	3.8340	9562	51							
25	23.420		0.165	3.7953	18721	100							
26	24.080		0.141	3.6927	2438	13							
27	24.820		0.188	3.5843	3908	21							
28	25.480		0.212	3.4929	3183	17							
29	25.680		0.212	3.4398	2012	11							
30	26.400		0.141	3.3732	2288	12							

[表14]

峰编号	Z 0	半高宽	d 值	强度	相对强度	峰编号	Z 0	半高宽	d 值	强度	相对强度
1	5.720	0.141	15.4378	3079	45	31	33.550	0.118	2.5681	1671	24
2	9.540	0.155	9.1672	2229	33	32	34.440	0.141	3.5019	1267	19
3	10.140	0.188	8.7163	2788	41						
4	20.500	0.235	8.4182	2458	36						
5	11.320	0.212	7.8102	4175	61						
6	11.480	0.141	7.7017	4042	59						
7	13.260	0.118	6.6716	1550	23						
8	13.840	0.312	6.3933	3333	49						
9	15.280	0.185	5.7838	1862	27						
10	15.620	0.188	5.6685	1508	22						
11	16.440	0.212	5.3875	1485	22						
12	17.050	0.165	5.1931	2154	32						
13	17.620	0.259	5.0293	4746	69						
14	19.180	0.212	4.6284	5829	100						
15	19.890	0.235	4.4802	2895	42						
16	20.340	0.282	4.3535	2279	33						
17	20.760	0.212	4.2752	2079	30						
18	21.450	0.188	4.1373	2558	37						
19	22.080	0.259	4.0225	1871	27						
20	22.560	0.118	3.9380	2292	34						
21	23.140	0.141	3.8405	3012	44						
22	23.840	0.305	3.7253	3157	35						
23	24.940	0.353	3.5673	3958	58						
24	25.780	0.212	3.4529	3571	52						
25	26.800	0.118	3.3538	1438	21						
26	28.300	0.118	3.1509	2039	30						
27	28.900	0.165	2.9859	1663	25						
28	31.040	0.118	2.8788	1467	21						
29	31.160	0.118	2.8679	1379	20						
30	32.760	0.155	2.7314	1429	21						

[表15]

峰编号	z 值	半高宽	d 值	强度	相对强度	峰编号	z 值	半高宽	d 值	强度	相对强度
1	6.160	0.141	14.3351	3760	37	31	26.620	0.141	3.4215	3278	23
2	9.840	0.165	8.9813	3082	31	32	26.220	0.118	3.3950	1422	14
3	10.160	0.165	8.6992	3238	32	33	26.980	0.212	3.3020	2438	24
4	10.580	0.141	8.3547	7715	77	34	27.500	0.165	3.2408	1085	11
5	12.360	0.141	7.1900	1923	19	35	27.980	0.235	3.1852	1798	18
6	12.340	0.118	7.0530	1763	18	36	28.400	0.212	3.1401	2785	28
7	12.950	0.141	6.8253	1912	19	37	28.760	0.141	3.1015	1137	11
8	13.480	0.141	6.6022	1655	16	38	29.220	0.212	3.0538	1517	15
9	14.220	0.212	6.2233	3978	40	39	29.500	0.118	3.0254	1727	17
10	14.860	0.188	5.9556	1905	19	40	29.630	0.165	3.0134	1818	18
11	15.200	0.165	5.8241	3037	30	41	29.840	0.118	2.9917	1643	16
12	15.960	0.235	5.5485	1383	14	42	30.640	0.376	2.9154	2390	24
13	16.360	0.212	5.4137	1287	13	43	31.280	0.259	2.8572	1123	11
14	17.160	0.141	5.1631	1793	18	44	31.500	0.118	2.8378	1062	11
15	17.600	0.282	5.0350	4173	42	45	32.440	0.141	2.7576	1100	11
16	19.080	0.165	4.6476	6007	60	46	33.640	0.118	2.6620	1208	12
17	19.280	0.165	4.5999	5715	57	47	34.500	0.165	2.5975	1352	14
18	19.960	0.188	4.4447	4740	47	48	35.040	0.118	2.5587	1297	13
19	20.420	0.165	4.3456	2607	26	49	35.100	0.188	2.4860	1245	12
20	20.820	0.212	4.2630	3305	33	50	37.640	0.306	2.3876	1365	16
21	21.280	0.188	4.1719	3210	32	51	38.940	0.141	2.3110	1427	14
22	21.740	0.235	4.0846	4487	45	52	39.480	0.118	2.2806	1215	12
23	22.560	0.282	3.9380	3627	36						
24	23.140	0.188	3.8406	2402	24						
25	23.560	0.188	3.7730	10033	100						
26	23.720	0.118	3.7479	6723	67						
27	24.020	0.141	3.7018	5015	50						
28	24.320	0.259	3.6569	4275	42						
29	24.760	0.259	3.5928	2563	26						
30	25.540	0.282	3.4848	8082	81						

[表16]

峰编号	$2\theta$	半高宽	d 值	强度	相对强度	峰编号	$2\theta$	半高宽	d 值	强度	相对强度
1	5.700	0.212	15.4919	1821	25	31	34.840	0.259	2.5730	1700	23
2	6.100	0.188	14.4770	1940	25	32	36.280	0.329	2.4741	1885	26
3	6.020	0.212	11.9149	4092	56	33	37.940	0.165	2.3698	1400	19
4	9.640	0.212	9.1672	2379	32						
5	10.540	0.165	8.3664	2021	27						
6	11.280	0.259	7.8375	3871	53						
7	12.680	0.236	6.9754	2129	29						
8	14.140	0.259	6.2583	1358	18						
9	16.120	0.212	5.4938	1529	21						
10	17.200	0.269	5.1512	2258	31						
11	18.140	0.235	4.8863	5121	70						
12	19.620	0.235	4.5209	3671	50						
13	20.240	0.165	4.3838	1921	26						
14	20.700	0.329	4.2874	2962	40						
15	21.320	0.235	4.1641	1525	21						
16	22.120	0.212	4.0353	2658	36						
17	22.900	0.282	3.8803	5721	78						
18	23.400	0.188	3.7895	4458	61						
19	23.740	0.259	3.7448	5092	69						
20	24.260	0.259	3.6528	3925	53						
21	24.760	0.188	3.5928	1971	27						
22	25.060	0.235	3.5505	2154	29						
23	26.500	0.282	3.4902	2454	33						
24	26.300	0.282	3.3858	2083	28						
25	26.960	0.329	3.3044	7352	100						
26	28.300	0.212	3.1509	1921	26						
27	28.820	0.306	3.0953	1850	25						
28	29.480	0.329	3.0274	2371	32						
29	29.920	0.165	2.9839	1854	21						
30	31.660	0.353	2.8238	1331	18						

[表17]

峰编号	$2\theta$	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	$2\theta$	半高宽	d值	强度	相对强度
1	9.380	0.188	9.4408	6021	100	31	31.640	0.118	2.8255	960	16
2	10.200	0.155	8.6651	2107	35	32	32.520	0.141	2.7510	1057	18
3	10.460	0.155	8.4503	3292	55	33	33.340	0.232	2.6852	1740	29
4	12.400	0.165	7.1323	2593	45	34	35.120	0.118	2.5531	985	16
5	13.380	0.188	6.6120	1382	23	35	35.440	0.141	2.5308	953	16
6	13.880	0.235	6.3749	1450	24	36	35.860	0.165	2.5021	937	16
7	14.400	0.165	6.1459	1432	21	37	37.360	0.269	2.4050	1443	24
8	15.640	0.282	5.6613	3673	61	38	39.560	0.141	2.2762	1217	20
9	15.840	0.165	5.2605	1580	25						
10	17.260	0.118	5.1334	2425	40						
11	17.460	0.165	5.0750	4155	69						
12	18.860	0.212	4.7014	2442	40						
13	19.420	0.212	4.5870	1597	26						
14	20.040	0.212	4.4271	2845	47						
15	20.760	0.212	4.2762	3693	61						
16	21.100	0.212	4.2070	2805	45						
17	21.760	0.188	4.0809	6035	100						
18	22.660	0.212	3.9208	3982	66						
19	23.200	0.188	3.8308	1322	22						
20	23.660	0.212	3.7573	4177	69						
21	25.180	0.329	3.5338	4802	80						
22	25.550	0.188	3.4688	3073	51						
23	25.840	0.141	3.4451	2603	43						
24	26.480	0.188	3.3632	1992	33						
25	26.980	0.235	3.3020	2142	35						
26	28.040	0.329	3.1795	2292	38						
27	28.480	0.118	3.1314	998	16						
28	29.740	0.282	3.0016	1248	21						
29	30.360	0.282	2.9417	1915	32						
30	31.200	0.188	2.8644	1075	18						

[表18]

峰编号	$2\theta$	半高宽	d值	强度	相对强度
1	6.000	0.188	14.7180	2058	37
2	9.200	0.447	9.6046	2108	38
3	10.640	0.236	8.3078	5392	96
4	13.480	0.165	6.5632	1862	33
5	13.620	0.165	6.4960	1783	32
6	14.620	0.212	6.0953	1946	35
7	15.700	0.259	5.6398	2775	49
8	17.180	0.282	5.1571	2508	45
9	17.820	0.282	4.9733	2579	46
10	18.350	0.259	4.8230	2571	46
11	19.880	0.306	4.4624	4421	79
12	20.720	0.259	4.2833	2712	48
13	21.460	0.518	4.1373	2692	48
14	22.200	0.259	4.0010	3558	65
15	22.820	0.471	3.8937	5621	100
16	24.160	0.165	3.6807	2438	43
17	24.600	0.282	3.6158	2942	52
18	25.560	0.306	3.4822	4200	75
19	26.200	0.188	3.3985	1657	30
20	26.900	0.353	3.3117	2196	39
21	27.180	0.165	3.2782	1854	33
22	28.220	0.353	3.1597	2212	39
23	29.320	0.353	3.0436	1696	30
24	30.260	0.212	2.9512	1721	31

[表19]

峰编号	$2\theta$	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	$2\theta$	半高宽	d值	强度	相对强度
1	6.480	0.155	13.6288	2554	20	31	25.740	0.128	3.3311	3650	27
2	9.040	0.141	9.7743	5021	38	32	27.260	0.128	3.2687	5421	41
3	9.580	0.141	9.2245	10096	76	33	27.480	0.141	3.2431	3008	23
4	10.608	0.118	8.3390	2371	20	34	28.360	0.165	3.1444	1767	13
5	12.500	0.141	7.0754	2096	16	35	28.580	0.141	3.1207	1267	10
6	13.660	0.141	6.4771	1558	12	36	29.300	0.141	3.0456	1404	11
7	14.640	0.212	5.0456	1712	13	37	29.560	0.212	3.0194	2117	16
8	15.080	0.141	5.8702	7084	53	38	30.360	0.212	2.9417	2276	17
9	17.740	0.235	4.9956	2678	20	39	30.860	0.188	2.8951	2250	17
10	18.140	0.165	4.8853	4188	32	40	31.860	0.141	2.8055	1392	10
11	19.100	0.141	4.6428	3083	23	41	32.140	0.118	2.7827	1204	9
12	19.400	0.212	4.5717	6039	47	42	33.600	0.259	2.6560	1779	13
13	19.700	0.141	4.5027	2756	21	43	35.360	0.141	2.5363	1800	14
14	20.080	0.141	4.4184	2862	22	44	35.580	0.141	2.5211	1408	11
15	20.380	0.141	4.3540	3279	25	45	36.360	0.141	2.4688	1896	14
16	20.650	0.165	4.2956	10933	82	46	36.740	0.118	2.4442	1650	12
17	20.920	0.141	4.2428	2729	21	47	37.520	0.235	2.3861	1650	12
18	21.280	0.118	4.1719	2771	21	48	38.160	0.235	2.3552	1471	11
19	21.520	0.165	4.1259	6142	46	49	38.900	0.235	2.3133	2033	15
20	21.740	0.141	4.0846	4908	37	50	39.640	0.118	2.2718	1500	11
21	23.140	0.165	4.0117	3754	28						
22	22.620	0.165	3.9174	13278	100						
23	23.220	0.165	3.8275	2008	15						
24	23.640	0.188	3.7604	6554	49						
25	24.260	0.165	3.6657	5370	40						
26	24.880	0.185	3.5758	3129	24						
27	25.160	0.141	3.5366	2350	18						
28	25.320	0.118	3.5146	1879	14						
29	26.100	0.165	3.4113	4004	30						
30	26.260	0.141	3.3909	3646	27						

( $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱的测定)

利用下面的测定条件测定实施例5和7中得到的结晶的 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱。

使用装置: CMX-300 (Chemagnetics)

测定温度: 室温 (22°C)

标准物质: 聚(二甲基硅氧烷) (内部标准: 1.56ppm)

测定核:  $^{13}\text{C}$  (75.497791MHz)

脉冲反复时间: 25秒

脉冲模式: TOSS测定

实施例5和7中得到的各结晶的 $^{13}\text{C}$ 固体NMR光谱分别如图14和图15所示, 化学位移分别如表20和表21所示。

[表20]

甲磺酸盐 (A)
化学位移 (ppm)
169.7
162.4
156.3
147.5
142.3
137.0
130.1
128.0
123.4
120.5
114.6
102.3
98.4
58.8
39.2
23.8
9.9
5.7

[表21]

甲磺酸盐 (C)
化学位移 (ppm)
170.9
166.1
160.2
155.3
148.1
144.6
142.4
136.8
130.3
126.6
122.9
121.4
115.9
105.6
97.0
57.4
39.3
21.9
7.8

(红外吸收光谱的测定)

根据日本药典第14次修订版的一般试验方法中记载的红外吸收光谱测定法 (ATR法), 利用FT-IR Spectrum-One (PERKIN ELMER JAPAN社制), 在 $4000\sim 400\text{cm}^{-1}$ 的测定范围内, 在分解能为 $4\text{cm}^{-1}$ 的条件下, 测定实施例5、6、7、10、11以及12中得到的结晶的红外吸收光谱。

实施例5、6、7、10、11以及12中得到的结晶的红外吸收光谱分别如图16~图21所示, 吸收峰的波数 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 以及透光率 (%T) 分别如表22~27所示。

[表22]

甲磺酸盐 (A)							
波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T
3306.50	87.76	1350.26	72.77	846.45	83.06	523.19	63.87
3143.87	89.68	1311.98	88.26	827.77	76.51	458.48	77.37
2676.03	90.20	1280.50	77.49	811.59	76.37	428.43	84.18
2179.21	92.50	1239.62	73.06	775.98	73.68	404.39	73.43
1709.03	76.99	1204.43	65.76	756.07	82.42		
1689.20	75.28	1194.13	65.42	739.83	85.42		
1639.51	83.49	1181.63	65.44	721.85	79.51		
1589.27	83.46	1161.34	62.76	697.83	84.41		
1526.06	76.88	1091.07	79.89	681.20	81.05		
1492.40	85.76	1044.40	60.26	642.73	72.54		
1456.75	74.01	985.56	78.02	595.47	76.50		
1420.18	83.16	911.30	76.39	550.94	56.67		

[表23]

甲磺酸盐 (B)							
波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T
3403.30	88.90	1447.27	70.65	1034.51	53.11	621.03	80.63
3288.86	87.65	1418.76	72.95	988.08	74.83	582.94	68.34
3148.98	86.30	1385.12	68.18	957.18	82.10	553.10	54.69
2500.86	89.65	1349.46	74.29	917.63	74.99	524.26	52.32
2071.00	90.59	1281.22	76.13	885.07	76.41	460.20	71.59
1975.82	90.44	1259.90	66.26	846.37	75.01	445.97	70.23
1676.34	72.60	1238.09	73.20	824.56	71.62	429.58	74.11
1654.00	75.28	1216.34	65.61	774.19	68.81	417.86	77.33
1610.72	80.67	1187.31	65.81	740.35	79.48	404.47	75.14
1585.16	80.02	1147.23	59.40	717.65	83.13		
1549.95	76.15	1086.20	72.28	697.26	75.94		
1492.04	71.57	1068.05	78.63	667.94	76.40		
1474.49	78.84	1051.40	77.11	648.45	76.93		

[表24]

甲磺酸盐 (C)							
波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T
3423.95	95.31	1454.93	79.66	1053.79	88.07	678.66	86.22
3387.99	94.61	1417.85	85.41	1031.32	89.48	622.21	83.97
3265.37	94.09	1390.53	79.57	999.13	86.02	599.75	82.04
3134.95	93.21	1352.31	83.39	957.03	92.45	589.04	82.04
2189.73	96.49	1323.76	82.35	923.13	91.37	578.57	84.66
2055.55	96.35	1286.71	83.52	909.07	83.03	553.91	71.59
1701.76	86.67	1259.58	78.08	885.46	87.22	522.49	56.69
1682.83	77.44	1241.58	83.13	873.44	88.13	502.44	71.80
1652.89	90.15	1211.19	71.92	849.08	79.00	456.20	76.23
1613.76	88.25	1185.21	72.85	823.54	86.89	446.12	77.77
1587.67	89.60	1151.72	68.76	770.37	80.47	419.73	79.39
1528.85	75.23	1132.10	77.56	746.03	83.64		
1474.24	89.39	1094.87	80.65	720.92	92.81		

[表25]

波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T	波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T	波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T	波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T
3397.97	86.99	1505.67	75.91	1057.74	71.52	601.50	58.64
3319.94	84.81	1474.53	73.63	1030.17	53.75	547.68	44.53
3177.53	83.45	1453.55	63.44	989.94	65.62	526.55	45.99
3096.06	83.80	1416.08	65.42	971.08	73.93	482.62	58.93
2159.87	91.01	1396.67	60.87	909.73	61.10	471.45	60.44
2032.91	90.61	1350.85	66.67	876.69	74.65	444.14	59.99
1749.63	86.77	1284.69	68.19	844.04	65.31	423.38	58.76
1724.72	86.69	1260.86	62.02	798.03	71.63		
1683.59	71.59	1223.56	52.48	772.20	68.51		
1641.48	62.67	1201.48	57.53	717.29	75.90		
1605.84	67.15	1186.05	55.01	688.79	66.91		
1585.45	65.70	1146.06	51.51	668.46	68.22		
1557.92	64.45	1091.15	69.64	650.21	68.04		

[表26]

波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T	波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T	波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T	波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T
3422.06	93.12	1385.04	83.40	931.15	91.11	527.37	71.96
3303.44	89.24	1355.81	74.56	909.24	84.55	514.22	64.33
3128.13	92.01	1319.88	77.31	885.60	88.76	476.26	89.39
2595.94	92.67	1296.55	77.66	872.37	82.05	460.92	87.09
2276.37	95.87	1253.87	64.28	838.72	77.28	446.30	84.63
2051.39	95.50	1199.61	71.21	779.73	90.55	429.94	87.20
1694.09	72.13	1187.91	69.92	741.49	76.67	416.02	78.03
1644.75	84.09	1139.76	64.85	723.87	81.99		
1588.32	83.16	1092.92	83.86	676.10	84.75		
1529.21	65.27	1066.96	88.29	599.47	91.23		
1457.83	69.69	1055.19	86.48	578.37	80.13		
1426.95	85.03	1028.72	62.50	552.44	80.28		
1400.48	72.09	996.79	86.93	537.09	74.86		

[表27]

波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T	波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T	波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T	波数( $\text{cm}^{-1}$ )	%T
3303.18	78.44	1426.27	66.22	1033.17	38.75	612.89	65.29
3107.11	84.00	1398.05	55.56	985.47	65.92	591.48	61.15
3000.63	87.00	1355.93	50.43	945.83	78.73	578.14	47.06
2931.74	88.33	1309.97	80.04	910.85	56.84	551.71	51.97
2582.21	87.39	1281.20	64.46	892.18	69.98	529.84	43.75
2260.15	91.52	1241.00	51.31	871.99	76.39	518.10	46.42
2040.56	90.88	1205.77	45.41	840.95	59.27	468.69	66.48
1968.01	91.72	1184.19	43.37	830.58	55.72	457.49	62.27
1689.52	55.42	1151.28	55.33	788.17	78.25	446.73	65.90
1647.24	71.29	1131.31	44.71	763.00	78.08	430.38	71.60
1587.52	70.97	1086.08	65.79	741.34	50.54	405.91	50.91
1524.38	57.93	1061.38	70.95	682.32	67.23		
1453.72	46.32	1049.91	62.19	644.25	70.08		

### (药物组合物的制备)

#### 1mg片

利用20L超级搅拌器 (supermixer) 将24g 4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺甲磺酸盐的结晶 (C) (以下称为结晶 (C)) 和192g轻质硅酸酐 (凝胶化防止剂, 商品名 AEROSIL (注册商标) 200、日本AEROSIL株式会社) 混合后, 再加入1236g D-甘露醇 (赋形剂, 东和化成工业株式会社)、720g结晶纤维素 (赋形剂, 商品名 AVICEL PH101, 旭化成工业株式会社)、72g羟丙基纤维素 (粘合剂, 商品名 HPC-L, 日本曹达株式会社), 混合。然后, 添加适量无水乙醇, 得到含有结晶 (C) 的造粒物。利用棚式干燥机 (60℃) 干燥该造粒物后, 利用强力研磨机 (power mill) 整粒, 得到颗粒。将该颗粒与120g交联羧甲基纤维素钠 (崩解剂, 商品名 Ac-Di-Sol, FMC International Inc.)、36g富马酸十八酯钠 (润滑剂, JRS Pharma LP) 一起放入20L滚筒式搅拌器 (tumbler mixer) 中混合后, 利用压片机压片, 得到每片总质量为100mg的片剂。然后, 利用片剂包衣机, 以10% OPADRY YELLOW (OPADRY 03F42069 YELLOW, 日本Colorcon株式会社) 水溶液作为包衣液体, 对片剂进行包衣, 得到每片总质量为105mg的包衣片剂。

#### 10mg片

利用20L超级搅拌器将60g结晶 (C) 和192g轻质硅酸酐 (凝胶化防止剂, 商品名 AEROSIL (注册商标) 200、日本AEROSIL株式会社) 混合后, 再加入1200g D-甘露醇 (赋形剂, 东和化成工业株式会社)、720g结晶纤维素 (赋形剂, 商品名 AVICEL PH101, 旭化成工业株式会社)、72g羟丙基纤维素 (粘合剂, 商品名 HPC-L, 日本曹达株式会社), 混合。然后, 添加适量无水乙醇, 得到含有结晶 (C) 的造粒物。利用棚式干燥机 (60℃) 干燥该造粒物后, 利用强力研磨机整粒, 得到颗粒。将该颗粒与120g交联羧甲基纤维素钠 (崩解剂, 商品名 Ac-Di-Sol, FMC International Inc.)、36g富马酸十八酯钠 (润滑剂, JRS Pharma LP) 一起放入20L滚筒式搅拌器混合后, 利用压片机压片,

得到每片总质量为400mg的片剂。然后，利用片剂包衣机，以10% OPADRY YELLOW (OPADRY 03F42069 YELLOW, 日本Colorcon株式会社)水溶液作为包衣液体，对片剂进行包衣，得到每片总质量为411mg的包衣片剂。

#### 100mg片

利用1L超级搅拌器将31.4g结晶(C)和4g轻质硅酸酐(凝胶化防止剂, 商品名AEROSIL(注册商标)200、日本AEROSIL株式会社)混合后,再加入40.1g无水磷酸氢钙(赋形剂, 协和化学工业株式会社)、10g低取代羟丙基纤维素(粘合剂, 商品名L-HPC(LH-21), 信越化学工业株式会社)、3g羟丙基纤维素(粘合剂, 商品名HPC-L, 日本曹达株式会社), 混合。然后, 添加适量的无水乙醇, 得到含有结晶(C)的造粒物。利用棚式干燥机(60℃)干燥该造粒物后, 利用强力研磨机整粒, 得到颗粒。将该颗粒与10g交联羧甲基纤维素钠(崩解剂, 商品名Ac-Di-Sol, FMC International Inc.)、1.5g富马酸十八酯钠(润滑剂, JRS Pharma LP)一起混合后, 利用压片机压片, 得到每片总质量为400mg的片剂。

#### 产业上的可利用性

本发明的4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的盐和其溶剂合物及它们的结晶在物性方面和体内动力学方面具有优异的性质, 作为血管新生抑制剂或c-Kit激酶抑制剂是非常有用的。

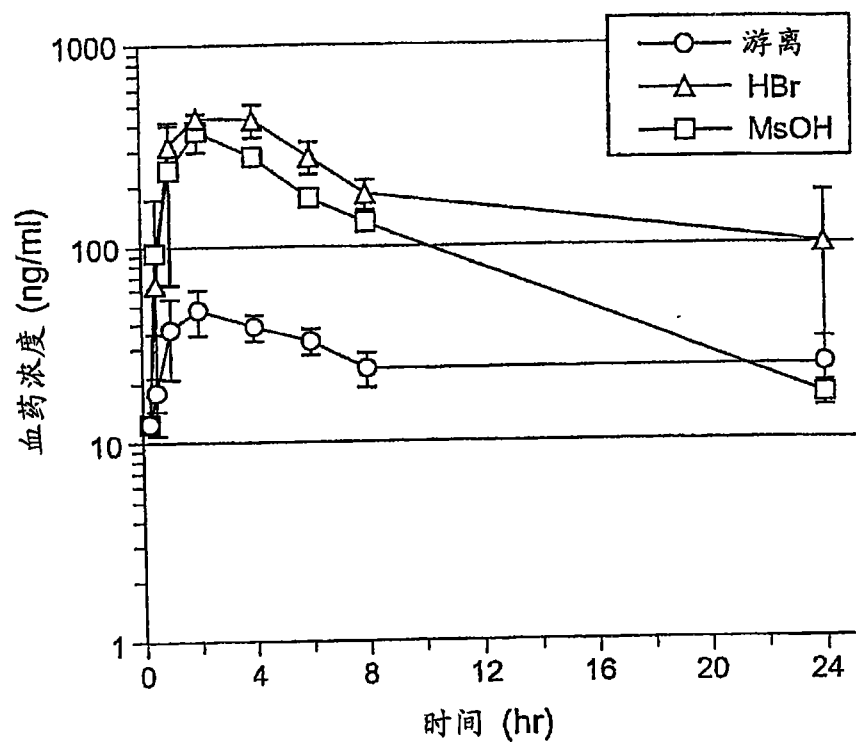


图 1

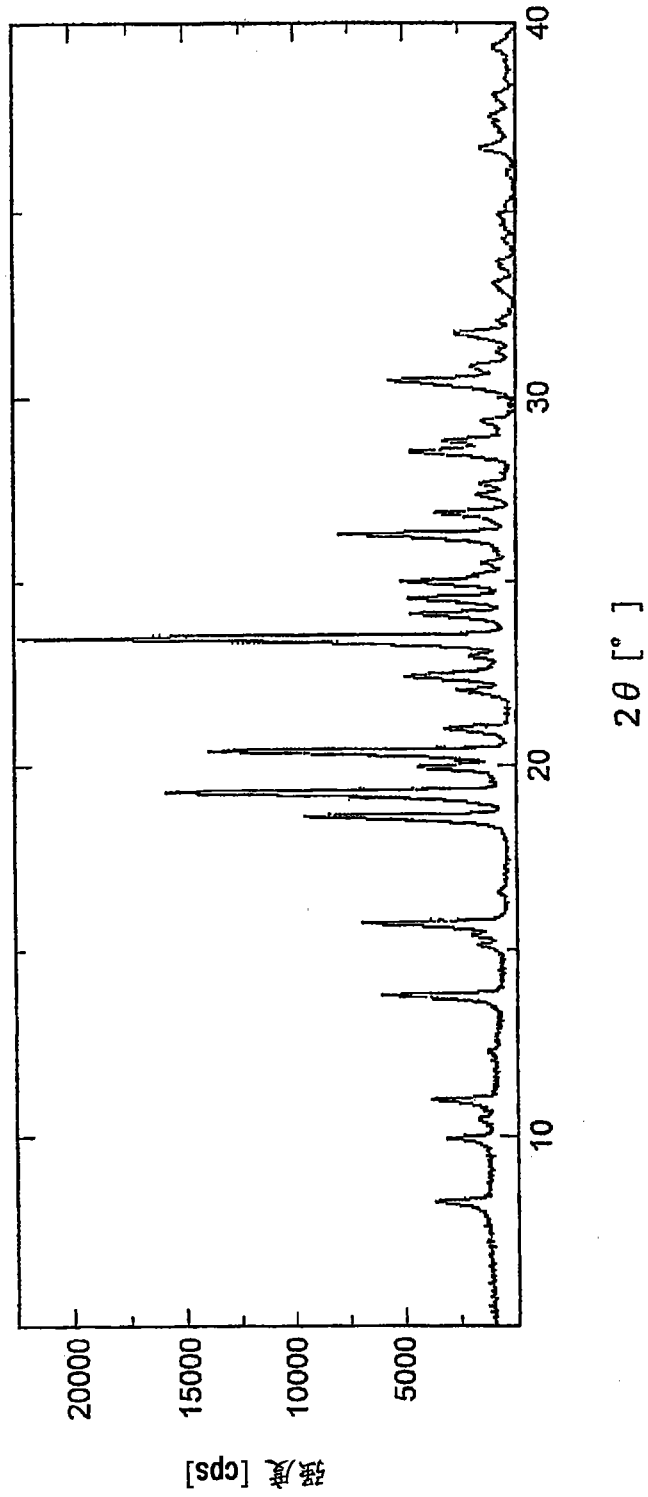
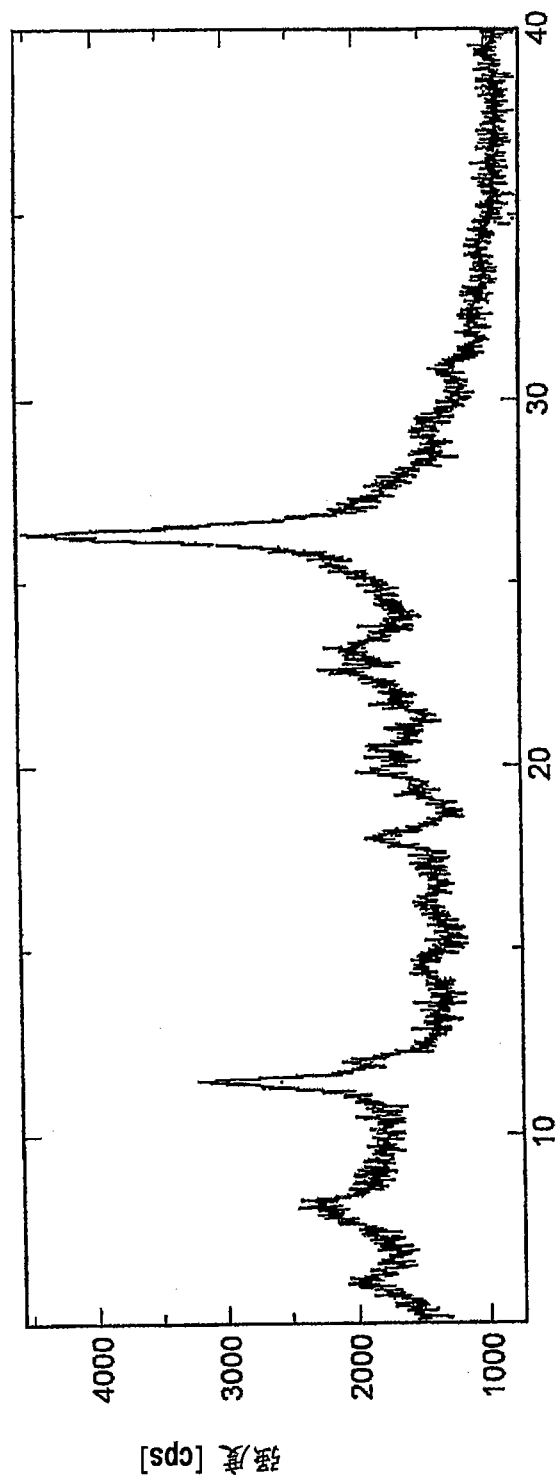
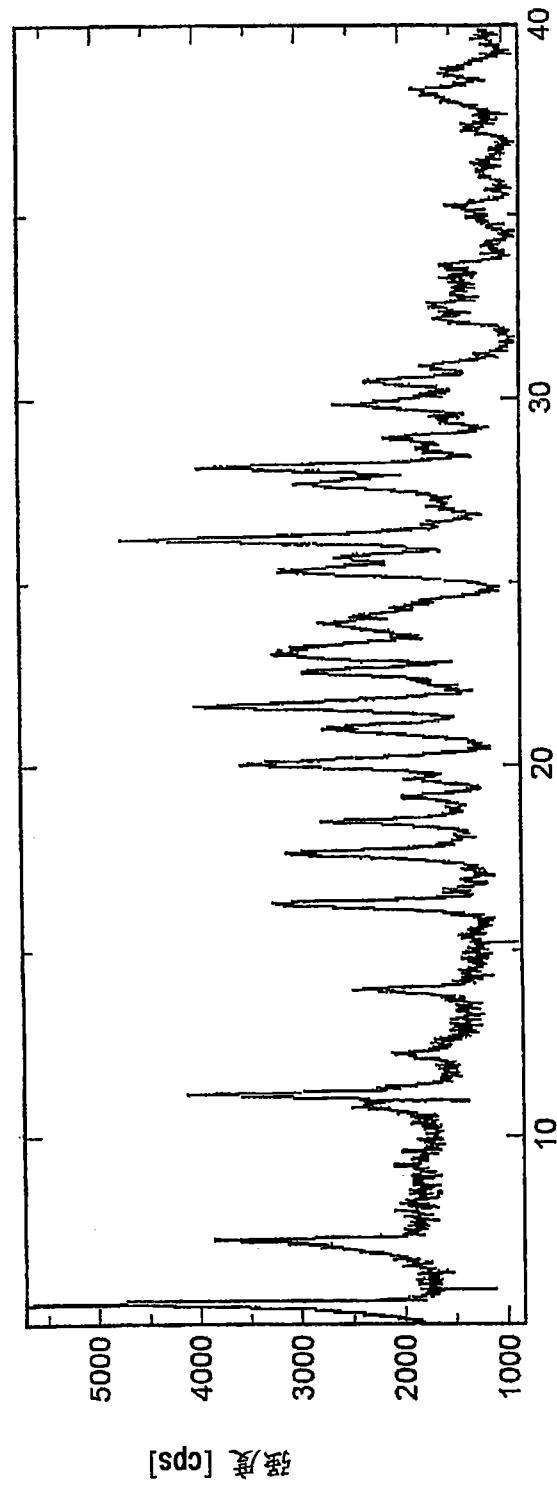


图 2



2θ [°]

图 3



2θ [°]

图 4

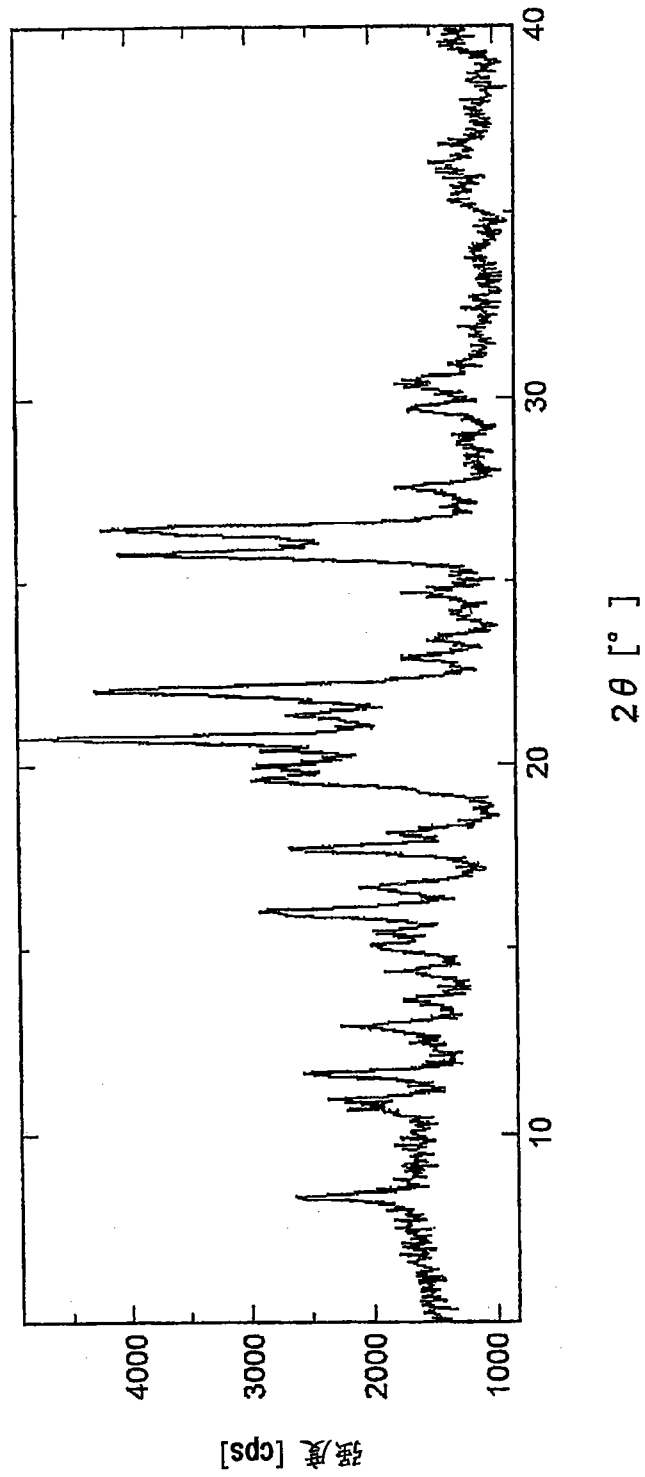


图 5

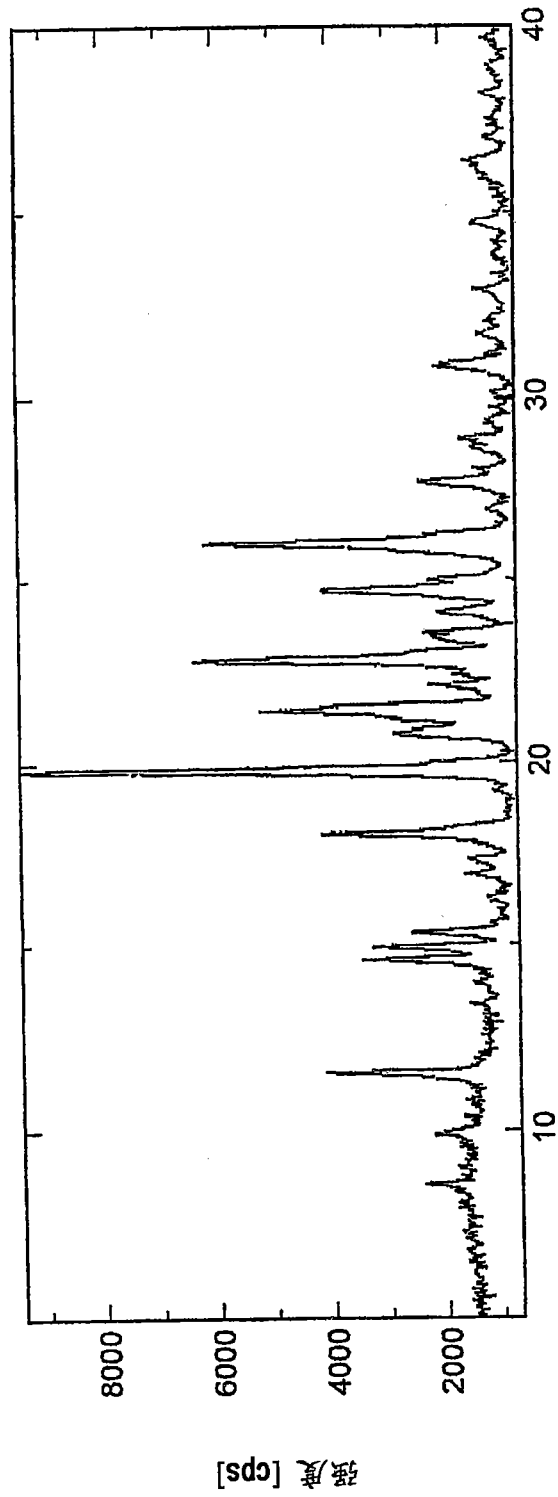
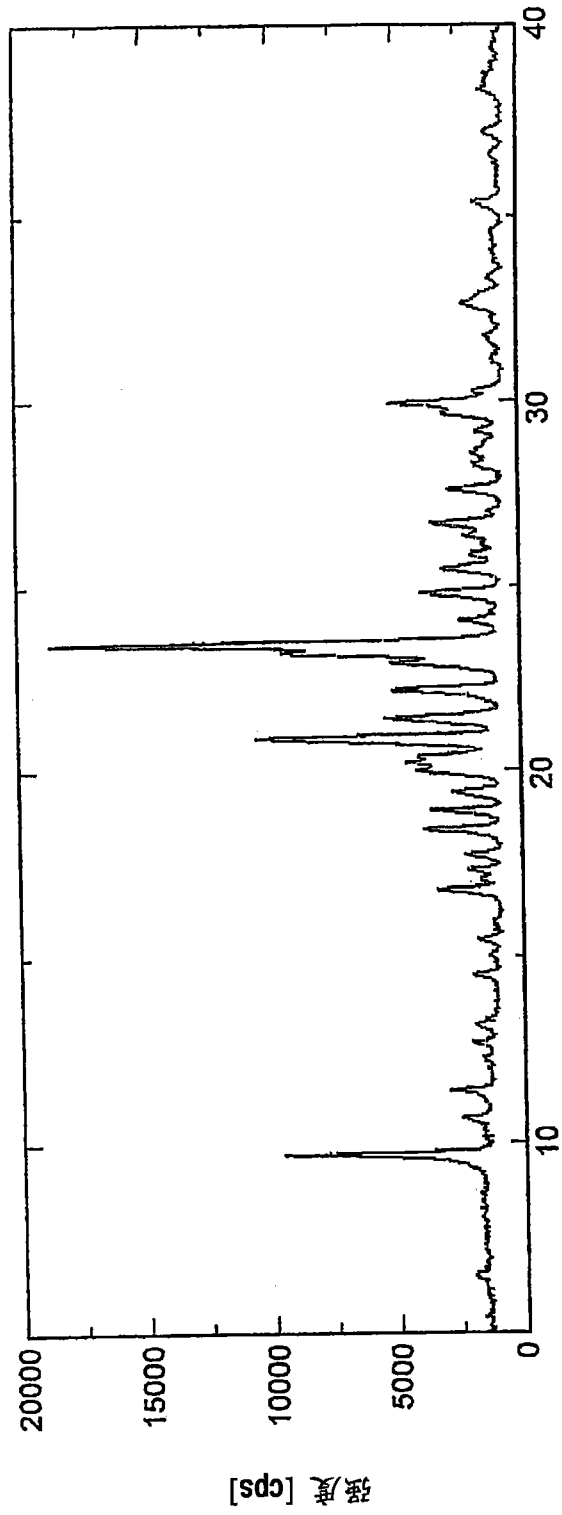
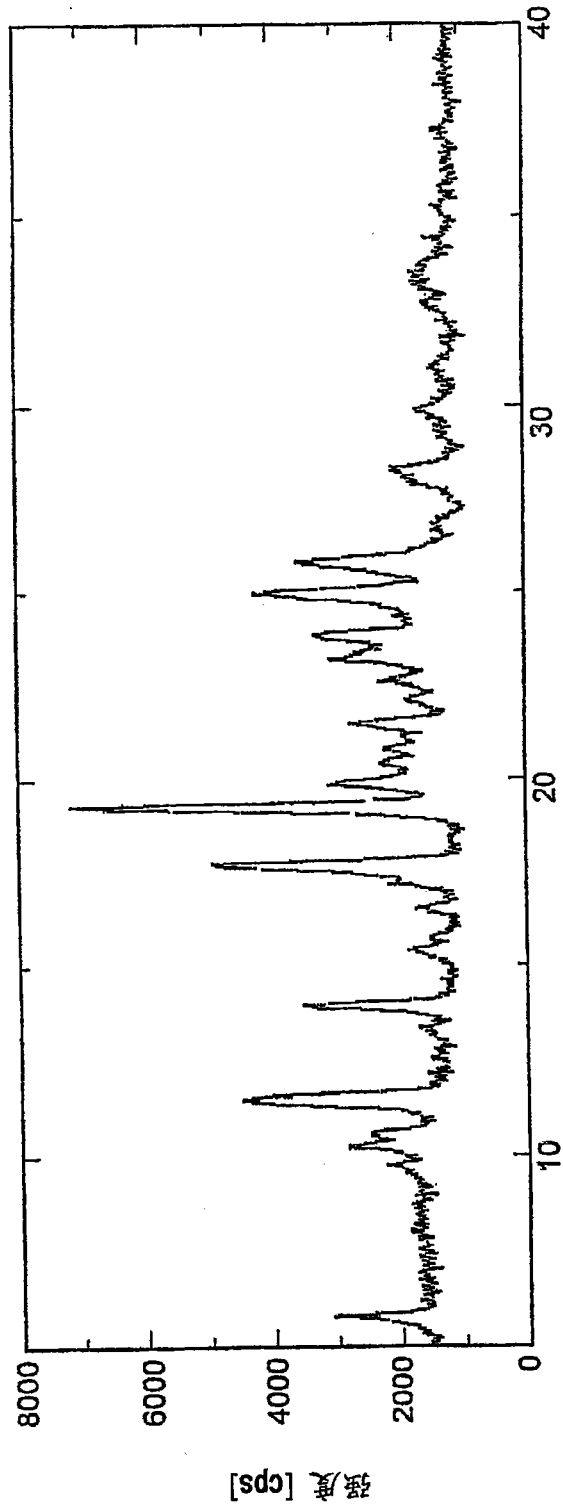


图 6  
2θ [°]

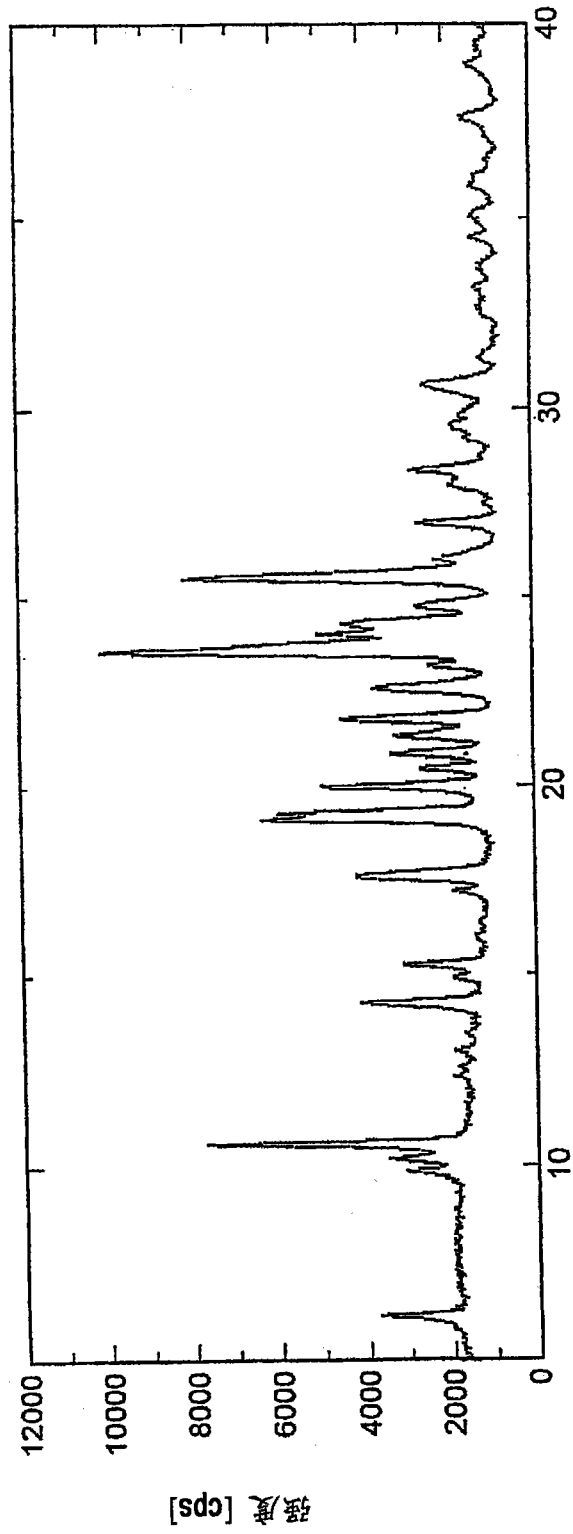


2θ [°]  
图 7



2θ [°]

图 8



2θ [°]

图 9

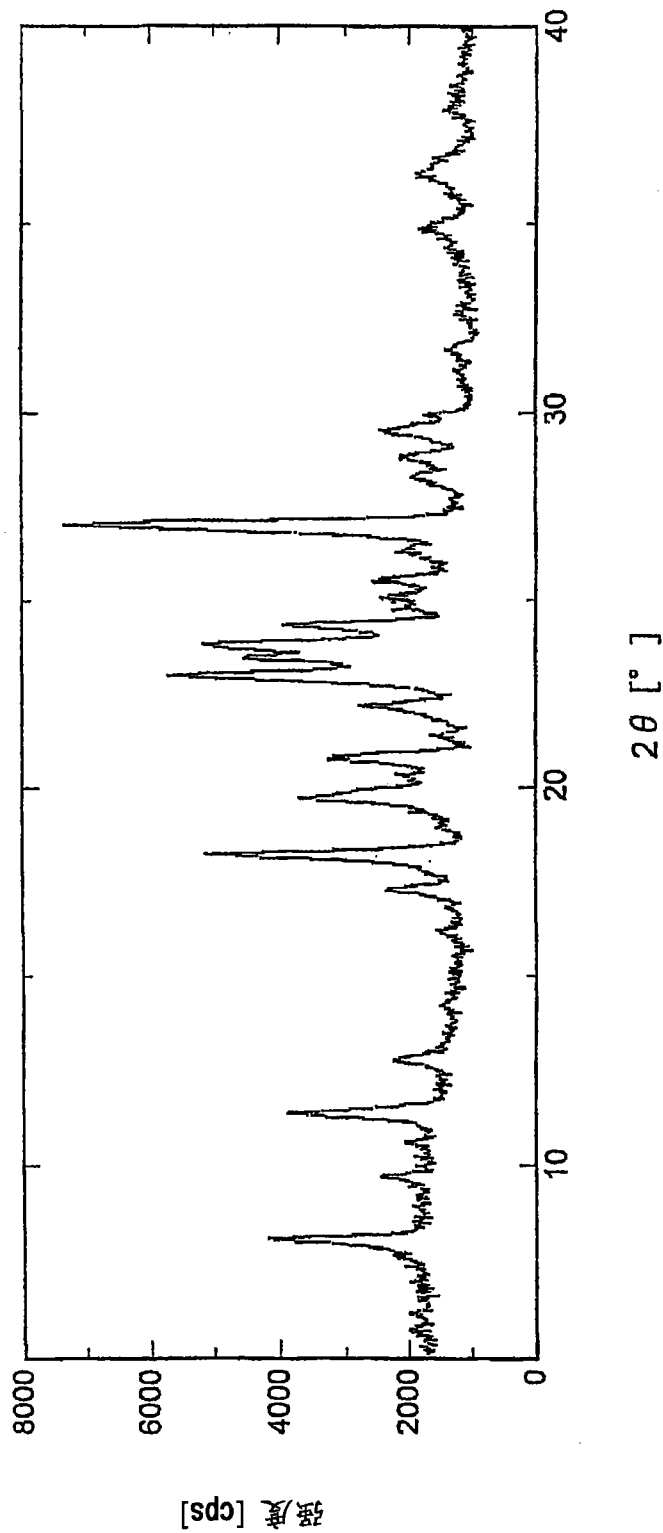
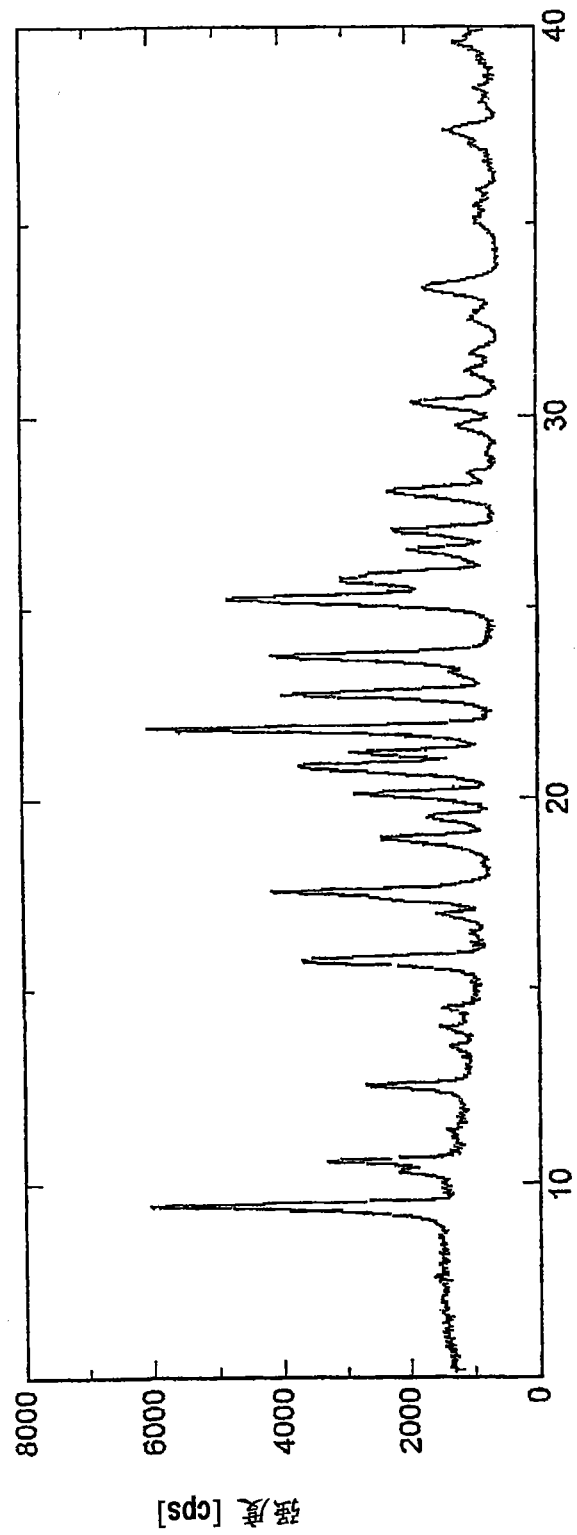


图 10



2θ [°]

图 11

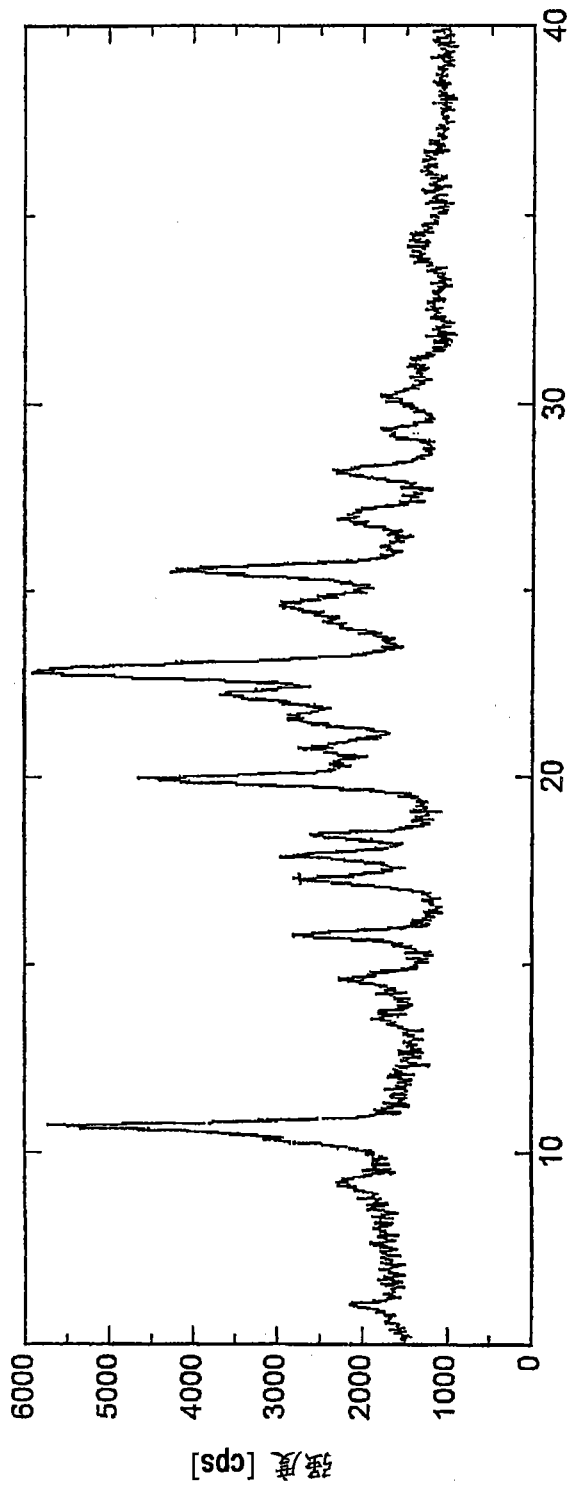


图 12

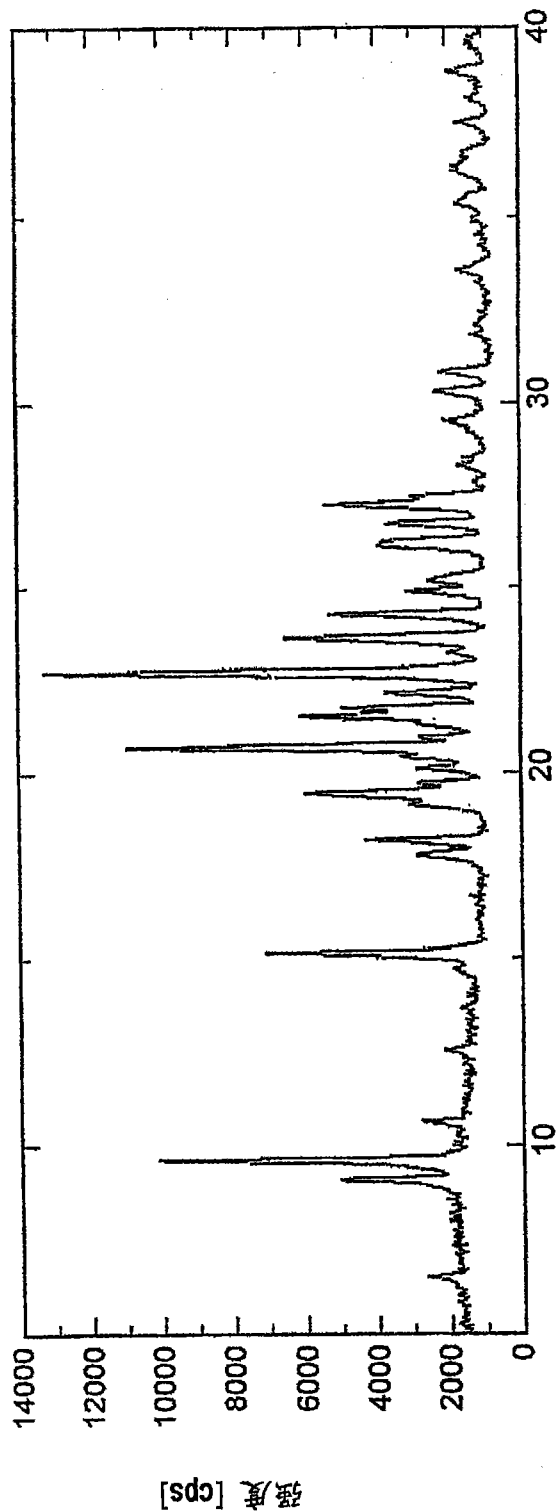


图 13

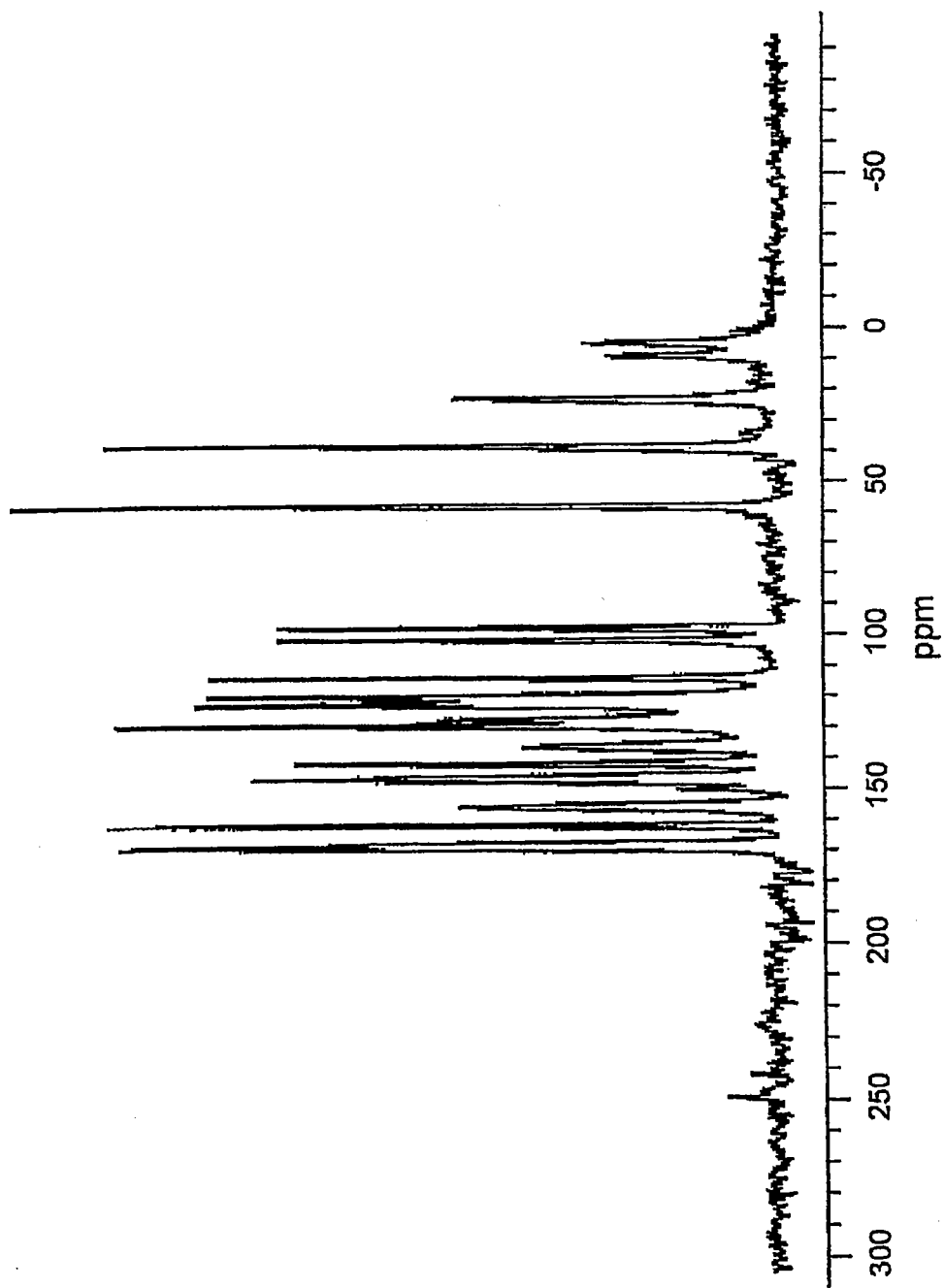


图 14

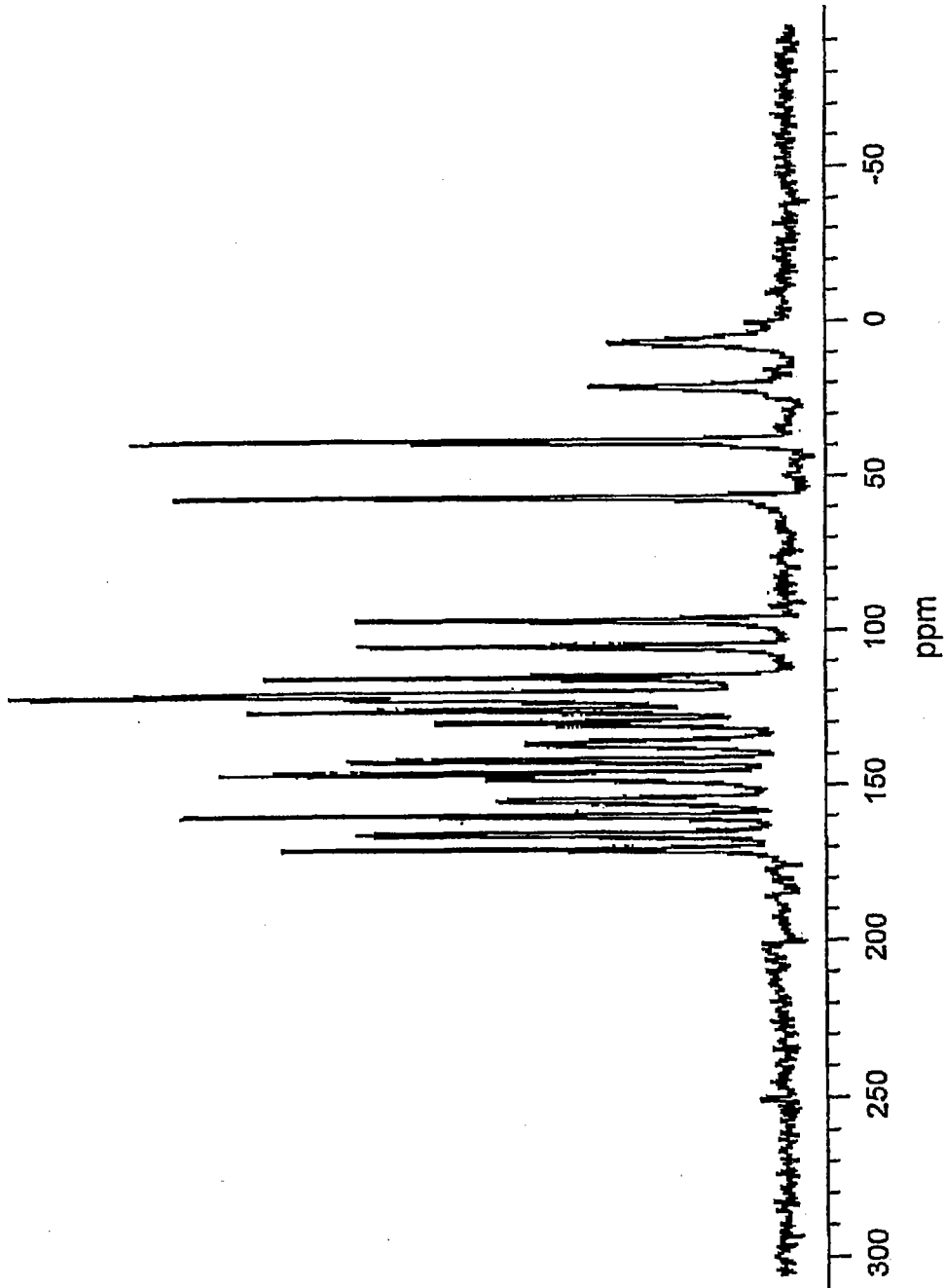


图 15

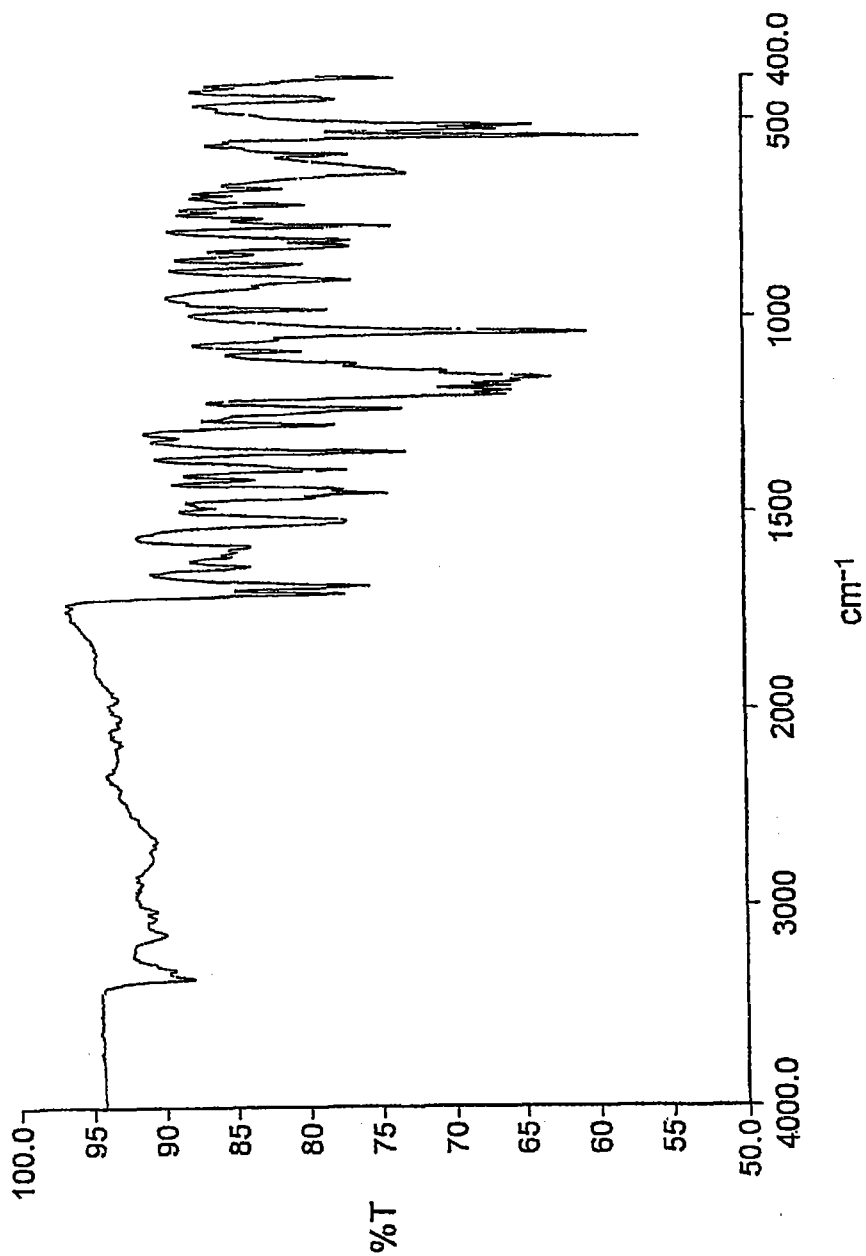


图 16

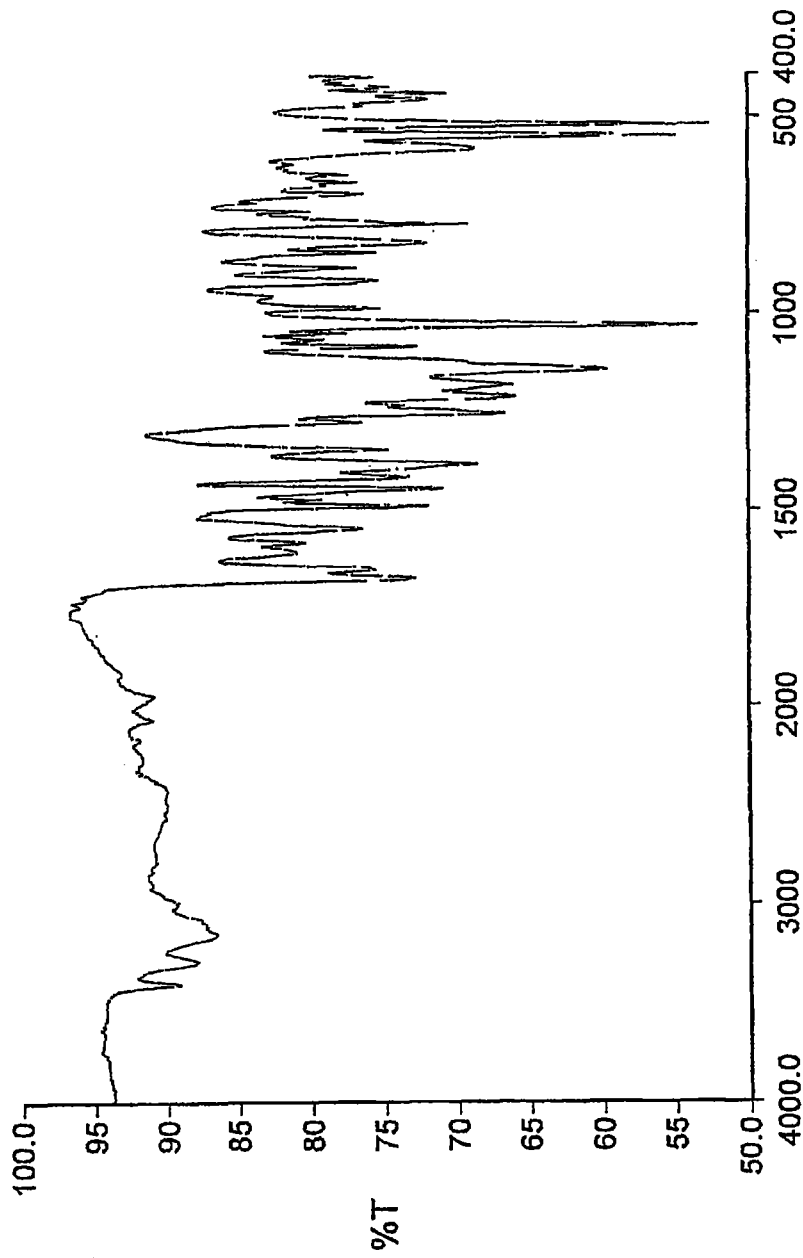


图 17

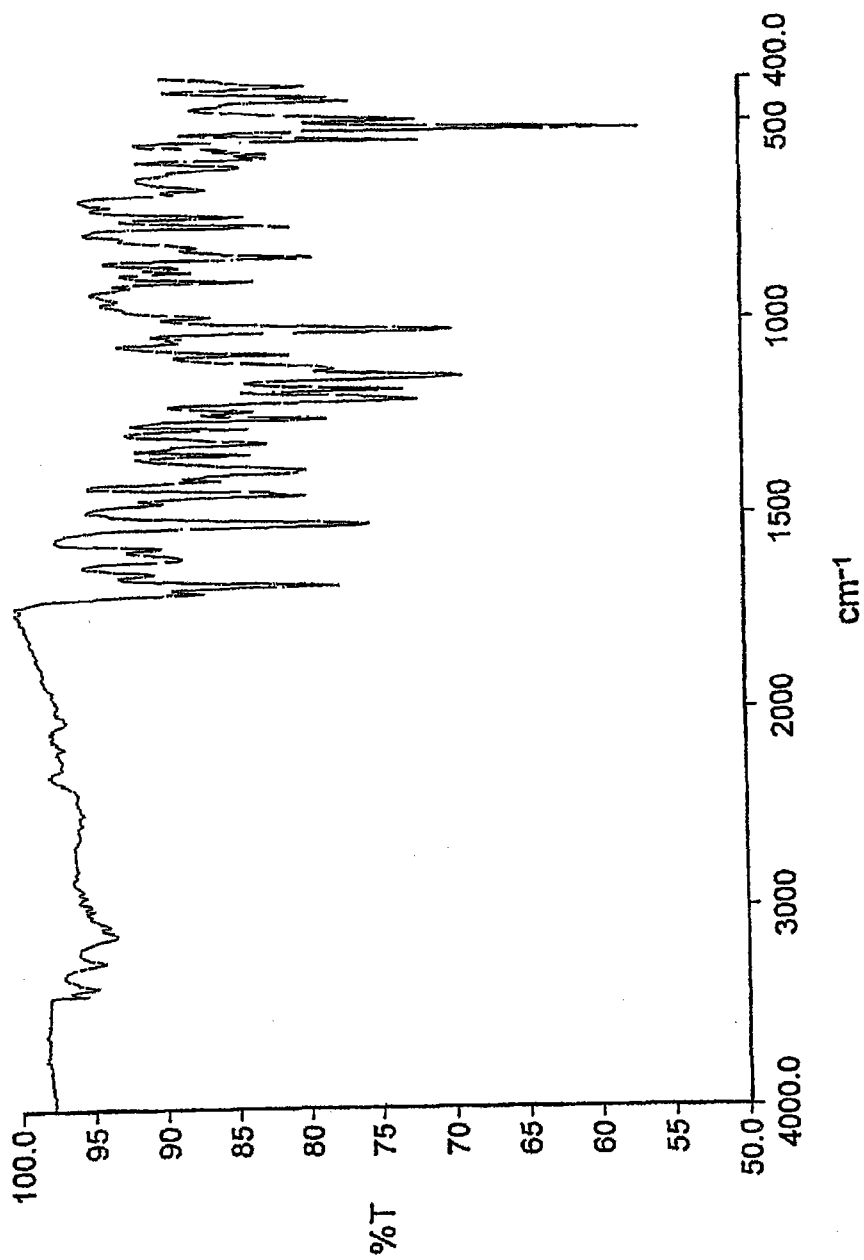


图 18

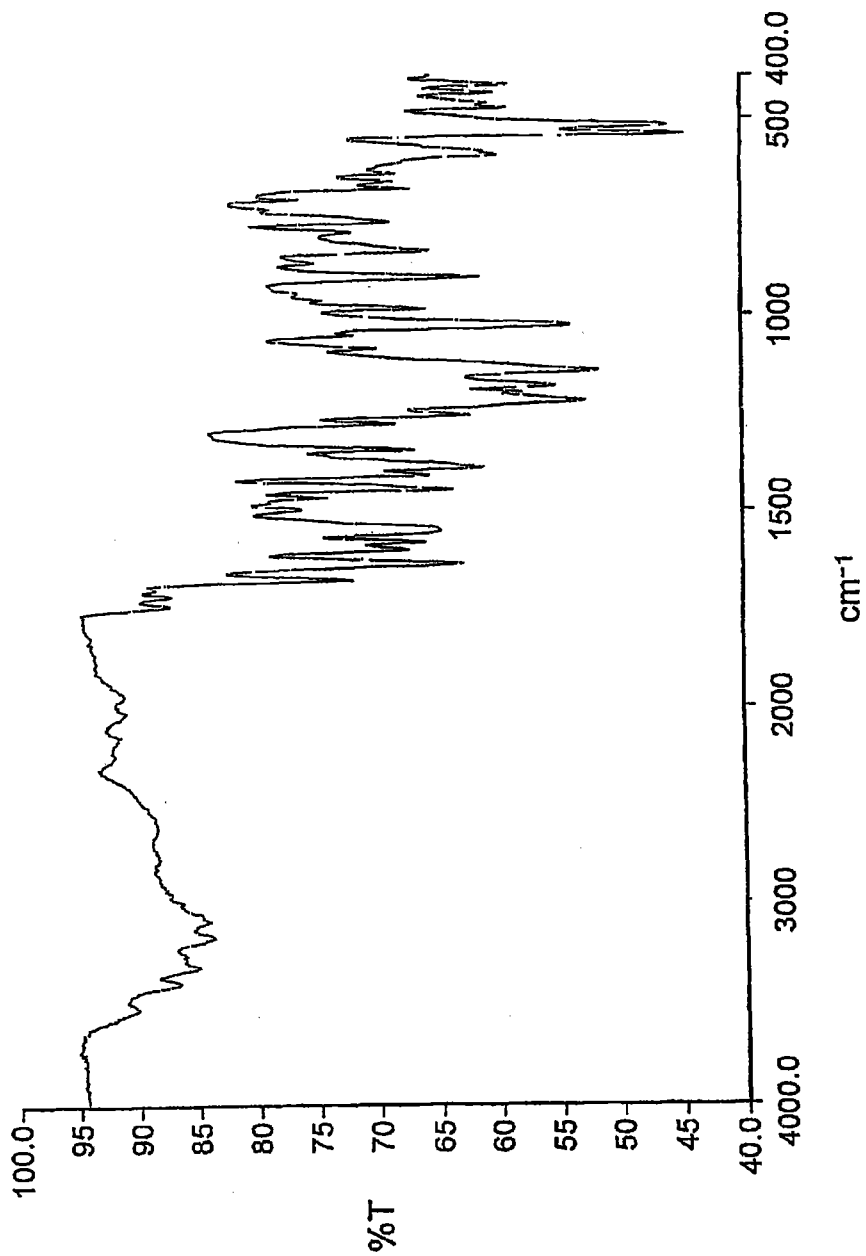


图 19

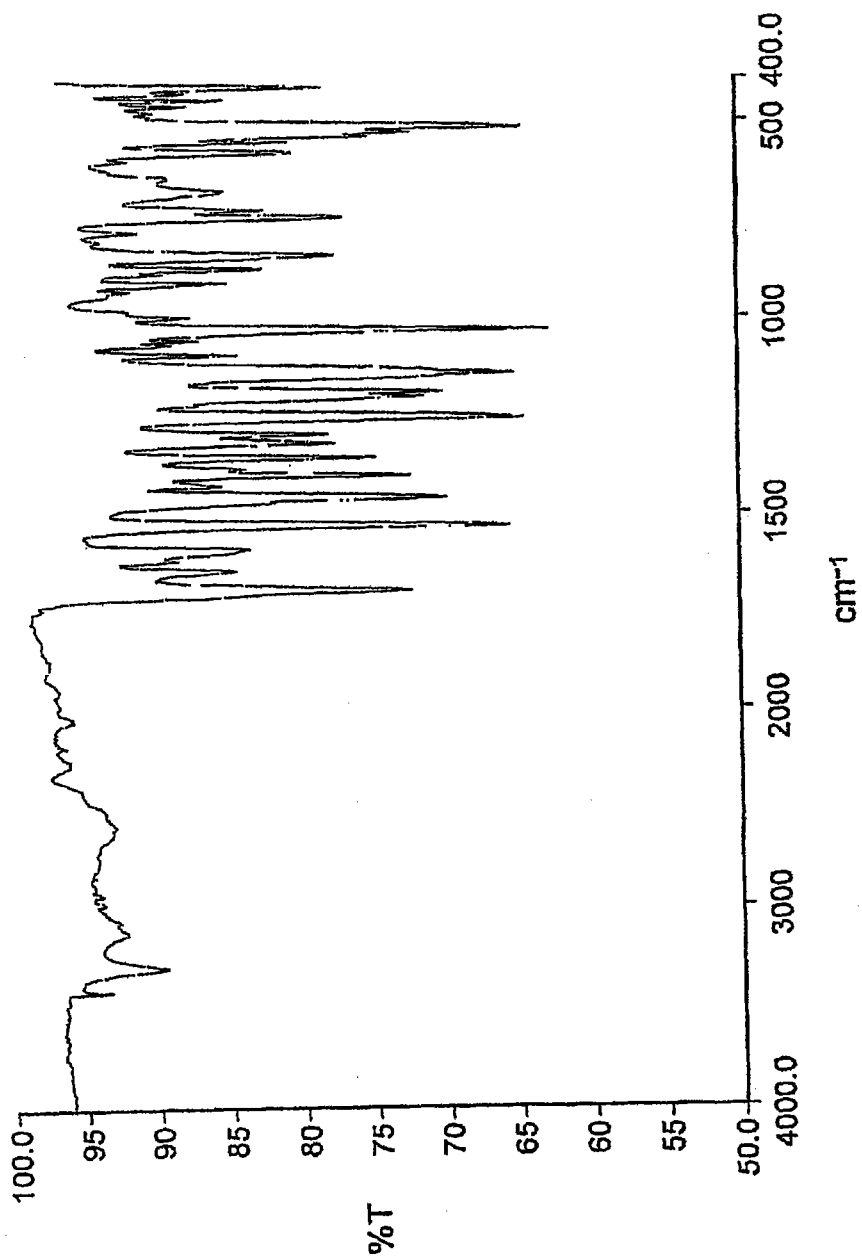


图 20

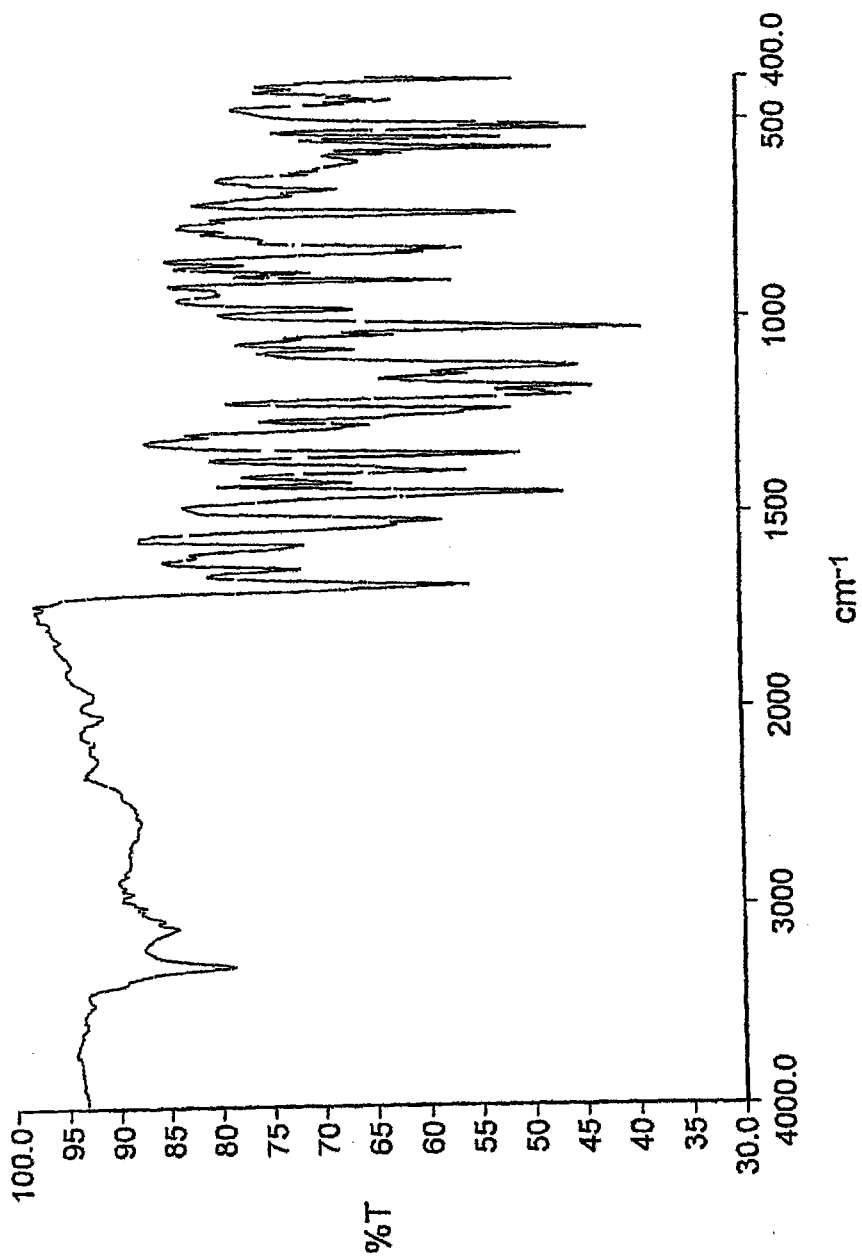


图 21