(12) **PATENT**

(19) NO (11) **325187** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 275/03 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
C07D 275/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20032388	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.11.19 PCT/IB01/02193
(22)	Inng.dag	2003.05.27	(85)	Videreføringsdag	2003.05.27
(24)	Løpedag	2001.11.19	(30)	Prioritet	2000.11.28, US, 253513
(41)	Alm.tilgj	2003.07.18			
(45)	Meddelt	2008.02.11			

(73) Innehaver Pfizer Products Inc, Eastern Point Road, CT06340 GROTON, US
(72) Oppfinner Thomas G Gant, c/o Pfizer Goobal Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, US
Glenn Robert Williams, c/o Pfizer Goobal Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, US
(74) Fullmektig Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO

(54) Benevnelse **Hydrobromidsalt og hemisuksinatsalt av et isotiazol-4-karboksamid samt anvendelse og fremstilling derav, og farmasøytisk preparat**

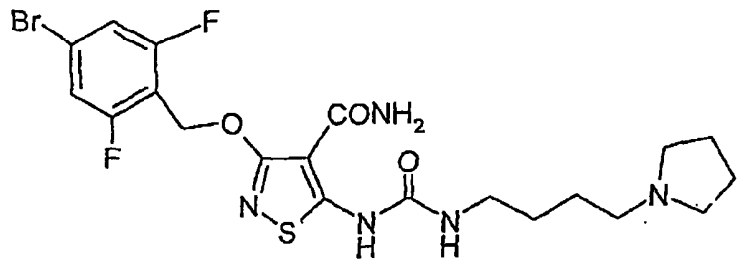
(56) Anførte publikasjoner WO A 99 62890

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen angår hydroklorid-, hydrobromid-, hemicitrat-, acetat-, ptosylat-, L-tartrat-, hemisuksinat- og mesylatsaltformer av 3-(4-brom-2,6-difluor- benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid med formel 1. Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater inneholdende hydroklorid-, hydrobromid-, hemicitrat-, acetat-, p-tosylat-, L-tartrat-, hemisuksinat- og mesylatsaltene av formel 1. Oppfinnelsen angår videre fremgangsmåter for behandling av hyperproliferative sykdommer, så som kreftsykdommer, hos pattedyr, spesielt mennesker, ved administrering av ovennevnte salter, samt fremgangsmåter for fremstilling av krystallformene av ovennevnte salter.

Foreliggende oppfinnelse vedrører hydrobromidsalt og hemisuksinatsalt av et isotiazol-4-karboksamid samt anvendelse og fremstilling derav, og farmasøytisk preparat.

Denne oppfinnelse angår saltformer av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid med formelen:



Formel I.

Formel I i sin frie baseform er beskrevet i samtidig verserende US-patentsøknad nr. 09/316 837, inngitt 21. mai 1999. Den frie base ifølge formel I er anvendelig ved behandling av hyperproliferative sykdommer, så som kreftsykdommer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig hydrobromidsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

Det er videre beskrevet hemicitratsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

Oppfinnelsen vedrører også acetatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

Det er også beskrevet p-Tosylatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

Oppfinnelsen vedrører videre L-tartratsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

Det er også beskrevet hemisuksinatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid, som er form A samt hemisuksinatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid, som er form B.

Foreliggende oppfinnelse angår videre anvendelse av en forbindelse ifølge kravene 1, 3, 5, 7, 9, 11 eller 13 for fremstilling av et medikament for behandling av hyperproliferativ forstyrrelse hos et pattedyr.

Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparat, kjennetegnet ved at det omfatter en mengde av en forbindelse i henhold til kravene 1, 3, 5, 7, 9, 11 eller 13 som er effektiv til å behandle en hyperproliferativ forstyrrelse hos et pattedyr, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Saltene ifølge foreliggende oppfinnelse er følgelig anvendelige ved behandling av hyperproliferative sykdommer, så som kreftsykdommer, hos pattedyr, spesielt mennesker.

Det er videre beskrevet fremgangsmåte for fremstilling av et hydrobromidsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid, kjennetegnet ved at den omfatter omsetting av hydrobromid med 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

Oppfinnelsene omfatter også fremgangsmåte for fremstilling av et hemicitratsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid, kjennetegnet ved at den omfatter omsetting av citronsyre med 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

Det vises nå til tegningene.

Fig. 1 er et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid-hydrokloridet som ble fremstilt og isolert i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som illustrert i eksempel 2.

Fig. 2 er et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid-hydrobromidet som ble fremstilt og isolert i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som illustrert i eksempel 3.

Fig. 3 er et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid-hemicitratet som ble fremstilt og isolert i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som illustrert i eksempel 4.

Fig. 4 er et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid-acetatet som ble fremstilt og isolert i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som illustrert i eksempel 5.

Fig. 5 er et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid-p-tosylatet som ble fremstilt og isolert i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som illustrert i eksempel 6.

Fig. 6 er et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid-L-tartratet som ble fremstilt og isolert i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som illustrert i eksempel 7.

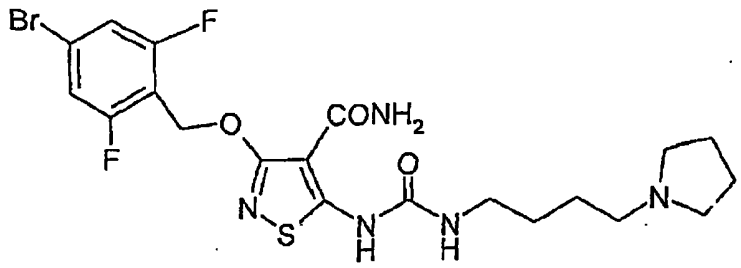
Fig. 7 er et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid-hemisuksinatet, identifisert som form A-hemisuksinat, som ble fremstilt og isolert i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som illustrert i eksempel 8.

Fig. 8 er et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid-hemisuksinatet, identifisert som form B, som ble fremstilt og isolert i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som illustrert i eksempel 9.

Fig. 9 er et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid-mesylatet som ble fremstilt og isolert i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som illustrert i eksempel 10.

I røntgenpulverdiffraksjonsspektraene vist på fig. 1-9 viser den horisontale akse diffraksjonsvinkelen 2-theta-grader, og den vertikale akse viser intensiteten av diffraksjon i Cps.

Foreliggende oppfinnelse angår hydroklorid-, hydrobromid-, hemicitrat-, acetat-, p-tosylat-, L-tartrat-, hemisuksinat-saltformene av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid med følgende formel:



Formel I.

Fremgangsmåtene angitt ovenfor foregår i nærvær av et egnet organisk løsningsmiddel.

Hydroklorid-, hydrobromid-, hemicitrat-, acetat-, p-tosylat-, L-tartrat-, hemisuksinat-saltene av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid er blitt karakterisert ved røntgenpulverdiffraktometri.

Hydroklorid-, hydrobromid-, hemicitrat-, acetat-, p-tosylat-, L-tartrat-, hemisuksinat- (formene A og B) krystallene av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid tilveiebringer pulverrøntgendiffraksjonsspektra som i det vesentlige er de samme som pulverrøntgendiffraksjonsspektraene vist på henholdsvis fig. 1-9. Det er imidlertid kjent at et pulverrøntgendiffraksjonsspektrum kan fås med en målefeil, avhengig av målebetingelsene. Spesielt er det generelt kjent at intensitetene i et pulverrøntgendiffraksjonsspektrum kan variere avhengig av målebetingelsene. Det må derfor være klart at saltene ifølge foreliggende oppfinnelse ikke er begrenset til krystallene som gir røntgenpulverdiffraksjons-spektrum fullstendig identisk med røntgenpulverdiffraksjonsspektraene vist på fig. 1-8, og at alle krystaller som gir røntgenpulverdiffraksjonsspektra som i det vesentlige er de samme som de forannevnte røntgenpulverdiffraksjonsspektra, er innenfor foreliggende oppfinnelses ramme. Fagfolk på området røntgenpulverdiffraktometri kan lett bedømme den hovedsakelige identitet av røntgenpulverdiffraksjons-spektra.

En diffraksjonsvinkel-målefeil for en vanlig røntgenpulverdiffraktometri er generelt ca. 5% eller mindre, og en slik grad av målefeil bør tas med i beregningen når der gjelder diffraksjonsvinkler. Videre bør det være klart at intensiteter kan variere avhengig av forsøksbetingelsene.

Hydrokloridsaltformen av forbindelsen med formel I er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler på ca. 2-theta, [% relativ intensitet]: 8,623 [90,7], 12,121 [38,9], 17,298 [95,2], 23,397 [44,7], 23,944 [51,7], 24,119 [62,7], 24,873 [55,7], 25,948 [100] og 28,821 [39,6]. Hydrokloridsaltformen ifølge foreliggende oppfinnelse gir et røntgen-pulver-diffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgen-diffraksjonsspektret vist på fig. 1.

De karakteristiske 2-theta (2θ)-verdier og relativ intensitet (RI) i prosent for diffraksjonsspektret for hydrokloridsaltformen av forbindelsen ifølge formel I er vist i tabell 1.

2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)
6,225	10,5	17,298	95,2	23,397	44,7	28,821	39,6	33,407	10,4
8,623	90,7	17,868	17,6	23,944	51,7	29,438	19,0	33,778	15,3
12,121	38,9	18,712	17,1	24,119	62,7	30,543	15,3	34,920	10,5
12,522	16,8	18,880	14,2	24,873	55,7	31,144	8,7	35,273	9,4
12,873	6,0	19,549	13,8	25,948	100,0	31,757	8,7	36,321	13,6
14,206	4,7	20,552	8,5	27,216	12,6	32,348	14,6	38,409	15,5
15,951	5,1	21,896	22,2	28,146	6,0	32,640	11,4	39,500	9,9
16,736	12,4								

Tabell 1

Hydrobromidsaltformen av forbindelsen med formel I er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler på ca. 2-theta, [% relativ intensitet]: 8,687 [100,0], 12,264 [35,9], 17,374 [42.3], 23,711 [24,0], 24,335 [20,7] og 25,769 [34,3]. Hydrobromidsaltformen ifølge foreliggende oppfinnelse gir et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgendiffraksjonsspektret vist på fig. 2.

De karakteristiske 2-theta (2θ)-verdier og den relative intensitet (%) for diffraksjonsspektret for hydrobromidsdaltformen av forbindelsen ifølge formel I er vist nedenfor i tabell 2.

2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)
3,156	2,5	17,374	42,3	23,188	5,6	28,528	6,1	33,256	3,7
4,615	2,4	17,767	5,6	23,711	24,0	28,916	9,4	33,897	7,9
6,331	9,3	18,185	3,2	24,335	20,7	29,418	7,7	34,628	2,8
8,687	100,0	18,913	16,6	25,435	9,1	30,266	4,6	34,999	3,3
12,264	35,9	19,528	9,5	25,769	34,3	31,561	3,9	35,432	6,1
12,890	2,2	20,286	2,5	26,940	4,1	32,082	3,4	36,006	4,3
13,445	1,4	20,581	2,9	27,345	7,0	32,638	5,3	37,361	3,4
14,140	3,4	21,874	13,6	28,160	5,7	32,925	4,4	38,224	4,8
16,083	4,0								

Tabell 2

Hemicitratsaltformen av forbindelsen med formel I er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler på ca. 2-theta, [% relativ intensitet]: 4,306 [79,9], 16,317 [100,0], 20,988 [32,7], 21,476 [30,9], 22,643 [48,7], 23,384 [76,9], 24,891 [76,0], 27,573 [47,9] og 27,840 [32,3]. Hemicitratsaltformen ifølge foreliggende oppfinnelse gir et røntgenpulver-diffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgendiffraksjons-spektret vist på fig. 3.

De karakteristiske 2-theta (2θ)-verdier og den relative intensitet (%) for diffraksjonsspektret for hemicitratsaltformen av forbindelsen med formel I er vist nedenfor i tabell 3.

2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)
3,201	14,3	13,766	12,4	18,693	15,8	24,217	28,8	29,630	17,4
4,306	79,9	14,086	7,0	19,344	23,4	24,891	76,0	31,251	14,6
6,429	7,0	14,710	9,5	20,394	16,4	25,320	20,4	31,848	14,2
8,620	6,0	15,297	16,0	20,988	32,7	25,948	28,0	32,235	11,8
9,589	5,6	16,317	100,0	21,476	30,9	26,370	25,7	34,147	11,0
10,583	6,8	17,309	14,4	21,994	27,3	27.573	47,9	35,878	16,2
11,449	20,9	17,572	16,5	22,643	48,7	27,840	32,3	37,337	12,3
12,300	8,7	18,258	13,7	23,384	76,9	28,609	19,6		

Tabell 3

Acetatsaltformen av forbindelsen ifølge formel I er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler på ca. 2-theta, [% relativ intensitet]: 6,096 [21,7], 12,183 [21,4], 17,451 [33,3], 18,288 [100,0], 22,441 [57,7], 23,086 [19,9] og 24,439 [20,7]. Acetatsaltformen ifølge foreliggende oppfinnelse gir et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgendiffraksjonsspektret vist på fig. 4.

De karakteristiske 2-theta (2θ)-verdier og den relative intensitet (%) for diffraksjonsspektret for acetatsaltformen av forbindelsen med formel I er vist nedenfor i tabell 4.

2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)
6,096	21,7	16,793	4,5	21,346	8,9	27,930	5,8	32,271	4,1
8,625	2,8	17,121	12,8	22,441	57,7	28,820	10,0	33,127	5,1
11,840	2,9	17,451	33,3	23,086	19,9	29,648	6,1	35,030	3,4
12,183	21,4	17,920	8,7	24,038	7,5	30,634	3,3	36,445	3,2
14,836	4,2	18,288	100,0	24,439	20,7	31,112	3,2	37,830	3,0
15,264	9,2	20,088	3,6	24,760	11,3	31,951	2,9	39,478	2,5
15,824	5,0	20,458	11,3	25,861	5,0				

Tabell 4

p-Tosylat-saltformen av forbindelsen ifølge formel I er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler på ca. 2-theta, [% relativ intensitet]: 20,446 [100,0], 20,760 [74,0], 22,092 [81,7], 22,371 [70,8], 23,190 [65,2] og 26,239 [61,5]. p-Tosylat-saltformen ifølge foreliggende oppfinnelse gir et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgendiffraksjonsspektret vist på fig. 5.

De karakteristiske 2-theta (2θ)-verdier og den relative intensitet (%) for diffraksjonsspektret for p-tosylat-saltformen av forbindelsen med formel I er vist nedenfor i tabell 5.

2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)
6,817	50,3	13,373	53,9	18,174	21,3	23,190	65,2	28,167	34,5
7,515	28,0	14,337	18,3	18,976	40,4	24,110	30,5	29,672	19,6

7,822	22,3	15,001	22,2	19,739	36,7	25,471	40,2	31,038	19,3
11,157	15,0	15,601	21.4	20,446	100,0	25,932	50,4	31.586	21,2
12,205	24,5	16,297	14,0	20,760	74,0	26,239	61,5	35,357	19,6
12,800	30,0	16,943	32,0	22,092	81,7	27,355	48,8	36,800	16,4
13,047	43,6	17,362	23,5	22,371	70,8	27,833	39,0		

Tabell 5

L-tartrat-saltformen av forbindelsen ifølge formel I er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler på ca. 2-theta, [% relativ intensitet]: 4,061 [82,9], 20,821 [85,6], 21,634 [100,0], 22,179 [94,0] og 25,858 [95,1]. L-tartrat-saltformen ifølge foreliggende oppfinnelse gir et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgendiffraksjonsspektret vist på fig. 6.

De karakteristiske 2-theta (2θ)-verdier og den relative intensitet (%) for diffraksjonsspektret for L-tartratsaltformen av forbindelsen med formel I er vist nedenfor i tabell 6.

2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)
4,061	82,9	14,631	27,2	20,010	53,0	24,788	53,8	32,465	36,1
6,678	11,8	15,428	22,7	20,334	58,7	25,081	60,9	33,442	33,7
8,057	29,4	16,143	31,2	20,821	85,6	25,858	95,1	34,090	34,6
9,383	8,7	16,853	65,3	21,634	100,0	26,803	59,6	34,642	26,8
10,647	8,3	17,338	56,2	22,179	94,0	28,386	34.3	35,635	33,7
11,711	60,2	18,400	97,0	22,730	73,8	29,067	34,1	36,073	28,5
12,075	27,4	18,639	98,2	23,477	77,1	29,844	30,5	36,771	24,5
12,868	33,8	18,994	52,4	24,257	67,8	31,309	39,4	38,080	22,6
13,320	22,7	19,722	42,9						

Tabell 6

Anhydrid-hemisuksinatkrystallene av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ble funnet å ha

hygroskopiske egenskaper ved fuktighetsbetingelser på 90%. To krystallformer av hemisuksinatkrystaller av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ble identifisert. Hemisuksinat-krystallform A av forbindelsen med formel I ble funnet å ha en 0,6 vekt% hygroskopisitet ved 30°C og 90% RH. Hemisuksinat-krystallform B av forbindelsen med formel I ble funnet å ha en 1,5 vekt% hygroskopisitet ved 30°C og 90% RH. Hemisuksinatform B omdannes til hemisuksinatform A i etanol under tilbakeløp innen mindre enn 24 timer. Hemisuksinat-saltformer A og B ifølge foreliggende oppfinnelse gir røntgenpulverdiffraksjonsspektra som i det vesentlige er de samme som røntgendiffraksjonsspektraene vist på henholdsvis fig. 7 og 8.

Hemisuksinat-saltformen A av forbindelsen med formel I er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinksler på ca. 2-theta, [% relativ intensitet]: 4,634 [100,0], 16,735 [67,2], 22,179 [60,8] og 25,002 [70,3].

Hemisuksinat-saltformen B av forbindelsen med formel I er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinksler på ca. 2-theta, [% relativ intensitet]: 6,714 [31,0], 15,272 [100,0], 19,197 [59,3], 19,457 [50,0], 24,487 [99,0] og 24,802 [79,1].

De karakteristiske 2-theta (2θ)-verdier og den relative intensitet (%) for diffraksjonsspektrene for hemisuksinat-saltformene A og B av forbindelsen med formel I er vist nedenfor i henholdsvis tabeller 7 og 8.

2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)
4,634	100,0	13,683	13,8	17,760	20,6	22,866	38,7	27,609	23,7
6,149	15,5	14,440	13,5	18,679	18,4	23,255	39,5	30,106	14,3
9,843	6,2	14,896	21,9	19,421	30,2	24,079	44,6	30,797	13,7
11,392	11,3	15,996	14,4	20,586	29,2	25,002	70,3	37,769	11,4
11,937	19,2	16,735	67,2	22,179	60,8	26,549	26,8		

Tabell 7

2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)
6,714	31,0	15,272	100,0	19,197	59,3	24,487	99,0	29,732	14,1
8,666	7,3	15,813	19,8	19,457	50,0	24,802	79,1	30,796	17,5
11,092	8,6	16,551	17,5	20,597	17,2	25,640	15,9	33,484	9,4
11,696	21,9	16,875	26,4	21,160	28,8	26,641	20,1	34,594	11,4
12,008	15,9	17,365	12,6	21,648	21,7	27,090	15,1	37,212	15,5
12,630	7,3	17,986	8,6	22,988	15,0	27,843	21,5	37,905	8,9
13,466	17,2	18,710	26,4	23,568	18,6	28,552	19,7	39,023	8,9
13,774	13,9								

Tabell 8

Mesylatsaltformen av forbindelsen ifølge formel I er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler på ca. 2-theta, [% relativ intensitet]: 4,417 [99,3], 17,288 [45,5], 20,828 [39,6], 21,677 [43,5], 22,148 [68,3], 25,427 [100,0] og 27,006 [37,5]. Mesylatsaltformen gir et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgendiffraksjonsspektret vist på fig. 9.

De karakteristiske 2-theta (2θ)-verdier og den relative intensitet (%) for diffraksjonsspektret for mesylatsaltformen av forbindelsen med formel I er vist nedenfor i tabell 9.

2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)	2θ	RI(%)
4,417	99,3	15,619	9,1	21,677	43,5	27,006	37,5	32,337	9,0
8,806	7,2	17,288	45,5	22,148	68,3	28,757	8,8	32,940	7,8
11,664	7,0	17,654	17,2	23,231	14,1	29,564	6,7	33,796	11,8
12,267	18,7	17,993	15,9	23,966	28,8	30,560	6,2	34,550	8,7
12,610	8,3	18,728	9,8	24,602	30,2	31,173	9,7	35,308	7,6
13,224	5,4	20,358	15,0	25,427	100,0	31,722	13,3	36,883	9,1
14,915	27,1	20,828	39,6	26,226	16,1				

Tabell 9

Røntgenpulverdiffraksjonsmønster er bare én av mange måter til å karakterisere anordningen av atomer omfattende saltene av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid. Andre metoder som er velkjente på området, så som enkelt-røntgenkrystall-diffraksjon, kan anvendes til identifisering av forannevnte saltformer av formel I.

Det er uventet funnet at acetat-, hydroklorid-, hydrobromid-, hemisuksinat- og mesylatsaltformene av forbindelsen med formel I har høy krystallinitet, dvs. at de i det vesentlige er fri for amorft materiale. Slike salter har den fordel at de gir mer reproduserbare doseringsresultater. Hydroklorid-, hydrobromid- og hemisuksinatsaltformene av forbindelsen med formel I er i det vesentlige hygroskopisk stabile, noe som avhjelper potensielle problemer forbundet med vektforandringer for den aktive bestanddel under fremstilling av kapsler eller tabletter. Hydroklorid- og hydrobromidformene av forbindelsen med formel I har den ytterligere fordel at de har lav tendens til at konsentrert vandig oppløsning danner viskøse blandinger ved henstand. Videre gir hydrobromidsaltformen av forbindelsen med formel I en mild sedativ effekt ved fra lav til moderat dosering. Mesylat-saltformen av forbindelsen med formel I har hurtig kinetisk vannløselighet, noe som gjør vanndosering enklere og gjør den egnet for injiserbare doseringsformer. Videre gjør mesylatsaltformen av forbindelsen med formel I med økte løselighetskarakteristika oppløsing av faste doseringsformer lettere på en beleilig måte.

p-Tosylat-, L-tartrat- og hemicitratsaltene har større kinetisk løselighet enn den frie baseform eller hydrokloridformen av forbindelsen med formel I. Dessuten er p-tosylat-, L-tartrat- og hemicitratsaltene av forbindelsen med formel I mindre hygroskopiske enn mesylatsaltet av forbindelsen med formel I. Følgelig er p-tosylat-, L-tartrat- og hemicitratsaltene av forbindelsen med formel I mer stabile i luft og kan anvendes uten oppløsing ("deliquescence").

Oppfinnelsen angår også et farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at den hyperproliferative forstyrrelse er en kreftsykdom valgt blant hjerne-, lunge-, plateepitelcelle-, blære, mage-, bukspyttkjertel-, bryst-, hode-, hals-, nyre-, ovarie-, prostata-, kolorektal-, spiserør-, gynekologisk og tyreoideakreft. Ikke-kankrøs hyperproliferativ forstyrrelse så som benign hyperplasi av huden (f.eks. psoriasis) eller prostata (f.eks. benign prostatahypertrofi (BPH)) kan også behandles.

Pasienter som kan behandles med saltene av formel I og hydrater av disse forbindelser, i henhold til fremgangsmåtene ifølge denne oppfinnelse, innbefatter for eksempel pasienter som har fått diagnosen psoriasis, BPH, lungekreft, benkreft, bukspyttkjertelkreft, hudkreft, kreft i hodet og halsen, hud- eller intraokulært melamon, livmorkreft, ovariekreft, endetarmskreft eller kreft i analregionen, magekreft, tykktarmskreft, brystkreft, gynekologiske tumorer (f.eks. uterus-sarkomer, karsinom i eggledere, karsinom i endometriet, karsinom i cervix, karsinom i vagina eller karsinom i vulva), Hodgkins sykdom, kreft i spiserøret, kreft i tynntarmen, kreft i det endokrine system (f.eks. kreft i tyreoidea, paratyreoidea eller binyrene), sarkomer i bløtvev, kreft i uretra, kreft i penis, prostatakreft, kronisk eller akutt leukemi, faste tumorer hos barn, lymfocyttiske lymfomer, kreft i blæren, kreft i nyren eller urinlederen (f.eks. nyrecellekarsinom, karsinom i nyrebekkenet), eller neoplasmer i sentralnervesystemet (f.eks. primært CNS-lymfom, spinalaksetumorer, hjernestammegliomer eller hypofyseadenomer).

Det farmasøytiske preparatet kan anvendes for behandling av unormal cellevekst.

"Unormal cellevekst" anvendt i det foreliggende angir, dersom ikke annet er angitt, cellevekst som er uavhengig av normale reguleringsmekanismer (f.eks. tap av kontaktinhibering). Dette innbefatter unormal vekst av: (1) tumorceller (tumorer) som uttrykker et aktivert Ras-onkogen; (2) tumorceller hvor Ras-proteinet er aktivert som resultat av onkogen mutasjon i et annet gen; (3) benigne og maligne celler ved andre proliferative sykdommer hvor det finner sted avvikende Ras-aktivering; og (4) hvilke som helst tumorer som proliferer i kraft av farnesylproteintransferase.

Betegnelsen "behandling" anvendt i det foreliggende angir, dersom ikke annet er angitt, reversering, lindring, inhibering av utvikling av, eller forebygging av sykdommen eller tilstanden som slik betegnelse angår, eller ett eller flere symptomer på slik sykdom eller tilstand. Betegnelsen "behandling" angir, slik den er anvendt i det foreliggende, dersom ikke annet er angitt, behandlings-handlingen slik "behandling" er definert umiddelbart ovenfor.

Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte for å lage hydroklorid-, hydrobromid-, hemicitrat-, acetat-, p-tosylat-, L-tartrat-, hemisuksinat-saltene av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid. Saltformene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige

ved behandling av hyperproliferative sykdommer, så som kreftsykdommer, hos pattedyr, spesielt mennesker, samt farmasøytiske preparater inneholdende slike forbindelser.

Saltformene av forbindelsen med formel I er blitt karakterisert under anvendelse av røntgenpulverdiffraktometri. Hydroklorid-, hydrobromid-, hemicitrat-, acetat-, p-tosylat-, L-tartrat-, hemisuksinat- (form A), hemisuksinat- (form B) og mesylatsaltene av forbindelsen med formel I gir røntgenpulverdiffraksjonsmønstre som i det vesentlige er de samme som vist på fig. 1-9.

Hydrokloridsaltet av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum på ca. 8,623, 12,121, 17,298, 23,397, 23,944, 24,119, 24,873, 25,948 og 28,821.

Hydrobromidsaltet av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum på ca. 8,687, 12,264, 17,374, 23,711, 24,335 og 25,769.

Hemicitratsaltet av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum på ca. 4,306, 16,317, 20,988, 21,476, 22,643, 23,384, 24,891, 27,573 og 27,840.

Acetatsaltet av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum på ca. 6,096, 12,183, 17,451, 18,288, 22,441, 23,086 og 24,439.

p-Tosylatsaltet av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum på ca. 20,446, 20,760, 22,092, 22,371, 23,190 og 26,239.

L-tartratsaltet av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum på ca. 4,061, 20,821, 21,634, 22,179 og 25,858.

Hemisuksinat-(form A)-saltet av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum på ca. 4,634, 16,735, 22,179 og 25,002. Form A-hemisuksinat absorberer 0,6% vann ved 90% relativ fuktighet.

Hemisuksinat-(form B)-saltet av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum på ca. 6,714, 15,272, 19,197, 19,457, 24,487 og 24,802. Form B-hemisuksinat absorberer 1,5% vann ved 90% relativ fuktighet.

Mesylatsaltet av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid er kjennetegnet ved at krystallen gir høyintensitets-diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum på ca. 4,417, 17,288, 20,828, 21,677, 22,148, 25,427 og 27,006.

In vitro-aktiviteten av forbindelsene med formel I når det gjelder inhibering av KDR/VEGF-reseptoren kan bestemmes ved følgende metode.

Evnen hos forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse til å inhibere tyrosinkinaseaktiviteten kan måles ved anvendelse av et rekombinant enzym ved en analyse som måler forbindelsers evne til å inhibere fosforyleringen av det eksogene substrat, polyGluTyr (PGT, Sigma™, 4:1). Kinasedomènet i den humane KDR/VEGF-reseptor (aminosyrer 805-1350) uttrykkes i Sf9-insektceller som et glutation-S-transferase-(GST)-fusjonsprotein ved anvendelse av baculovirus-ekspresjonssystemet. Proteinet renses fra lysatene av disse celler under anvendelse av glutation-agaraose-affinitetskolonner. Enzymanalysen utføres i 96-brønns-plater som er belagt med PGT-substratet (0,625 µg PGT pr.

brønn). Testforbindelsene fortynnes i dimetylsulfoksid (DMSO) og blir så tilsatt til PGT-platene slik at sluttkonsentrasjonen av DMSO i analysen er 1,6 volum%. Det rekombinante enzym fortynnes i fosforyleringsbuffer (50 mM Hepes, pH 7,3, 125 mM NaCl, 24 mM $MgCl_2$). Reaksjonen settes i gang ved tilsetting av ATP til en sluttkonsentrasjon på 10 µM. Etter en 30 minutters inkubering ved romtemperatur med risting, blir reaksjonsblandingen sugd opp, og platene vaskes med vaskebuffer (PBS inneholdende 0,1% Tween-20). Mengden av fosforylert PGT kvantifiseres ved inkubering med et HRP-konjugert (HRP er pepperrot-peroksidase) PY-54-antistoff (Transduction Labs) og fremkalles med TMB-peroksidase (TMB er 3,3',5,5'-tetrametylbenzidin), og reaksjonen kvantifiseres på en BioRad™-mikroplateavleser ved 450 nM. Inhibering av den kinase-enzymatiske aktivitet ved testforbindelsen påvises som redusert absorbans, og konsentrasjonen av forbindelsen som trenges for inhibering av signalet med 50%, angis som IC_{50}-verdien for testforbindelsen.

For måling av forbindelsenes evne til å inhibere KDR-tyrosinkinase-aktiviteten for proteinet i hel lengde som finnes i cellesammenheng, kan svineaorta-endotel-(PAE)-cellene transfektert med den humane KDR (Waltenberger et al., J. Biol. Chem. 269:26988, 1994) anvendes. Cellene utplates og får festes til 96-brønns-skåler i det samme medium (Ham's F12) med 10 volum% FBS (føtalt bovint serum). Cellene blir så vasket, tilsatt serum-tømt medium på nytt (0,1 volum% FBS) som inneholder 0,1 volum% bovint serumalbumin (BSA), og får inkuberes i 16-24 timer. Umiddelbart før dosering med forbindelse blir cellene tilført det serum-tømte medium på nytt (0,1 volum% FBS) (uten BSA). Testforbindelser oppløst i DMSO fortynnes i mediet (slutt-DMSO-konsentrasjon 0,5 volum%). Ved slutten av en 2 timers inkubering tilsettes $VEGF_{165}$ (50 ng/ml sluttkonsentrasjon) til mediet for en 8 minutters inkubering. Cellene vaskes og lyseres i 50 µl lysebuffer inneholdende 20 mM Tris-HCl (pH 8), 150 mM NaCl, 1 volum% NP40, 2 mM $NaVO_4$, 500 µM EDTA, 1 mM PMSF og 1 tablett/25 ml EDTA-fri komplett® Proteaseinhibitor-tablett, Roche. Cellelysatene blir så fortynnet til et sluttvolum på 150 µl i PBS/1 mM $NaVO_4$. Omfanget av fosforylering av KDR måles under anvendelse av en ELISA-analyse. Geite-antikanin-plater av typen Reactibind (Pierce) blokkeres med Superblock-buffer (Pierce) før tilsetting av anti-flk-1-C-20-antistoffet (0,5 µg pr. brønn, Santa Cruz).

Eventuelt ubundet antistoff vaskes av platene før tilsetting av 100 µl cellelysat. Etter en 2 timers inkubering av lysatene med flk-1-antistoffet, blir det KDR-tilknyttede fosfotyrosin kvantifisert ved fremkalling med det HRP-konjugerte PY-54-antistoff og TMB, som beskrevet ovenfor. Forbindelsenes evne til å inhibere den VEGF-stimulerte auto-fosforyleringsreaksjon med 50%, i forhold til VEGF-stimulerte kontroller, angis som IC_{50}-verdien for testforbindelsen.

Forbindelsenes evne til å inhibere mitogenese i humane endotelceller måles ved deres evne til å inhibere ^{3}H-thymidin-inkorporering i HUVE-celler (humane navlevene-endotelceller, Clonetics™). Denne analyse er grundig beskrevet i litteraturen (J. Waltenberger et al. J. Biol. Chem. 269:26988, 1994; Y Cao et al. J. Biol. Chem. 271:3154, 1996). Kort angitt blir 10^4 celler utplatet i kollagenbelagte 24-brønnsplater og får feste seg. Cellene tilføres nytt serumfritt medium, og 24 timer senere behandles de med forskjellige konsentrasjoner av forbindelse (tillaget i DMSO, sluttkonsentrasjon av DMSO i analysen er 0,2 volum%) og 2-30 ng/ml $VEGF_{165}$. I løpet av de siste 3 timer av den 24 timers behandling med forbindelse, blir cellene pulsert med ^{3}H-thymidin (NEN, 1 µCi pr. brønn). Mediet blir så fjernet og cellene vasket grundig med iskald Hanks balansert saltoppløsning, og deretter 2 ganger med iskald trikloreddiksyre (10 volum%). Cellene lyseres ved tilsetting av 0,2 ml 0,1 N NaOH, og lysatene overføres til scintillasjonsglass. Brønnene blir så vasket med 0,2 ml 0,1 N HCl, og denne vaskeblanding blir så overført til glassene. Omfanget av ^{3}H-thymidin-inkorporering måles ved scintillasjonstelling. Forbindelsenes evne til å inhibere inkorporering med 50% i forhold til kontrollen (VEGF-behandling med bare DMSO-bærer) angis som IC_{50}-verdien for testforbindelsen.

Aktiviteten av forbindelsene med formel **1** in vivo kan bestemmes ved omfanget av inhibering av tumorvekst med en testforbindelse i forhold til en kontroll. De tumorvekstinhiberende virkninger av forskjellige forbindelser måles i henhold til metodene ifølge T.H. Corbett et al. "Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure", Cancer Res., 35, 2434-2439 (1975) og T.H. Corbett et al., "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", *Cancer Chemother. Rep. (Del 2)*", 5, 169-186 (1975), med små modifikasjoner. Tumorer induseres i venstre side ved s.k. injeksjon av 1 x 10^6 logfase-dyrkede tumorceller (humane MDA-MB-468-brystceller eller humane HN5-hode- og

halskarsinomceller) oppslemmet i 0,10 ml RPMI 1640. Etter at det har gått tilstrekkelig tid til at tumorene kan palperes (diameter 2-3 mm), behandles testdyrene (athymiske mus) med aktiv forbindelse (utformet ved oppløsing i DMSO, typisk i en konsentrasjon på 50-100 mg/ml, fulgt av 1:9-fortynning i saltoppløsning, eller alternativt 1:9-fortynning i 0,1% Pluronic™ P105 i 0,9% saltoppløsning) ved intraperitoneal (ip) eller oral (po) administreringsmåte to ganger daglig (dvs. hver 12. time) i 5 på hverandre følgende dager. For bestemmelse av antitumoreffekt blir tumoren målt i millimeter med Vernier-passer over to diametre, og tumorstørrelsen (mg) beregnes under anvendelse av formelen: Tumorvekt = (lengde x [bredde]^2/2, i henhold til metodene ifølge R.I. Geran et al. "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", tredje utgave, *Cancer Chemother. Rep.*, 3, 1-104 (1972). Resultatene uttrykkes som prosent inhibering, i henhold til formelen: Inhibering (%) = ($TuW_{kontroll}$ – TuW_{test})/$TuW_{kontroll}$ x 100%. Sidestedet for tumorimplantasjon gir reproduserbare dose/responsvirkninger for mange forskjellige kjemoterapeutiske midler, og metoden for måling (tumordiameter) er en pålitelig metode for bedømmelse av tumorveksthastigheter.

Admininstrering av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse (i det følgende den (de) "aktiv(e) forbindelse(r)") kan bevirkes ved hvilken som helst metode som muliggjør avgivelse av forbindelsene til virkningsstedet. Disse metoder innbefatter oral administrering, intraduodenal administrering, parenteral injeksjon (innbefattende intravenøs, subkutan, intramuskulær, intravaskulær eller infusjon), topisk og rektal administrering.

Mengden av den aktive forbindelse som administreres, vil være avhengig av individet som behandles, graden av sykdommen eller tilstanden, administreringshyppigheten ("rate") og den behandlende leges vurdering. Imidlertid er en effektiv dosering i området fra ca. 0,001 til ca. 100 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag, fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 35 mg/kg/dag, i enkelt- eller delte doser. For et menneske på 70 kg vil dette utgjøre fra ca. 0,05 til ca. 7 g pr. dag, fortrinnsvis fra ca. 0,2 til ca. 2,5 g/dag. I noen tilfeller kan doseringsnivåer på under den nedre grense for forannevnte område være mer enn passende, mens det i andre tilfeller kan anvendes enda større doser uten at det forårsaker noen uheldig bivirkning, under forutsetning av at slike større doser først deles i flere små doser for administrering gjennom hele dagen.

Den aktive forbindelse kan anvendes som eneste terapi eller innbefatte én eller flere andre antitumorsubstanser, for eksempel slike som er valgt blant for eksempel mitoseinhibitorer, for eksempel vinblastin; alkyleringsmidler, for eksempel cis-platin, carboplatin og cyklofosfamid; antimetabolitter, for eksempel 5-fluoruracil, cytosinarabinosid og hydroksyurea, eller for eksempel én av de foretrukne antimetabolitter beskrevet i europeisk patentsøknad nr. 239362 så som N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-metyl-4-oksokinazolin-6-ylmetyl)-N-metylamino]-2-tenoyl)-L-glutaminsyre; vekstfaktorinhibitorer, cellesyklusinhibitorer; interkalerende antibiotika, for eksempel adriamycin og bleomycin; enzymer, for eksempel interferon; og anti-hormoner, for eksempel anti-østrogener så som Nolvadex™ (tamoxifen) eller for eksempel antiandrogener så som Casodex™ (4'-cyano-3-(4-fluorfenylsulfonyl)-2-hydroksy-2-metyl-3'-(trifluormetyl)propionanilid). Slik sammensatt behandling kan oppnås ved samtidig, sekvensiell eller separat dosering av de individuelle komponenter ved behandlingen.

Det farmasøytiske preparat kan for eksempel være i en form som er egnet for oral administrering som tablett, kapsel, pille, pulver, utformninger med langvarig frigjøring, oppløsning, suspensjon, for parenteral injeksjon som en steril oppløsning, suspensjon eller emulsjon, for topisk administrering som salve eller krem eller for rektal administrering som stikkpille. Det farmasøytiske preparat kan være i enhetsdoseringsformer egnet for enkeltadministrering av nøyaktige doseringer. Det farmasøytiske preparat vil innbefatte en konvensjonell farmasøytisk bærer eller eksipiens og en forbindelse ifølge oppfinnelsen som aktiv bestanddel. Dessuten kan det innbefatte andre medisinske eller farmasøytiske midler, bærere, adjuvanser osv.

Eksempler på parenterale administreringsformer innbefatter oppløsninger eller suspensjoner av aktive forbindelser i sterile vandige oppløsninger, for eksempel vandige propylenglykol- eller dekstroseoppløsninger. Slike doseringsformer kan være passende bufret, hvis ønskelig.

Egnede farmasøytiske bærere innbefatter inerte fortynningsmidler eller fyllstoffer, vann og forskjellige organiske løsningsmidler. De farmasøytiske preparater kan hvis ønskelig inneholde ytterligere bestanddeler så som smaksstoffer, bindemidler, eksipienser og liknende. Følgelig kan det for oral administrering anvendes tabletter inneholdende forskjellige eksipienser, så som citronsyre, sammen med forskjellige oppløsingsmidler så som stivelse, alginsyre

og visse komplekse silikater samt bindemidler så som sakkarose, gelatin og akasie. Dessuten er smøremidler så som magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talk ofte anvendelige for tablettfremstillingsformål. Faste preparater av liknende type kan også anvendes i myke og harde fylte gelatinkapsler. Foretrukne materialer innbefatter derfor laktose eller melkesukker og polyetylenglykoler med høy molekylvekt. Når vandige suspensjoner eller eliksirer er ønskelig for oral administrering, kan den aktive forbindelse i disse kombineres med forskjellige søtningsstoffer eller smaksstoffer, fargestoffer eller farger, og hvis ønskelig emulgeringsmidler eller suspenderingsmidler, sammen med fortynningsmidler så som vann, etanol, propylenglykol og glycerol, eller kombinasjoner derav.

Metoder for fremstilling av forskjellige farmasøytiske preparater med en spesifikk mengde aktiv forbindelse er kjent eller vil være åpenbare for fagfolk på dette område. For eksempler, se *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15. utgave (1975).

Eksemplene og preparatene tilveiebrakt nedenfor illustrerer ytterligere og eksemplifiserer forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og fremgangsmåter for fremstilling av slike forbindelser.

Spektraene i fig. 1-9 ble registrert ved anvendelse av et pulverdiffraktometer av typen Siemens θ/2θ utstyrt som følger: førtiposisjons-autoprøvetakingsinnretning, goniometer med fastgjorte spalter, kopper-(Cu)-røntgenkilde med forseglet rør (bølgelengde 1: 1,54056, bølgelengde 2: 1,54439) og Kevex-fasttilstandsdetektor. Rørstyrke: 40-mA x 50-kV, eller som passende. Spalter: 1 x 1 x 0,6 mm (henholdsvis kilde-, anti-sprednings-, og detektorspalte). Trinnstørrelse: 0,04 grader i 2T. Tid pr. trinn: 1 sekund. Skanningstart: 3 grader i 2T. Skanningstopp: 40 grader i 2T.

Eksempel 1

Fri base av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre

Den frie base av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre fremstilles i henhold til metoden beskrevet i eksempel 30 i US-patentsøknad nr. 09/316837, inngitt 21. mai 1999, hvis beskrivelse herved er medtatt i det foreliggende i sin helhet. Smp. 208°C (DSC). Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (2-theta, [% relativ intensitet]):

9,314 [100,0], 11,356 [44,8], 15,897 [49,6], 22,059 [84,5], 22,520 [63,3], 22,726 [70,0], 23,927 [67,6], 24,307 [60,5], 25,310 [64,8] og 26,551 [86,6].

Eksempel 2

Hydrokloridsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid

3-(4-Brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid (500 mg, 0,939 mmol) ble oppløst i EtOH (20 ml) ved tilbakeløp, fikk avkjøles til omgivelsestemperatur og ble behandlet med HCl (0,94 ml av en 1,0 M oppløsning i Et_2O) mens kolben ble virvlet. Blandingen ble så ristet forsiktig med oppvarming ved 50°C i 3 timer og ved omgivelsestemperatur i 3 dager. Faststoffet ble frafiltrert og tørket under høyvakuum, hvorved man fikk et hvitt faststoff (468 mg, 0,823 mmol, 82%). Smeltepunkt 230°C (DSC). Hygroskopisitet: 1% (på vektbasis) ved 90% relativ fuktighet ved omgivelses-temperatur (RH). Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (2-theta, [% relativ intensitet]): 8,623 [90,7], 12,121 [38,9], 17,298 [95,2], 23,397 [44,7], 23,944 [51,7], 24,119 [62,7], 24,873 [55,7], 25,948 [100] og 28,821 [39,6].

Eksempel 3

Hydrobromidsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre

Hydrobromsyre (1,0 ml 47-49% vandig 8,9 M oppløsning) ble tilsatt til ~4 ml MeOH og deretter fylt opp til 8,9 ml-merket med MeOH i en inndelt sylinder. 3-(4-Brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (500 mg, 0,939 mmol) ble oppløst separat i CH_2Cl_2 (10 ml) og MeOH (4 ml) og behandlet med HBr (1,0 ml av oppløsningen beskrevet ovenfor). Denne oppløsning ble så anbrakt i et diffusjonskammer omgitt av Et_2O. Etter 16 timer var det faststoff til stede. Et_2O ble erstattet med friskt Et_2O og diffusjonen fortsatt natten over. Et hvitt faststoff (529 mg, 0,863 mmol, 86%) ble oppnådd. Smeltepunkt 201,0°C (DSC). Hygroskopisitet: 0,1% ved 87% relativ RH. Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (2-theta, [% relativ intensitet]): 8,687 [100,0], 12,264 [35,9], 17,374 [42,3], 23,711 [24,0], 24,335 [20,7] og 25,769 [34,3].

Eksempel 4

Hemicitratsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre

3-(4-Brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (532 mg, 1,00 mmol), citronsyre (96 mg, 0,50 mmol) og MeOH (8 ml) ble kombinert i et 16 ml medisinglass med skilletopp ("septum top") og oppvarmet med risting ved 75°C i 24 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og filtrert. Faststoffet ble vasket med MeOH og tørket ved stadig leding av luft gjennom faststoffet. Et hvitt faststoff (530 mg, 0,843 mmol, 84%) ble oppnådd. Smeltepunkt 201,7°C (DSC). Hygroskopisitet: 0,43% ved 87% relativ RH. Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (2-theta, [% relativ intensitet]): 4,306 [79,9], 16,317 [100,0], 20,988 [32,7], 21,476 [30,9], 22,643 [48,7], 23,384 [76,9], 24,891 [76,0], 27,573 [47,9] og 27,840 [32,3].

Eksempel 5

Acetatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre

3-(4-Brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (532 mg, 1,00 mmol), eddiksyre (57 µl, 1,0 mmol) og MeOH (3 ml) ble blandet i et 8 ml medisinglass med skilletopp og oppvarmet med risting ved 75°C i 24 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og anbrakt i et kammer med Et_2O. Etter fem timer ble store krystaller høstet ved dekantering av væske og vasking av faststoffet med MeOH og så Et_2O. Faststoffet ble tørket ved kortvarig leding av luft gjennom faststoffet. Et hvitt faststoff (330 mg, 0,557 mmol, 56%) ble oppnådd. Smeltepunkt 175°C (DSC). Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (2-theta, [% relativ intensitet]): 6,096 [21,7], 12,183 [21,4], 17,451 [33,3], 18,288 [100,0], 22,441 [57,7], 23,086 [19,9] og 24,439 [20,7].

Eksempel 6

p-Tosylatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre

3-(4-Brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (532 mg, 1,00 mmol), p-toluensulfonsyre-monohydrat (179 mg, 1,00 mmol), MeOH (10 ml) og CH_2Cl_2 (1 ml) ble blandet og filtrert under fjerning av en liten mengde av meget fint partikkelformig materiale, og vasket igjennom med ytterligere CH_2Cl_2 (3 ml). Oppløsningen ble tilsatt til ytterligere CH_2Cl_2 (4 ml) pluss MeOH (1 ml) og anbrakt i et diffusjonskammer med Et_2O natten over. Det ble ikke dannet noen krystaller, så Et_2O ble erstattet med pentan natten over. Faststoffet ble vasket med Et_2O og tørket med vedvarende leding av luft gjennom faststoffet. Et hvitt faststoff (572 mg, 0,812 mmol, 81%) ble oppnådd. Smeltepunkt 140 og 174°C (DSC). Hygroskopisitet: -0,9% ved 87% relativ RH. Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (2-theta, [% relativ intensitet]): 20,446 [100,0], 20,760 [74,0], 22,092 [81,7], 22,371 [70,8], 23,190 [65,2], 26,239 [61,5].

Eksempel 7

L-tartratsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre

3-(4-Brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (532 mg, 1,00 mmol), L-vinsyre (150 mg, 1,00 mmol) og MeOH (8 ml) ble blandet i et 16 ml medisinglass med skilletopp og oppvarmet med risting ved 75°C i 24 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og filtrert. Faststoffet ble vasket med MeOH og tørket med vedvarende leding av luft gjennom faststoffet. Et hvitt faststoff (617 mg, 0,904 mmol, 90%) ble oppnådd. Smeltepunkt 206°C (DSC). Hygroskopisitet: 0,3% ved 100% RH. Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (2-theta, [% relativ intensitet]): 4,061 [82,9], 20,821 [85,6], 21,634 [100,0], 22,179 [94,0], 25,858 [95,1].

Eksempel 8

Hemi-suksinatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (form A)

3-(4-Brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (532 mg, 1,00 mmol), ravsyre (59 mg, 0,50 mmol) og MeOH (8 ml) ble blandet i et 16 ml medisinglass med skilletopp og oppvarmet med

risting ved 75°C i 24 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og filtrert. Faststoffet ble vasket med MeOH og tørket med vedvarende leding av luft gjennom faststoffet. Et hvitt faststoff (500 mg, 0,845 mmol, 85%) ble oppnådd. Smeltepunkt form A 216°C (DSC). Hygroskopisitet: 0,6% ved 90% relativ RH. Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (2-theta, [% relativ intensitet]): Form A: 4,634 [100,0], 16,735 [67,2], 22,179 [60,8] og 25,002 [70,3].

Eksempel 9

Hemisuksinatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (form B)

3-(4-Brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (100 mg) ble oppløst med oppvarming i 6 ml EtOH:MeOH (2:1). Ravsyre (11,1 mg, 0,5 ekv) oppløst i EtOH ble tilsatt til den første oppløsning. Blandingen fikk avkjøles til omgivelsestemperatur og ble omrørt i 20 min. Faststoffet ble frafiltrert, vasket med EtOH og tørket med vedvarende leding av luft gjennom faststoffet. Et hvitt faststoff (80 mg, 70%) ble oppnådd. Hygroskopisitet form B: 1,5% ved 90% relativ RH. Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (2-theta, [% relativ intensitet]): 6,714 [31,0], 15,272 [100,0], 19,197 [59,3], 19,457 [50,0], 24,487 [99,0] og 24,802 [79,1].

Eksempel 10

Mesylatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre

3-(4-Brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyre (10,9 g, 20,5 mmol) ble oppløst i MeOH (150 ml) og avkjølt til 0°C. I en atskilt kolbe ble H_3CSO_3H (1,33 ml) tilsatt til MeOH (15 ml) ved 0°C. Syreoppløsningen ble så tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter til amin-utgangsmaterialoppløsningen. Oppløsningen ble oppvarmet til omgivelses-temperatur, filtrert under fjerning av mindre faststoff-forurensninger, fortynnet med Et_2O (1 l) og omrørt i 1 t. Blandingen ble videre fortynnet med heksan (500 ml) og avkjølt til 0°C med stadig omrøring. Etter bunnfelling natten over ved 0°C ble krystallene frafiltrert, vasket med heksan og sugd tørre, hvorved man fikk et hvitt faststoff (11,1 g, 17,7 mmol, 86%). Karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper

(2-theta, [% relativ intensitet]): 4,417 [99,3], 17,288 [45,5], 20,828 [39,6], 21,677 [43,5], 22,148 [68,3], 25,427 [100,0] og 27,006 [37,5].

Patentkrav

1. Hydrobromidsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

2. Salt ifølge krav 1,
karakterisert ved at saltet har et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgenpulverdiffraksjonsspektret vist på fig. 2.

3. Hemicitratsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

4. Salt ifølge krav 3,
karakterisert ved at saltet har et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgenpulverdiffraksjonsspektret vist på fig. 3.

5. Acetatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

6. Salt ifølge krav 5,
karakterisert ved at saltet har et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgenpulverdiffraksjonsspektret vist på fig. 4.

7. p-Tosylatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

8. Salt ifølge krav 7,
karakterisert ved at saltet har et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgenpulverdiffraksjonsspektret vist på fig. 5.

9. L-tartratsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

10. Salt ifølge krav 9,
karakterisert ved at saltet har et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgenpulverdiffraksjonsspektret vist på fig. 6.

11. Hemisuksinatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid, som er form A.

12. Salt ifølge krav 11,
karakterisert ved at saltet har et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgenpulverdiffraksjonsspektret vist på fig. 7.

13. Hemisuksinatsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid, som er form B.

14. Salt ifølge krav 13,
karakterisert ved at saltet har et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som i det vesentlige er det samme som røntgenpulverdiffraksjonsspektret vist på fig. 8.

15. Anvendelse av en forbindelse ifølge kravene 1, 3, 5, 7, 9, 11 eller 13 for fremstilling av et medikament for behandling av hyperproliferativ forstyrrelse hos et pattedyr.

16. Anvendelse ifølge krav 15, hvor anvendelsen er for behandling av en kreftsykdom valgt blant hjerne-, plateepitelcelle-, blære, mage-, bukspyttkjertel-, bryst-, hode-, hals-, spiserør-, prostata-, kolorektal-, lunge-, nyre-, ovarie-, gynekologisk og tyreoideakreft.

17. Farmasøytisk preparat,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en mengde av en forbindelse i henhold til kravene 1, 3, 5, 7, 9, 11 eller 13 som er effektiv til å behandle en hyperproliferativ forstyrrelse hos et pattedyr, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

18. Farmasøytisk preparat ifølge krav 17,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den hyperproliferative forstyrrelse er en kreftsykdom valgt blant hjerne-, lunge-, plateepitelcelle-, blære, mage-, bukspyttkjertel-, bryst-, hode-, hals-, nyre-, ovarie-, prostata-, kolorektal-, spiserør-, gynekologisk og tyreoideakreft.

19. Fremgangsmåte for fremstilling av et hydrobromidsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter omsetting av hydrobromid med 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

20. Fremgangsmåte for fremstilling av et hemicitratsalt av 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter omsetting av citronsyre med 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloksy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksylsyreamid.

FIG.1

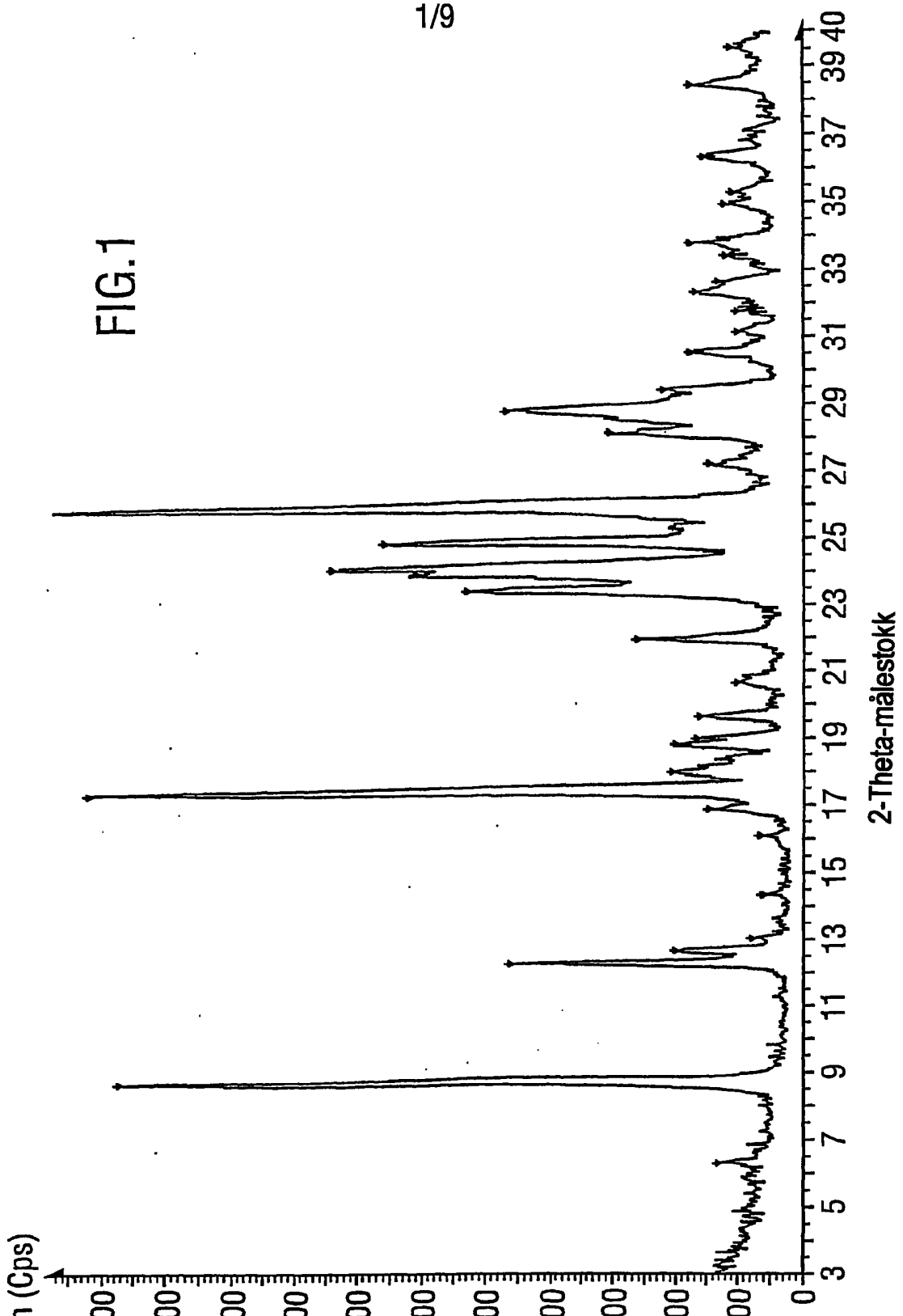

Lin (Cps)
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
40
2-Theta-målestokk

FIG.2

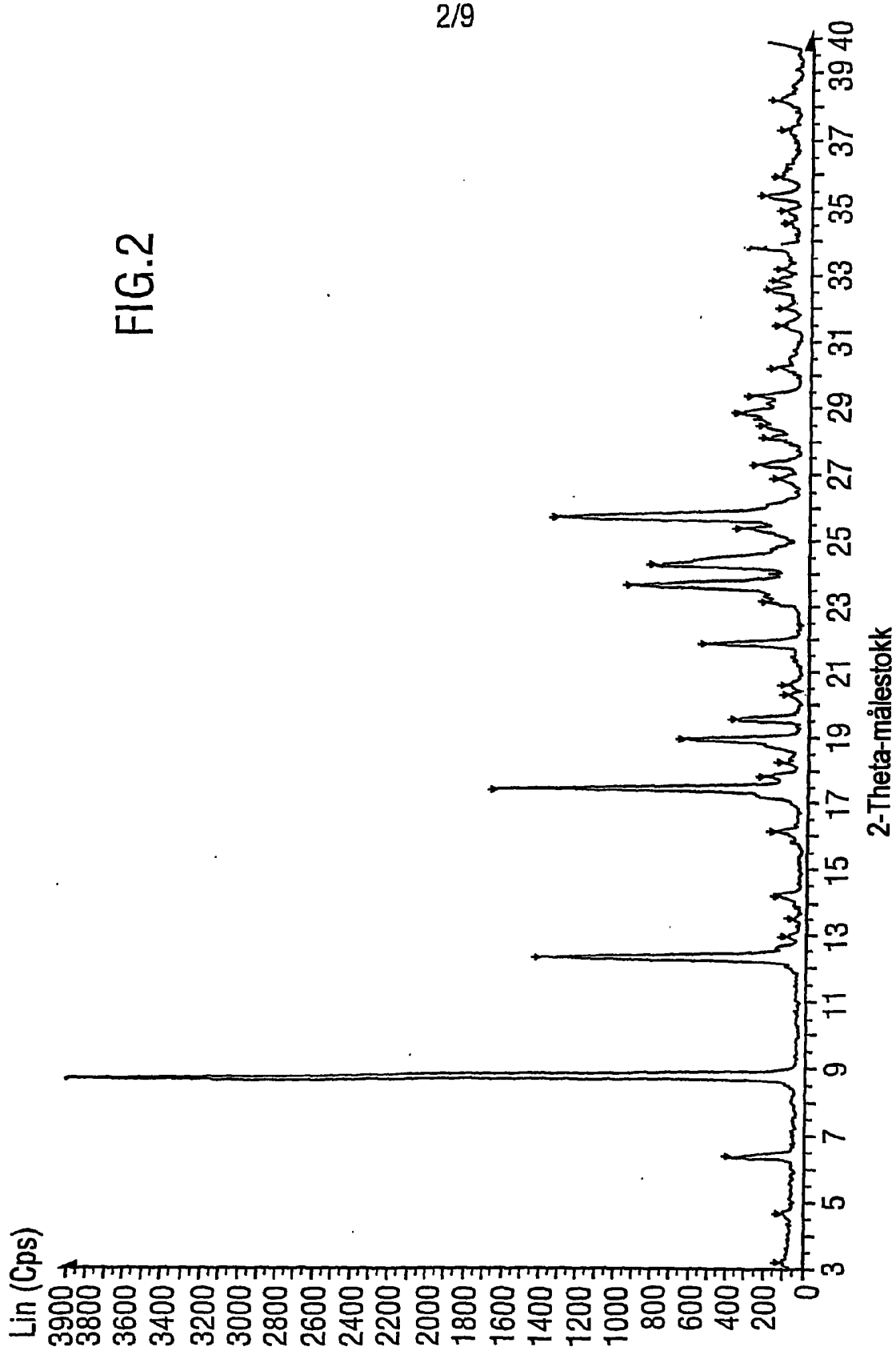

Lin (Cps)
3900
3800
3600
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
40
2-Theta-målestokk

FIG.3

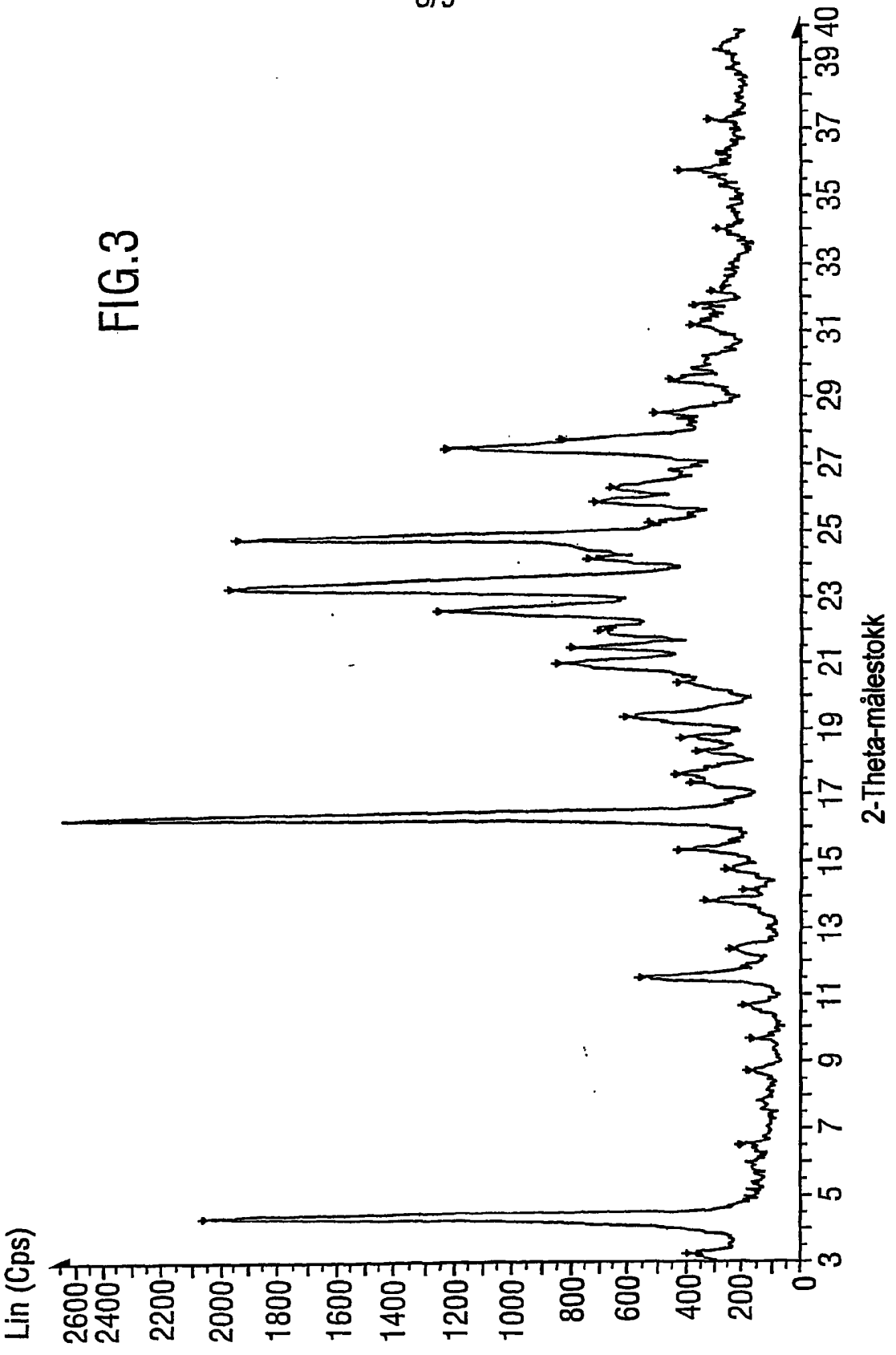

Lin (Cps)
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
40
2-Theta-målestokk

FIG.4

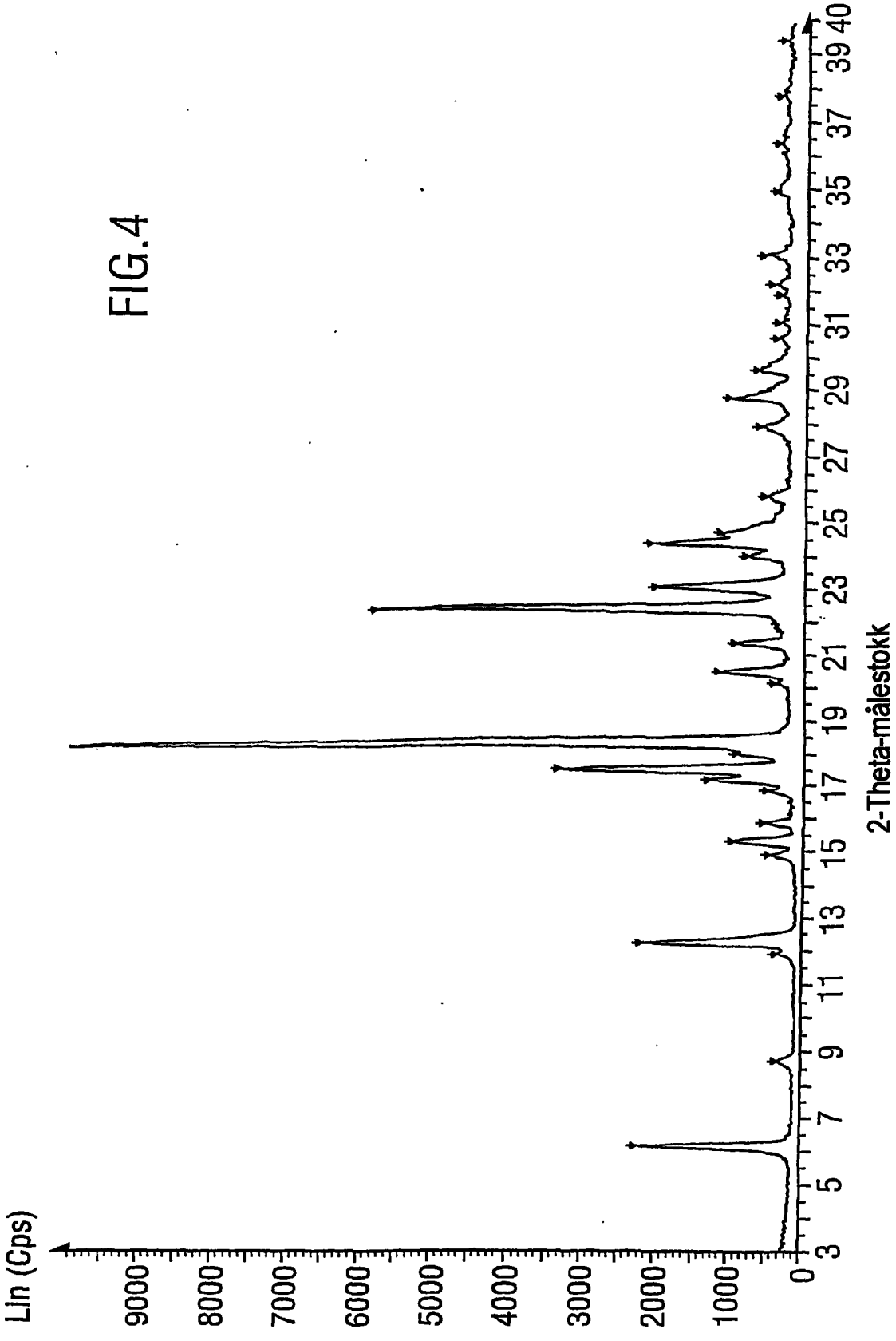
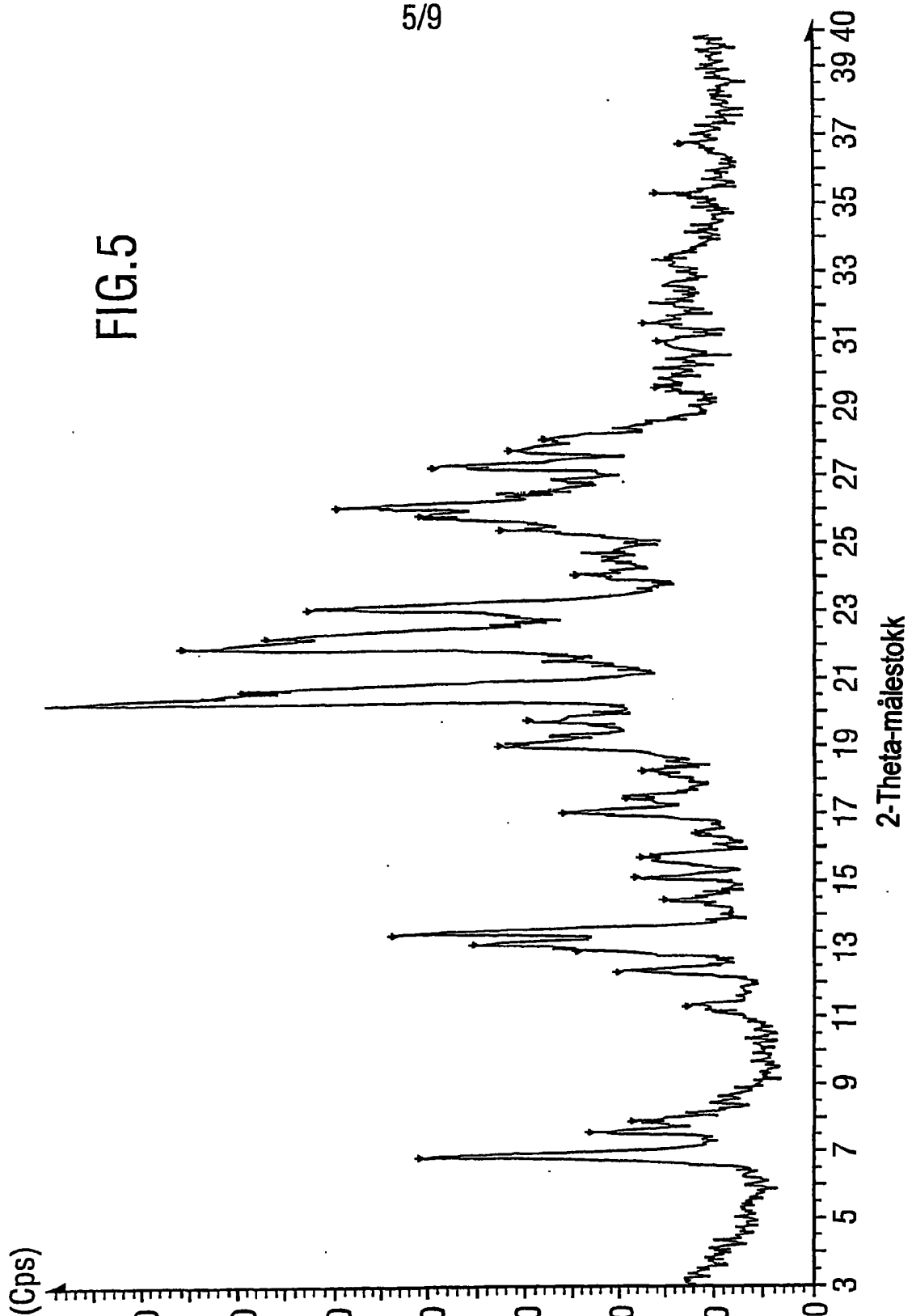

Lin (Cps)
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
40
2-Theta-målestokk

FIG.5


Lin (Cps)
700
600
500
400
300
200
100
0
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
40
2-Theta-målestokk

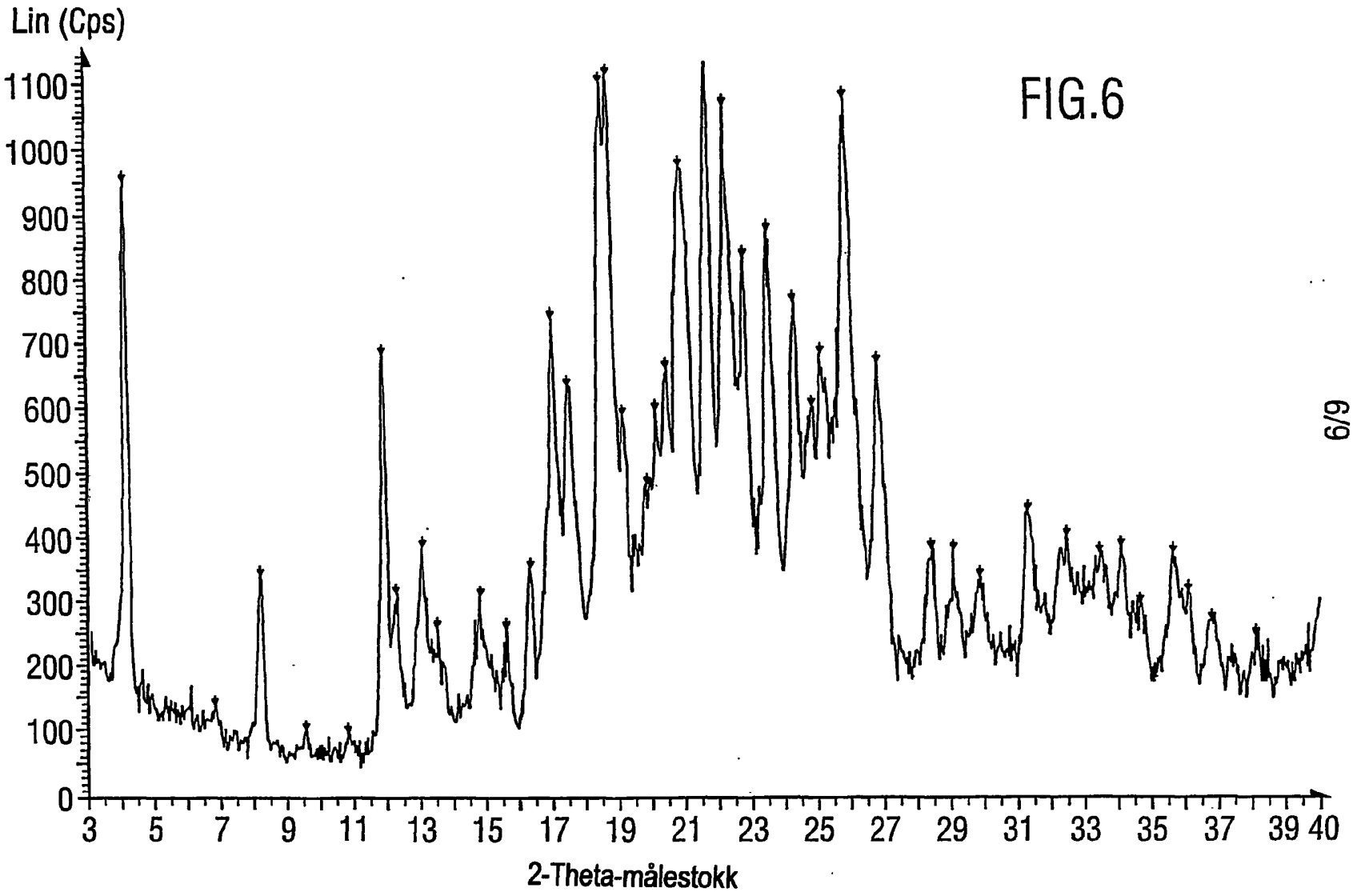

Lin (Cps)
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
40
2-Theta-målestokk

FIG.6

FIG.7

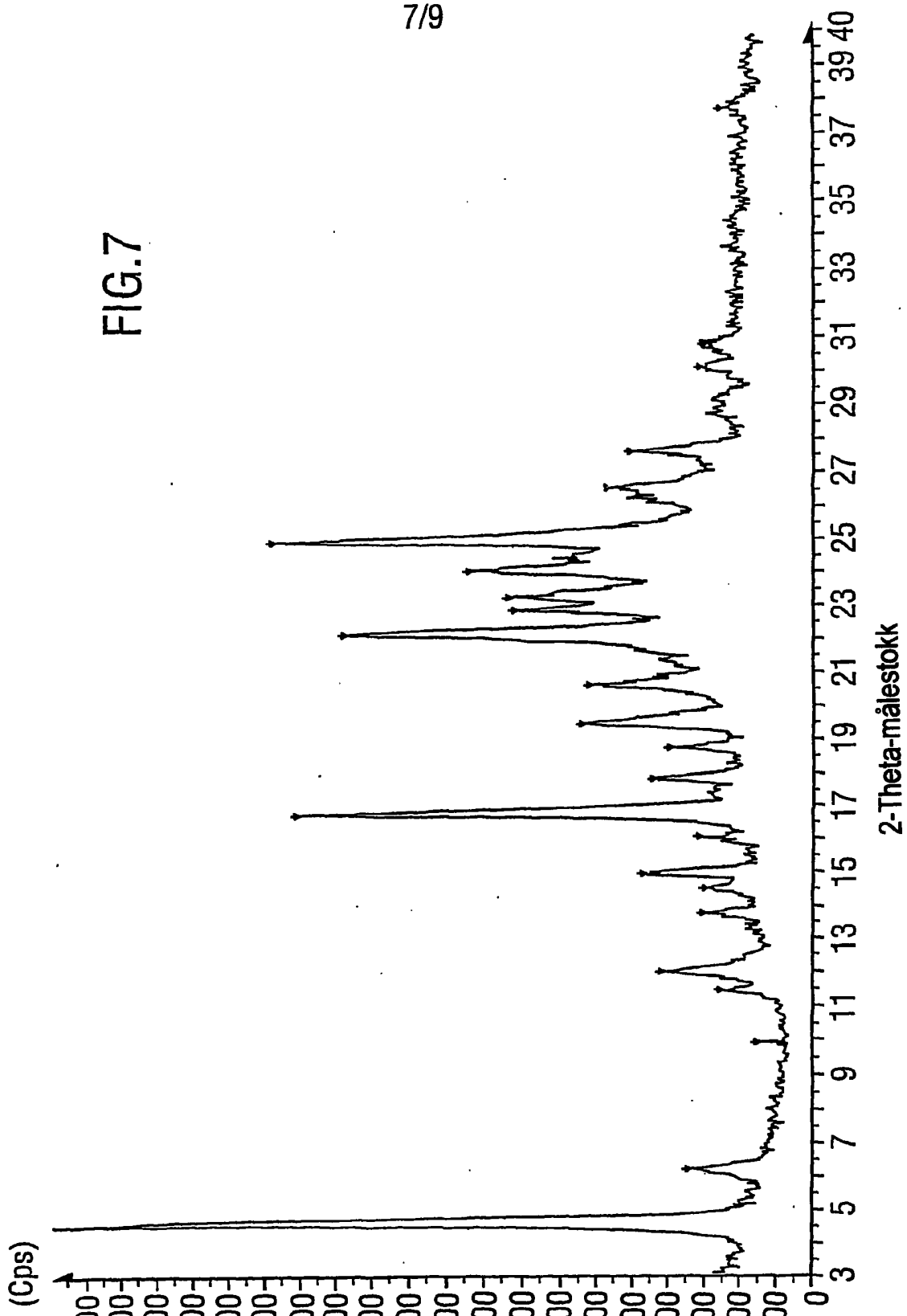

Lin (Cps)
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
40
2-Theta-målestokk

FIG.8

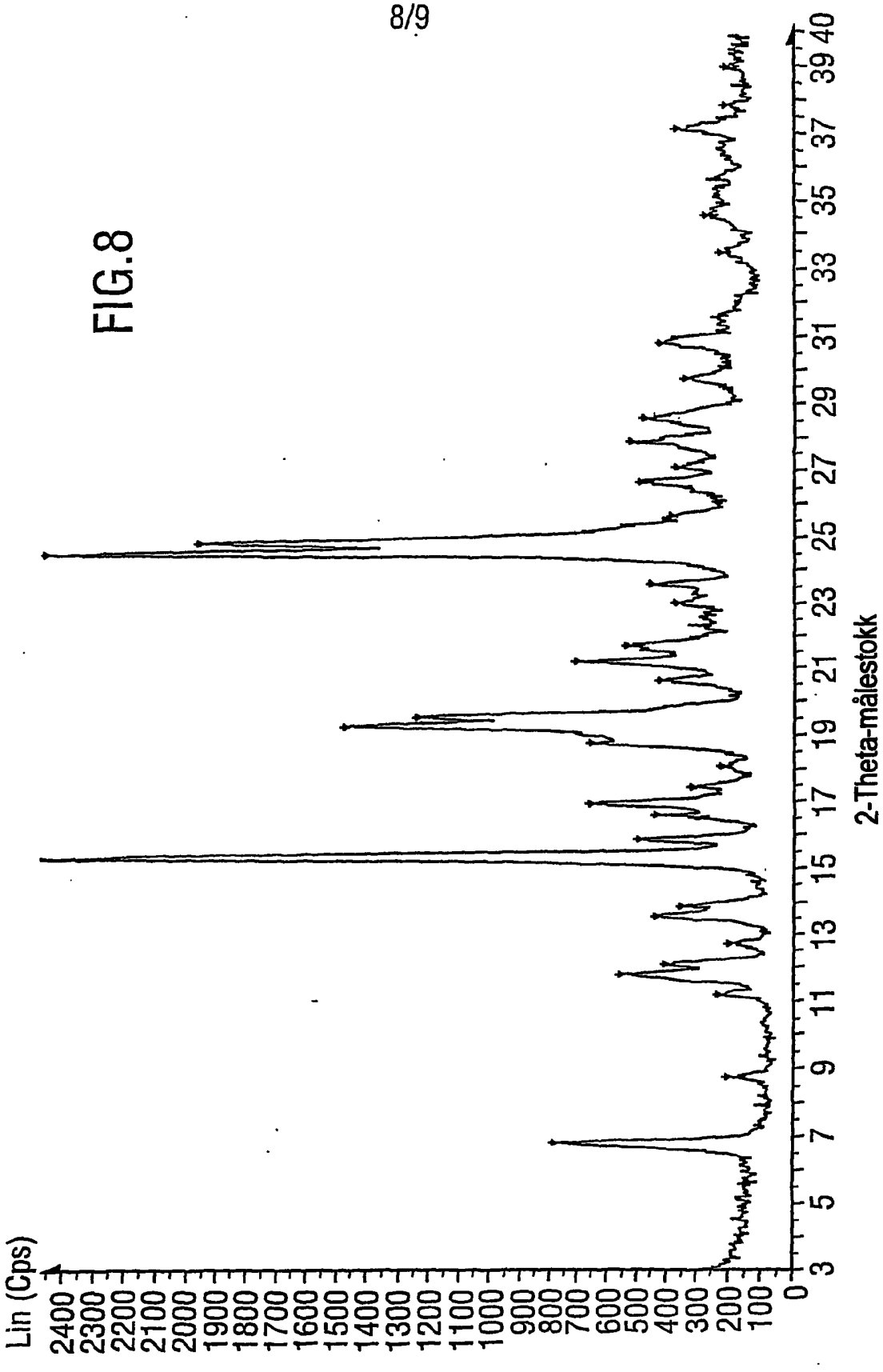
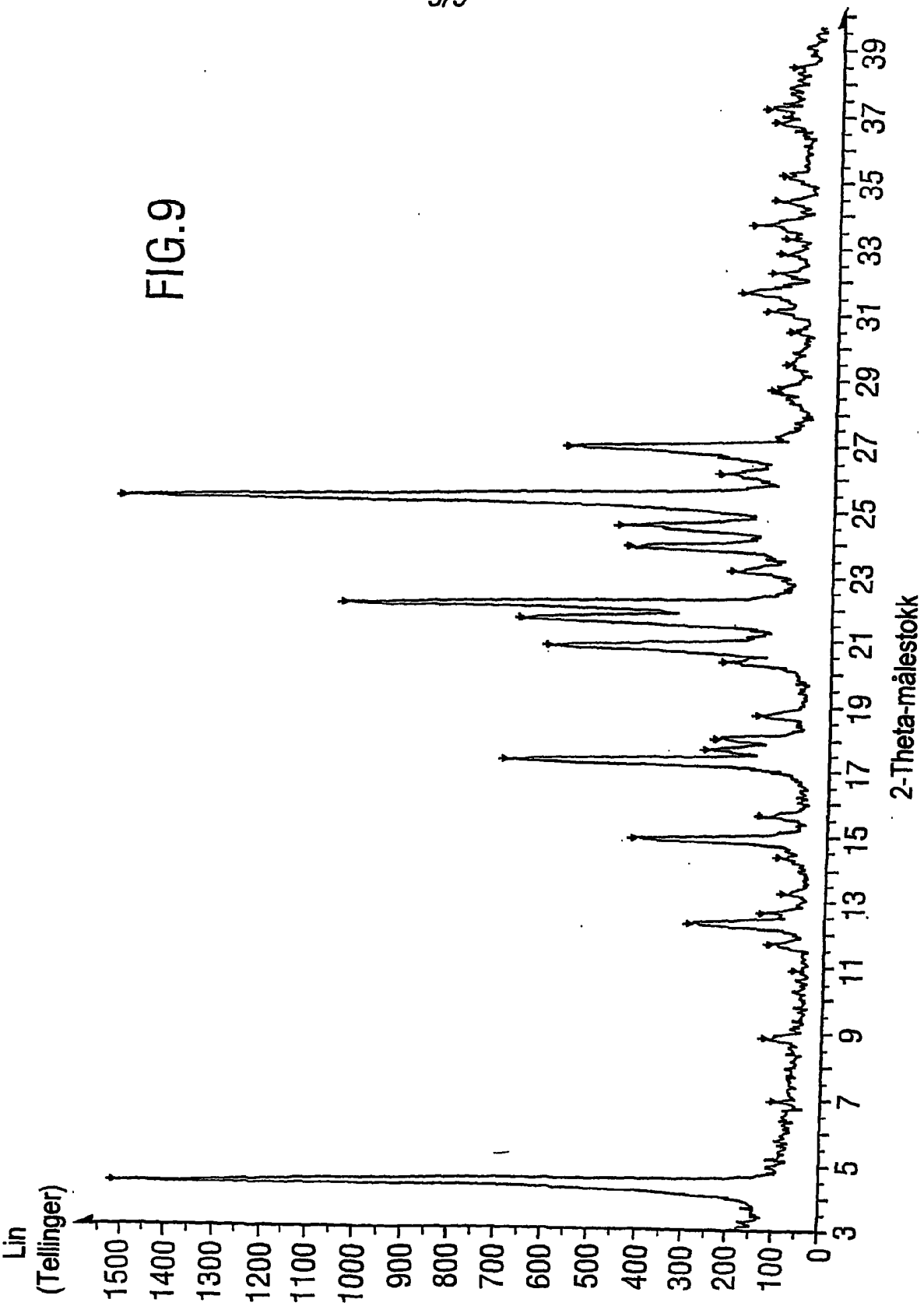

Lin (Cps)
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
40
2-Theta-målestokk

FIG.9


Lin
(Tellinger)
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
2-Theta-målestokk