(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101337931 B
(45)授权公告日 2010.09.29

(21)申请号 200810145600.1

(22)申请日 2004.12.22

(30)优先权数据
2003-430939 2003.12.25 JP

(62)分案原申请数据
200480036184.1 2004.12.22

(73)专利权人 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 11256
代理人 杨宏军

(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)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)

(56)对比文件
EP 1415987 B1,2007.02.28, 第2页第1段到第223页第1085段.

审查员 李强

权利要求书 1 页 说明书 41 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(2θ±0.2°)9.36°、10.20°、10.46°、12.40°、13.38°、13.88°、14.40°、15.64°、16.84°、17.26°、17.46°、18.86°、19.42°、20.04°、20.76°、21.10°、21.76°、22.66°、23.20°、23.66°、25.18°、25.66°、25.84°、26.48°、26.98°、28.04°、28.48°、29.74°、30.36°、31.20°、31.64°、32.52°、33.34°、35.12°、35.44°、35.86°、37.36°及39.56°处具有衍射峰。

CN 101337931 B

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 (2θ ±0.2°) 9.36° 、10.20° 、10.46° 、12.40° 、13.38° 、13.88° 、14.40° 、15.64° 、16.84° 、17.26° 、17.46° 、18.86° 、19.42° 、20.04° 、20.76° 、21.10° 、21.76° 、22.66° 、23.20° 、23.66° 、25.18° 、25.66° 、25.84° 、26.48° 、26.98° 、28.04° 、28.48° 、29.74° 、30.36° 、31.20° 、31.64° 、32.52° 、33.34° 、35.12° 、35.44° 、35.86° 、37.36° 及 39.56° 处具有衍射峰。

2. 权利要求 1 所述的 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。

3. 一种药物组合物, 含有权利要求 1 所述的结晶。

4. 权利要求 1 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

[0001] 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。

[0002] **技术领域**

[0003] 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。

[0004] **背景技术**

[0005] 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）。

[0006] 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。

[0007] 专利文献1：国际公开第02/32872号说明书

[0008] 专利文献2：国际公开第2004/080462号说明书

[0009] 非专利文献1：95th Annual Meeting Proceedings，AACR(AmericanAssociation for Cancer Research)，Volume 45，Page 1070-1071，2004

[0010] **发明内容**

[0011] 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。

[0012] 为实现上述目的，本发明提供如下内容：

[0013] <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；

[0014] <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；

[0015] <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；

[0016] <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；

[0017] <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；

[0018] <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

磺酸盐的二甲基亚砜合物的结晶；

[0019] <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；

[0020] <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；

[0021] <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砜合物的结晶；

[0022] <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(2θ±0.2°)为9.65°以及18.37°处具有衍射峰；

[0023] <11><4>所述的结晶(A)，在该结晶(A)的^{13}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；

[0024] <11-1><4>所述的结晶(A)，在该结晶(A)的^{13}C固体核磁共振光谱中，在化学位移约为162.4ppm处具有峰；

[0025] <11-2><4>所述的结晶(A)，在该结晶(A)的^{13}C固体核磁共振光谱中，在化学位移约为128.0ppm处具有峰；

[0026] <11-3><4>所述的结晶(A)，在该结晶(A)的^{13}C固体核磁共振光谱中，在化学位移约为102.3ppm处具有峰；

[0027] <11-4><4>所述的结晶(A)，在该结晶(A)的^{13}C固体核磁共振光谱中，在化学位移约为9.9ppm处具有峰；

[0028] <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±1cm^{-1}以及1044±1cm^{-1}处具有吸收峰；

[0029] <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±1cm^{-1}处具有吸收峰；

[0030] <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±1cm^{-1}处具有吸收峰；

[0031] <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(2θ±0.2°)为5.72°以及13.84°处具有衍射峰；

[0032] <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±1cm^{-1}以及918±1cm^{-1}处具有吸收峰；

[0033] <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±1cm^{-1}处具有吸收峰；

[0034] <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±1cm^{-1}处具有吸收峰；

[0035] <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(2θ±0.2°)为14.20°以及17.59°处具有衍射峰；

[0036] <16><4>所述的结晶(C)，在该结晶(C)的^{13}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；

[0037] <16-1><4>所述的结晶(C)，在该结晶(C)的^{13}C固体核磁共振光谱中，在化学位移约为160.2ppm处具有峰；

[0038] <16-2><4>所述的结晶(C),在该结晶(C)的^{13}C固体核磁共振光谱中,在化学位移约为126.6ppm处具有峰;

[0039] <16-3><4>所述的结晶(C),在该结晶(C)的^{13}C固体核磁共振光谱中,在化学位移约为105.6ppm处具有峰;

[0040] <16-4><4>所述的结晶(C),在该结晶(C)的^{13}C固体核磁共振光谱中,在化学位移约为7.8ppm处具有峰;

[0041] <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±1cm^{-1}以及579±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0042] <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±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0043] <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±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0044] <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(2θ±0.2°)为8.02°以及18.14°处具有衍射峰;

[0045] <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(2θ±0.2°)为9.36°以及12.40°处具有衍射峰;

[0046] <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±1cm^{-1}以及1224±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0047] <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±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0048] <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±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0049] <21><8>所述的结晶(α),在该结晶(α)的粉末X射线衍射中,在衍射角度(2θ±0.2°)为15.70°以及17.18°处具有衍射峰;

[0050] <22><8>所述的结晶(α),在该结晶(α)的红外吸收光谱中,在波数为1320±1cm^{-1}以及997±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0051] <22-1><8>所述的结晶(α),在该结晶(α)的红外吸收光谱中,在波数为1320±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0052] <22-2><8>所述的结晶(α),在该结晶(α)的红外吸收光谱中,在波数为997±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0053] <23><8>所述的结晶(β),在该结晶(β)的粉末X射线衍射中,在衍射角度(2θ±0.2°)为6.48°以及9.58°处具有衍射峰;

[0054] <24><8>所述的结晶(β),在该结晶(β)的红外吸收光谱中,在波数为1281±1cm^{-1}以及985±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0055] <24-1><8>所述的结晶(β),在该结晶(β)的红外吸收光谱中,在波数为1281±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0056] <24-2><8>所述的结晶(β),在该结晶(β)的红外吸收光谱中,在波数为985±1cm^{-1}处具有吸收峰;

[0057] <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；

[0058] <25-1><25> 所述的制备方法，其中，溶剂为甲醇、乙醇或 2- 丙醇；

[0059] <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；

[0060] <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；

[0061] <26-2><26-1> 所述的制备方法，其中，不良溶剂为甲醇或乙醇；

[0062] <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；

[0063] <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砜合物的结晶；

[0064] <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；

[0065] <29-1><29> 所述的制备方法，其中，溶剂为甲醇、乙醇或 2- 丙醇；

[0066] <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；

[0067] <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；

[0068] <30-2><30-1> 所述的制备方法，其中，不良溶剂为 2- 丙醇；

[0069] <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)；

[0070] <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；

[0071] <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；

[0072] <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；

[0073] <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；

[0074] <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；

[0075] <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；

[0076] <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（α）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；

[0077] <34-1><34> 所述的制备方法，其中，溶剂为二甲基亚砜；

[0078] <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（β）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（α）、溶剂以及水混合；

[0079] <35-1><27> 所述的制备方法，其中，溶剂为甲醇、乙醇或 2- 丙醇；

[0080] <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（β）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；

[0081] <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；

[0082] <36-2><36-1> 所述的制备方法，其中，不良溶剂为乙醇或 2- 丙醇；

[0083] <37> 含有 <1> ～ <24-2> 中任一项所述的结晶的药物组合物；

[0084] <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；

[0085] <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；

[0086] <40> 一种抗肿瘤剂，其中含有 <1> ～ <24-2> 中任一项所述的结晶；

[0087] <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。

[0088] <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；

[0089] <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；

[0090] <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；

[0091] <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；

[0092] <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；

[0093] <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；

[0094] <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；

[0095] <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

[0096] <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。

[0097] 另外，本发明还提供以下内容：

[0098] <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；

[0099] <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；

[0100] <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；

[0101] <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；

[0102] <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；

[0103] <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；

[0104] <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；

[0105] <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；

[0106] <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；

[0107] <60> 癌的治疗方法，该方法包括以下步骤：

[0108] 从患有癌症的患者体内提取癌细胞的步骤、

[0109] 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、

[0110] 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；

[0111] <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；

[0112] <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；

[0113] <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；

[0114] <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；

[0115] <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

[0116] <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。

[0117] 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

[0118] [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。

[0119] [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。

[0120] [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。

[0121] [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。

[0122] [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。

[0123] [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。

[0124] [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。

[0125] [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。

[0126] [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。

[0127] [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。

[0128] [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。

[0129] [图 12] 表示实施例 11 中得到的羧酰胺乙磺酸盐的结晶（α）的粉末 X 射线衍射图谱。

[0130] [图 13] 表示实施例 12 中得到的羧酰胺乙磺酸盐的结晶（β）的粉末 X 射线衍射图谱。

[0131] [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}C 固体 NMR 光谱。

[0132] [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}C 固体 NMR 光谱。

[0133] [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。

[0134] [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。

[0135] [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。

[0136] [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。

[0137] [图 20] 表示实施例 11 中得到的羧酰胺乙磺酸盐的结晶（α）的红外吸收光谱。

[0138] [图 21] 表示实施例 12 中得到的羧酰胺乙磺酸盐的结晶（β）的红外吸收光谱。

具体实施方式

[0139] 下面详细说明本发明的内容。

[0140] 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。

[0141] 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。

[0142] 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。

[0143] 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、二甲基亚砜合物、醋酸合物、N，N- 二甲基甲酰胺合物等。

[0144] 由于粉末 X 射线衍射中的衍射角（2θ）通常产生 ±0.2° 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 ±0.2° 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 ±0.2° 的误差范围内衍射角一致的结晶。

[0145] 在本说明书中，所谓“在衍射角（2θ ±0.2°）9.65° 以及 18.37° 处具有衍射峰”是指“在衍射角（2θ）9.45° ～ 9.85° 以及 18.17° ～ 18.57° 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（2θ ±0.2°）5.72° 以及 13.84° 处具有衍射峰”是指“在衍射角（2θ）5.52° ～ 5.92° 以及 13.64° ～ 14.04° 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（2θ ±0.2°）14.20° 以及 17.59° 处具有衍射峰”是指“在衍射角（2θ）14.00° ～ 14.40° 以及 17.39° ～ 17.79° 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（2θ ±0.2°）8.02° 以及 18.14° 处具有衍射峰”是指“在衍射角（2θ）7.82° ～ 8.22° 以及 17.94° ～ 18.34° 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（2θ ±0.2°）9.36° 以及 12.40° 处具有衍射峰”是指“在衍射角（2θ）9.16° ～ 9.56° 以及 12.20° ～ 12.60° 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（2θ ±0.2°）15.70° 以及 17.18° 处具有衍射峰”是指“在衍射角（2θ）15.50° ～ 15.90° 以及 16.98° ～ 17.38° 处具有衍射峰”；所谓“在衍射角（2θ ±0.2°）6.48° 以及 9.58° 处具有衍射峰”是指“在衍射角（2θ）6.28° ～ 6.68° 以及 9.38° ～ 9.78° 处具有衍射峰”。

[0146] 在本说明书中，所谓“在化学位移约 162.4ppm 处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 ^{13}C 固体核磁共振光谱（以下称为 ^{13}C 固体 NMR 光谱），具有实质上与化学位移 162.4ppm 同等的峰”；所谓“在化学位移约 128.0ppm 处具有峰”是指“利用通常的测定条件测定 ^{13}C 固体 NMR 光谱，具有实质上与化学位移 128.0ppm 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}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}C 固体 NMR 光谱，具有实质上与化学位移 9.9ppm 同等的峰”。

[0147] 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}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}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}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}C 固体 NMR 光谱，具有实质上与化学位移 7.8ppm 同等的峰”。

[0148] 在本说明书中，所谓“波数为 1161±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 1160 ～ 1162cm^{-1} 处具有吸收峰”；所谓“波数为 1044±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 1043 ～ 1045cm^{-1} 处具有吸收峰”。

[0149] 在本说明书中，所谓“波数为 1068±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 1067 ～

1069cm^{-1} 处具有吸收峰”;所谓“波数为 918±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 917 ～ 919cm^{-1} 处具有吸收峰”。

[0150] 在本说明书中,所谓“波数为 1324±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 1323 ～ 1325cm^{-1} 处具有吸收峰”;所谓“波数为 579±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 578 ～ 580cm^{-1} 处具有吸收峰”。

[0151] 在本说明书中,所谓“波数为 1750±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 1749 ～ 1751cm^{-1} 处具有吸收峰”;所谓“波数为 1224±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 1223 ～ 1225cm^{-1} 处具有吸收峰”。

[0152] 在本说明书中,所谓“波数为 1320±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 1319 ～ 1321cm^{-1} 处具有吸收峰”;所谓“波数为 997±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 996 ～ 998cm^{-1} 处具有吸收峰”。

[0153] 在本说明书中,所谓“波数为 1281±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 1280 ～ 1282cm^{-1} 处具有吸收峰”;所谓“波数为 985±1cm^{-1} 处具有吸收峰”是指“在波数 984 ～ 986cm^{-1} 处具有吸收峰”。

[0154] [一般制备方法]

[0155] 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。

[0156] 1、盐酸盐或氢溴酸盐的结晶的制备方法

[0157] 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。

[0158] 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。

[0159] 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。

[0160] 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。

[0161] 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。

[0162] 对加热温度没有特别限定,优选 60℃～回流温度,较优选回流温度。

[0163] 从加热温度慢慢冷却至室温的时间为 10 分钟～ 24 小时。

[0164] 2、对甲苯磺酸盐或硫酸盐的结晶的制备方法

[0165] 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。

[0166] 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。

[0167] 作为溶剂,例如,可以使用二甲基亚砜、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺等,优选使用二甲基亚砜。

[0168] 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。

[0169] 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。

[0170] 对加热温度没有特别限定,优选 60℃～回流温度,较优选 70℃～ 100℃,进一步优选 80℃。

[0171] 从加热温度慢慢冷却至室温的时间为 10 分钟～ 24 小时。

[0172] 3、甲磺酸盐的结晶 (A) 的制备方法

[0173] (制备方法 1)

[0174] 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)。

[0175] 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)。

[0176] 作为溶剂，例如，可以使用甲醇、乙醇、2- 丙醇等，优选使用甲醇。

[0177] 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。

[0178] 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。

[0179] 对加热温度没有特别限定，优选 60℃～回流温度，较优选 70℃～ 80℃。

[0180] 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。

[0181] (制备方法 2)

[0182] 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)。

[0183] 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。

[0184] 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。

[0185] 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。

[0186] 作为不良溶剂，例如，可以使用甲醇、乙醇等，优选使用乙醇。

[0187] 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。

[0188] 对加热温度没有特别限定，优选为 50℃～回流温度，较优选为 50℃。

[0189] 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。

[0190] 4、甲磺酸盐的结晶 (B) 的制备方法

[0191] 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)。

[0192] 5、甲磺酸盐的结晶 (C) 的制备方法

[0193] (制备方法 1)

[0194] 加热甲磺酸盐的二甲基亚砜合物的结晶，慢慢冷却至室温，由此可制备甲磺酸盐的结晶 (C)。

[0195] 本制备方法可以在存在或不存在溶剂的条件下进行。

[0196] 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。

[0197] 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。

[0198] (制备方法 2)

[0199] 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)。

[0200] 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。

[0201] 对搅拌温度没有特别限定，优选为 20℃～ 60℃，较优选为 40℃。

[0202] （制备方法 3）

[0203] 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)。

[0204] 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。

[0205] 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。

[0206] 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。

[0207] 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。

[0208] 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。

[0209] 对加热温度没有特别限定，优选为 40℃。

[0210] 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。

[0211] （制备方法 4）

[0212] 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)。

[0213] 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。

[0214] 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。

[0215] 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。

[0216] 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。

[0217] 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。

[0218] 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。

[0219] （制备方法 5）

[0220] 通过加湿甲磺酸的结晶 (B)，可制备甲磺酸的结晶 (C)。

[0221] 6、甲磺酸盐的二甲基亚砜合物的结晶的制备方法

[0222] 混合羧酰胺、二甲基亚砜以及甲磺酸，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砜合物的结晶。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。

[0223] 对二甲基亚砜的量没有特别限定，优选使用基质的 5 ～ 20 倍量，较优选 8 ～ 10 倍量。

[0224] 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。

[0225] 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。

[0226] 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。

[0227] 对加热温度没有特别限定，优选为 50℃～ 100℃，较优选为 60℃～ 80℃。

[0228] 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。

[0229] 7、甲磺酸盐水合物的结晶 (F) 的制备方法

[0230] 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)。

[0231] 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。

[0232] 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。

[0233] 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。

[0234] 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。

[0235] 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。

[0236] 对加热温度没有特别限定，优选为 40℃～ 60℃，较优选为 50℃。

[0237] 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。

[0238] 8、甲磺酸盐的醋酸合物的结晶 (I) 的制备方法

[0239] 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)。

[0240] 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。

[0241] 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。

[0242] 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。

[0243] 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。

[0244] 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。

[0245] 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。

[0246] 对加热温度没有特别限定，优选为 40℃。

[0247] 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。

[0248] 9、乙磺酸盐的结晶（α）的制备方法

[0249] 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）。

[0250] 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）。

[0251] 作为溶剂，例如，可以使用二甲基亚砜等。

[0252] 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。

[0253] 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。

[0254] 作为不良溶剂，例如，可以使用乙酸乙酯等。

[0255] 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。

[0256] 对加热温度没有特别限定，优选为 50℃～ 70℃，较优选 60℃。

[0257] 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。

[0258] 10、乙磺酸盐的结晶（β）的制备方法

[0259] （制备方法 1）

[0260] 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）。

[0261] 作为溶剂，例如，可以使用甲醇、乙醇、2- 丙醇等，优选乙醇。

[0262] 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。

[0263] 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。

[0264] （制备方法 2）

[0265] 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（β）。

[0266] 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（β）。需要说明的是，优选与不良溶剂同时加入乙磺酸盐的结晶（β）的晶种。

[0267] 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。

[0268] 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。

[0269] 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。

[0270] 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。

[0271] 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。

[0272] 对加热温度没有特别限定，优选为 50℃～ 70℃，较优选 60℃。

[0273] 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。

[0274] 11、乙磺酸盐的二甲基亚砜合物的结晶的制备方法

[0275] 混合羧酰胺、二甲基亚砜和乙磺酸，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砜合物的结晶。需要说明的是，优选与不良溶剂同时加入乙磺酸盐的结晶（β）的晶种。

[0276] 对二甲基亚砜的量没有特别限定，优选使用基质的 5 ～ 20 倍量，较优选使用 10 倍量。

[0277] 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。

[0278] 作为不良溶剂，例如，可以使用乙酸乙酯等。

[0279] 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。

[0280] 对加热温度没有特别限定，优选为 50℃～ 70℃，较优选 60℃。

[0281] 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。

[0282] 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。

[0283] 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。

[0284] 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、α 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。

[0285] 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。

[0286] 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。

[0287] 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 carmellosesodium)、羧甲基淀粉、羧甲基淀粉钠等。

[0288] 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、β－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。

[0289] 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。

[0290] 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。

[0291] 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。

[0292] 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。

[0293] 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。

[0294] 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。

[0295] 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。

[0296] 作为上述抗氧化剂，例如，可以举出亚硫酸盐、抗坏血酸、α－生育酚等。

[0297] 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。

[0298] 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。

[0299] 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。

[0300] 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。

[0301] 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 100μg～10g，分 1 次或数次给药。

[0302] 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。

[0303] 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。

[0304] 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 Mastcytosis、过敏、哮喘等疾病的治疗剂也是有效的。

[0305] 实施例

[0306] 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。

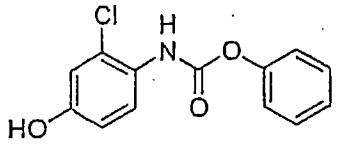
[0307] 制备例 1.4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺的制备 (1)

[0308] 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℃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℃下干燥 8 小时，得到标题化合物的结晶 (12.91g、80.2%)。

[0309] 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)

[0310] (1)N-(2-氯-4-羟基苯基)氨基甲酸苯酯的制备

[0311]

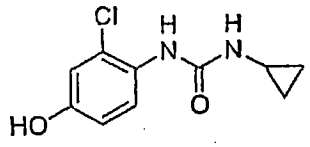


[0312] 将 4- 氨基 -3- 氯苯酚 (23.7g) 悬浊于 N, N- 二甲基甲酰胺 (100mL) 中，在冰冷却下加入吡啶 (23.4mL) 后，在 20℃下滴入氯甲酸苯酯 (23.2mL)。在室温下搅拌 30 分钟后，加入水 (400mL)、乙酸乙酯 (300mL)、6N-HCl(48mL)，搅拌后，分离有机层。将有机层用 10％食盐水 (200mL) 洗涤 2 次后，用硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂，得到 46g 固体状态的标题化合物。

[0313] ^{1}H-NMR 光谱 ($CDCl_3$) δ (ppm) :5.12(1h, br s),6.75(1H, dd, J = 9.2,2.8Hz),6.92(1H, d, J = 2.8Hz),7.18-7.28(4H, m),7.37-7.43(2H, m),7.94(1H, br s)

[0314] (2)1-(2- 氯 -4- 羟基苯基)-3- 环丙基脲的制备

[0315]



[0316] 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％)

[0317] ^{1}H-NMR 光谱 ($CDCl_3$) δ (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＝8.8,2.8Hz),6.88(1H, d, J = 2.8Hz),7.24-7.30(1H,brs),7.90(1H, d, J = 8.8Hz)

[0318] (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

[0319] 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℃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％)

[0320] 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)

[0321] 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℃下搅拌 30 分钟后，经 2.5 小时将温度升至 65℃。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℃下搅拌 2 小时，在大于或等于 55℃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℃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℃下干燥 22 小时，得到

7.78kg 标题化合物。（收率为 96.3％）

[0322] 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 ^{1}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 ^{1}H-NMR 的化学位移值一致。

[0323] 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

[0324] 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℃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％）。

[0325] ^{1}H-NMR 光 谱 (DMSO-d_6) δ (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 = 6.4Hz)，7.29-7.35(2H, m)，7.60(1H, d, J = 2.8Hz)，7.64(1H, s)，7.88(1H, s)，7.95(1H, s)，8.07(1H, s)，8.34(1H, d, J = 9.2Hz)，8.70(1H, s)，8.91(1H, d, J = 6.4Hz)

[0326] 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

[0327] 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％）。

[0328] ^{1}H-NMR 光 谱 (DMSO-d_6) δ (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 = 6.4Hz)，7.26(1H, d, J = 2.8Hz)，7.33(1H, dd, J = 2.8，9.2Hz)，7.59(1H, s)，7.62(1H, d, J = 2.8Hz)，7.90(1H, s)，7.96(1H, s)，8.06(1H, s)，8.36(1H, d, J = 9.2Hz)，8.72(1H, s)，8.93(1H, d, J = 6.4Hz)

[0329] 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

[0330] 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℃下向反应液中加入二甲基亚砜 (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℃下干燥，得到标题化合物的结晶 (177mg)。

[0331] ^{1}H-NMR 光 谱 (400MHz，DMSO-d_6) 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 = 6.4Hz)，7.05(1H,s)，7.07(1H,s)，7.21(1H,d,J = 2.8Hz)，7.31(1H,dd,J = 2.6,9.3Hz)，7.41(1H,s)，7.43(1H,s)，7.59(1H,d,J = 2.8Hz)，

7.86(1H,s),7.92(1H,s),8.02(1H,s),8.32(1H,d,J = 9.6Hz),8.68(1H,s),8.91(1H,d,J = 6.4Hz)

[0332] 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

[0333] 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) 和硫酸 (23μL,0.422mmol)。由于一旦变成溶液,就立刻析出结晶,所以,在 80℃下向反应液中加入二甲基亚砜 (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℃下干燥,得到标题化合物的结晶 (174mg)。

[0334] ^{1}H-NMR 光谱 (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :0.39(2H,m),0.63(2H,m),2.46(2H,d,J = 1.2Hz),2.52(1H,m),4.04(3H,s),6.88(1H,d,J = 5.8Hz),7.21(1H,s),7.31(1H,d,J = 8.2Hz),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 = 8.2Hz),8.68(1H,s),8.91(1H,d,J = 5.8Hz)

[0335] 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)

[0336] (制备方法 1)

[0337] 于 70℃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)。

[0338] (制备方法 2)

[0339] 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)。

[0340] 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)

[0341] 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)。

[0342] 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)

[0343] (制备方法 1)

[0344] 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砜合物的结晶 (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)。

[0345] (制备方法 2)

[0346] 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℃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℃下干燥，得到标题化合物的结晶 (0.87g)。

[0347] (制备方法 3)

[0348] 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℃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℃下搅拌 14 小时，过滤析出的结晶。在 60℃下干燥后，得到标题化合物的结晶 (2.22g)。

[0349] (制备方法 4)

[0350] 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℃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℃)。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℃下干燥，得到标题化合物的结晶 (1068mg)。

[0351] 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砜合物的结晶

[0352] (制备方法 1)

[0353] 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) 中加入二甲基亚砜 (7mL)，在 80℃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)。

[0354] (制备方法 2)

[0355] 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)。

[0356] (制备方法 3)

[0357] 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)。

[0358] 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)

[0359] 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)。

[0360] 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)

[0361] 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)。

[0362] 甲磺酸盐的 ^{1}H-NMR 的化学位移值如下所示。

[0363] ^{1}H-NMR 光谱 (DMSO-d_6) 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)

[0364] 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)

[0365] (制备方法 1)

[0366] 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)。

[0367] （制备方法 2）

[0368] 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 (459μL，5.622mmol)，在 65℃下使其溶解。在 22℃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（α）。再将反应液搅拌 7 小时，过滤析出的结晶，在 70℃下干燥，得到标题化合物的结晶 (1.55g)。

[0369] 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（β）

[0370] （制备方法 1）

[0371] 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（α）(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℃下干燥，得到标题化合物的结晶 (89mg)。

[0372] （制备方法 2）

[0373] 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 (34μL，0.422mmol)，在 60℃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（β）以及 2- 丙醇 (2.5mL) 后，经 2.5 小时将反应液冷却至 0℃，搅拌 30 分钟。过滤析出的结晶，在 60℃下干燥，得到标题化合物的结晶 (139mg)。

[0374] 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砜合物的结晶

[0375] 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) 中加入二甲基亚砜 (4mL)，在 60℃下使其溶解。向反应液中依次加入乙磺酸 (92μL，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（β），在 60℃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℃，经 1.5 小时冷却至 0℃。过滤析出的结晶，在 60℃下干燥，得到标题化合物的结晶 (523mg)。

[0376] 乙磺酸盐的 ^{1}H-NMR 的化学位移值如下所示。

[0377] ^{1}H-NMR 光谱 (DMSO-d_6) δ (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)

[0378] 试验例 1. 溶解速度测定试验

[0379] [方法]

[0380] 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（β）（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。

[0381] （旋转圆盘法的条件）

[0382] 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)

[0383] 温度：37℃

[0384] 圆盘的旋转速度：50rpm

[0385] 与圆盘中的溶剂接触的粉体的面积：1cm^2

[0386] 样品量：约 1mL

[0387] (HPLC) 条件

[0388] 色谱柱：Cadenza CD-18(IMTAKT 株式会社制，内径 4.6mm，柱长 100mm，粒径 3μm)

[0389] 柱温：40℃

[0390] 流速：1.0mL/ 分钟

[0391] 流动相：

[0392] A 液 H_2O ： CH_3CN ： $HClO_4$ = 990 ： 10 ： 1(v/v/v)

[0393] B 液 CH_3CN ： H_2O ： $HClO_4$ = 900 ： 100 ： 1(v/v/v)

[0394] B 液的浓度：20％

[0395] 进样量：100μL

[0396] 检测器：紫外吸光光度计（测定波长：252nm)

[0397] 自动取样器温度：25℃

[0398] [结果]

[0399] 溶解速度如表 1 所示。

[0400] [表 1]

[0401]

	溶解速度 (μg/分钟/cm^2)
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
乙酸酸盐（β）	18.5

[0402] 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。

[0403] 试验例 2. 比格犬药代动力学试验

[0404] [方法]

[0405] 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。

[0406] 通过单次静脉给药试验计算生物利用度 (BA)。

[0407] 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。

[0408] 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。

[0409] [结果]

[0410] 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。

[0411] [表 2]

[0412]

		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
$AUC_{0\text{-}24hr}$	(μg 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

[0413] 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。

[0414] 试验例 3. 吸湿性评价以及固体稳定性评价

[0415] [方法]

[0416] 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（β）（实施例 12 中得到的结晶）的吸湿性和固体稳定性。

[0417] 1. 吸湿性保存条件（时间 :1 周）

[0418] a-1.25℃、相对湿度为 75％

[0419] b-1.25℃、相对湿度为 93％

[0420] 2. 固体稳定性保存条件（时间 :2 周）

[0421] a-2.-20℃（密闭）

[0422] b-2.25℃、光照射 (1000 勒，但用铝箔遮光，密闭）

[0423] c-2.25℃、光照射 (1000 勒、密闭）

[0424] d-2.40℃、相对湿度为 75％

[0425] e-2.60℃（密闭，但甲磺酸盐的醋酸合物的结晶 (I) 略微开放）

[0426] 3. 利用 HPLC 测定杂质量

[0427] 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。

[0428] 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。）

[0429] （杂质总量的计算公式）

[0430] 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）}

[0431] 杂质总量（%）=每种杂质的量的总和

[0432] (HPLC 测定条件）

[0433] 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)

[0434] 柱温 :40℃左右的恒定温度

[0435] 流速 :1.0mL/ 分钟

[0436] 流动相 :

[0437] A 液 H_2O ： CH_3CN ： $HClO_4$ = 990 ： 10 ： 1(v/v/v)

[0438] B 液 CH_3CN ： H_2O ： $HClO_4$ = 900 ： 100 ： 1(v/v/v)

[0439] 梯度条件

[0440] [表 3]

[0441]

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

[0442] 进样量 :10μL

[0443] 检测器 :紫外吸光光度计（测定波长 :252nm)

[0444] 自动进样器温度 :10℃左右的恒定温度

[0445] 4. 粉末 X 射线衍射

[0446] 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。

[0447] 使用装置 :RINT-2000（理学电机株式会社制）

[0448] 使用的 X 射线 :CuKα 射线

[0449] 单色器 :弯曲结晶单色器

[0450] 角度计 :立式角度计

[0451] 计数器 :闪烁计数器

[0452] 管电压 :40kV

[0453] 管电流 :200mA

[0454] 扫描速度 :5° / 分钟

[0455] 扫描轴 :2θ / θ

[0456] 扫描范围 :2θ = 5° ～ 40°

[0457] 发散狭缝 :0.5°

[0458] 散射狭缝：0.5°

[0459] 受光狭缝：0.3mm

[0460] 5. 水分含量测定

[0461] 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。

[0462] [结果]

[0463] 吸湿性评价的结果如表 4 ～表 7 所示。

[0464] [表 4]

[0465] 甲磺酸盐的结晶 (C) 的吸湿性评价

[0466]

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

[0467] [0464][表 5]

[0468] 甲磺酸盐的结晶 (C) 的吸湿性评价

[0469]

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

[0470] [表 6]

[0471] 甲磺酸盐的醋酸合物的结晶 (I) 的吸湿性评价

[0472]

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

[0473] [表 7]

[0474] 乙磺酸盐的结晶（β）的吸湿性评价

[0475]

条件	水分含量	结晶形
初期状态	1.7	β
a-1	1.7	β
b-1	1.4	β

[0476] 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（β）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。

[0477] 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)。

[0478] 固体稳定性评价的结果如表 8 ～表 11 所示。

[0479] [表 8]

[0480] 甲磺酸盐的结晶 (A) 的固体稳定性评价

[0481]

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

[0482] [0479][表 9]

[0483] 甲磺酸盐的结晶 (C) 的固体稳定性评价

[0484]

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

[0485] [表 10]

[0486] 甲磺酸盐的醋酸合物的结晶 (I) 的固体稳定性评价

[0487]

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

[0488] [表 11]

[0489] 乙磺酸盐的结晶（β）的固体稳定性评价

[0490]

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

[0491] 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（β）中，未见水分含量和外观的显著变化以及晶形转换。

[0492] 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℃、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℃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)。

[0493] 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

[0494] [方法]

[0495] 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%。

[0496] ［结果］

[0497] 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)。

[0498] 试验例 5. 甲磺酸盐的二甲基亚砜合物（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

[0499] ［方法］

[0500] 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。

[0501] 温度控制器 :PCT-20（理学电机株式会社制）

[0502] 升温速度 :2℃ / 分钟

[0503] 测定温度 :30℃、40℃、60℃、80℃、120℃、140℃、180℃、200℃、205℃、210℃以及 215℃

[0504] ［结果］

[0505] 在 30℃～ 80℃未见晶形转换，但在大于或等于 120℃的温度下可见向甲磺酸盐的结晶 (C) 的转换。

[0506] （粉末 X 射线衍射测定）

[0507] 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。

[0508] 使用装置 :RINT-2000（理学电机株式会社制）

[0509] 使用的 X 射线 :CuKα 射线

[0510] 单色器 :弯曲结晶单色器

[0511] 角度计 :立式角度计

[0512] 计数器 :闪烁计数器

[0513] 管电压 :40kV

[0514] 管电流 :200mA

[0515] 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）

[0516] 扫描轴 :2θ / θ

[0517] 扫描范围 :2θ = 5° ～ 40°

[0518] 发散狭缝 :0.5°

[0519] 散射狭缝 :0.5°

[0520] 受光狭缝 :0.3mm

[0521] 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（2θ）的峰和强度分别如表 12 ～表 19 所示。

[0522]

[表12]

峰编号	2θ	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	2θ	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	2077	9
2	8.250	0.153	10.7084	4113	18	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	4887	22
4	9.200	0.141	9.6046	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	2050	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	2667	12
8	12.240	0.188	7.2251	1853	8	38	31.280	0.188	2.8572	1387	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	15.700	0.176	5.6398	7350	33	42	33.120	0.212	2.7026	1597	7
13	16.550	0.188	5.3520	1293	6	43	33.710	0.141	2.6566	1337	6
14	18.580	0.176	4.7715	9897	44	44	34.290	0.259	2.6130	1163	5
15	19.230	0.188	4.6117	15977	71	45	34.640	0.165	2.5874	1223	5
16	19.930	0.165	4.4513	4883	21	46	34.940	0.188	2.5658	1350	6
17	20.330	0.188	4.3646	13577	60	47	35.080	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	1577	7
20	22.410	0.259	3.9640	5203	23	50	38.140	0.188	2.3578	1500	7
21	22.970	0.165	3.8685	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	2.2851	1650	7
23	24.110	0.176	3.6882	5120	23						
24	24.540	0.176	3.6245	5353	24						
25	24.990	0.188	3.5603	5263	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	8426	37						
29	26.880	0.188	3.3141	4038	18						
30	27.400	0.176	3.2524	2080	9						

[0523]

[0524]

[表13]

峰编号	2 θ	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	2 θ	半高宽	d值	强度	相对强度
1	6.540	0.188	13.5039	1954	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	6
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	7.2369	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	5.7415	1600	9	40	31.800	0.118	2.8117	1412	8
11	16.740	0.165	5.2917	3445	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	35.400	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	4.6964	3479	19	46	37.240	0.259	2.4125	1412	8
17	19.400	0.236	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	3163	17						
29	25.880	0.212	3.4398	2012	11						
30	26.400	0.141	3.3732	2288	12						

[表14]

峰编号	2θ	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	2θ	半高宽	d值	强度	相对强度
1	5.720	0.141	15.4378	3079	45	31	33.560	0.118	2.6681	1671	24
2	9.640	0.165	9.1672	2229	33	32	34.440	0.141	2.6019	1267	19
3	10.140	0.188	8.7163	2788	41						
4	10.500	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	0.212	6.3933	3333	49						
9	15.280	0.165	5.7938	1862	27						
10	15.620	0.188	5.6685	1508	22						
11	16.440	0.212	5.3875	1488	22						
12	17.060	0.165	5.1931	2154	32						
13	17.620	0.259	5.0293	4766	69						
14	19.160	0.212	4.6284	6828	100						
15	19.800	0.235	4.4802	2896	42						
16	20.340	0.282	4.3625	2279	33						
17	20.760	0.212	4.2752	2079	30						
18	21.460	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	0.306	3.7293	3157	46						
23	24.940	0.353	3.5673	3958	58						
24	25.780	0.212	3.4529	3571	52						
25	26.800	0.118	3.3238	1438	21						
26	28.300	0.118	3.1509	2039	30						
27	29.900	0.165	2.9859	1683	25						
28	31.040	0.118	2.8788	1467	21						
29	31.160	0.118	2.8679	1379	20						
30	32.760	0.165	2.7314	1429	21						

[0525]

[0526]

[表15]

峰编号	2 θ	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	2 θ	半高宽	d值	强度	相对强度
1	6.160	0.141	14.3361	3760	37	31	26.920	0.141	3.4316	2278	23
2	9.840	0.165	8.9813	3062	31	32	26.220	0.118	3.3960	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	12.300	0.141	7.1900	1923	19	35	27.980	0.235	3.1862	1798	18
6	12.540	0.118	7.0530	1783	18	36	28.400	0.212	3.1401	2785	28
7	12.960	0.141	6.8253	1912	19	37	28.760	0.141	3.1016	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	5.9566	1905	19	40	29.620	0.165	3.0134	1818	18
11	15.200	0.165	5.8241	3047	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	1267	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	1362	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	36.100	0.188	2.4860	1245	12
20	20.820	0.212	4.2630	3305	33	50	37.640	0.306	2.3878	1565	16
21	21.260	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	6733	67						
27	24.020	0.141	3.7018	5015	50						
28	24.320	0.259	3.6568	4275	43						
29	24.760	0.259	3.5928	2563	26						
30	25.540	0.282	3.4848	8082	81						

[表16]

峰编号	2 θ	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	2 θ	半高宽	d值	强度	相对强度
1	5.700	0.212	15.4919	1821	25	31	24.340	0.259	2.3730	1700	23
2	5.100	0.188	14.4770	1946	26	32	25.280	0.329	2.4741	1886	26
3	8.020	0.212	11.0149	4092	56	33	27.340	0.165	2.3696	1400	19
4	9.640	0.212	9.1672	2379	32						
5	10.540	0.165	8.3864	2031	27						
6	11.280	0.259	7.8378	3871	53						
7	12.680	0.236	6.9754	2179	29						
8	14.140	0.259	6.2583	1358	18						
9	16.120	0.212	5.4938	1529	21						
10	17.200	0.259	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	4.0153	2588	35						
17	23.900	0.282	3.8803	5721	78						
18	23.400	0.188	3.7985	4458	61						
19	23.740	0.259	3.7448	5092	69						
20	24.280	0.259	3.6628	3925	53						
21	24.760	0.188	3.5928	1971	27						
22	25.060	0.235	3.5505	2164	29						
23	25.500	0.282	3.4902	2454	33						
24	26.300	0.282	3.3858	2083	28						
25	26.960	0.329	3.3044	7362	100						
26	26.300	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	1554	21						
30	31.660	0.353	2.8238	1323	18						

[0527]

[表17]

峰编号	2θ	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	2θ	半高宽	d值	强度	相对强度
1	9.360	0.188	9.4408	6027	100	31	31.640	0.118	2.8255	960	16
2	10.200	0.165	8.6651	2107	35	32	32.520	0.141	2.7510	1057	18
3	10.460	0.165	8.4503	3292	55	33	33.340	0.212	2.6852	1740	29
4	12.400	0.165	7.1323	2693	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	537	16
7	14.400	0.165	6.1459	1432	24	37	37.360	0.259	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	1560	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	4.5670	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	46						
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	25.660	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	3.1796	2292	38						
27	28.480	0.118	3.1314	996	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						

[0528] [表18]

[0529]

峰编号	2 θ	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	0.235	8.3078	5392	96
4	13.480	0.165	6.5632	1862	33
5	13.620	0.165	6.4960	1783	32
6	14.520	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	18.360	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	3658	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

[0530]

[表19]

峰编号	2 θ	半高宽	d值	强度	相对强度	峰编号	2 θ	半高宽	d值	强度	相对强度
1	6.480	0.165	13.6288	2662	20	31	26.740	0.188	3.3311	3650	27
2	9.040	0.141	9.7743	5021	38	32	27.260	0.188	3.2684	5421	41
3	9.580	0.141	9.2245	10096	76	33	27.480	0.141	3.2431	3008	23
4	10.600	0.118	8.3390	2671	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	6.0456	1712	13	37	29.560	0.212	3.0184	2117	16
8	15.080	0.141	5.8702	7054	53	38	30.360	0.212	2.9417	2275	17
9	17.740	0.235	4.9956	2575	20	39	30.860	0.188	2.8951	2250	17
10	18.140	0.165	4.8863	4188	32	40	31.860	0.141	2.8065	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	6029	45	42	33.600	0.259	2.6650	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	1680	12
17	20.920	0.141	4.2428	2729	21	47	37.520	0.235	2.3951	1650	12
18	21.280	0.118	4.1719	2771	21	48	38.180	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	4.0845	4908	37	50	39.640	0.118	2.2718	1500	11
21	22.140	0.165	4.0117	3754	28						
22	22.680	0.165	3.9174	13275	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	5350	40						
26	24.880	0.165	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						

[0531] (^{13}C 固体 NMR 光谱的测定)

[0532] 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}C 固体 NMR 光谱。

[0533] 使用装置 :CMX-300(Chemagnetics)

[0534] 测定温度：室温（22℃）

[0535] 标准物质：聚（二甲基硅氧烷）（内部标准：1.56ppm）

[0536] 测定核：^{13}C(75.497791MHz)

[0537] 脉冲反复时间：25 秒

[0538] 脉冲模式：TOSS 测定

[0539] 实施例 5 和 7 中得到的各结晶的 ^{13}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。

[0540] [表 20]

[0541]

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

[0542] [表 21]

[0543]

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

[0544] （红外吸收光谱的测定）

[0545] 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 ELMERJAPAN 社制)，在 4000 ～ 400cm^{-1} 的测定范围内，在分解能为 4cm^{-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。

[0546] 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 (cm^{-1}) 以及透光率 (% T) 分别如表 22 ～ 27 所示。

[0547] [表 22]

[0548]

甲磺酸盐 (A)							
波数 (cm^{-1})	%T	波数 (cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%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		

[0549] [表 23]

[0550]

甲磺酸盐 (B)							
波数 (cm^{-1})	%T	波数 (cm^{-1})	%T	波数 (cm^{-1})	%T	波数 (cm^{-1})	%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		

[0551] [表 24]

[0552]

甲磺酸盐（C）							
波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%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		

[0553] [表 25]

[0554]

甲磺酸盐(I)							
波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T
3397.97	86.39	1505.67	75.91	1057.74	71.52	601.50	59.64
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	1148.06	51.51	668.46	68.22		
1557.92	64.45	1091.15	69.64	650.21	68.04		

[0555] [表 26]

[0556]

乙磺酸盐(α)							
波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(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		

[0557] [表 27]

[0558]

乙磺酸盐(β)							
波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(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		

[0559] （药物组合物的制备）

[0560] 1mg 片

[0561] 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 03F42069YELLOW，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。

[0562] 10mg 片

[0563] 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 03F42069YELLOW，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。

[0564] 100mg 片

[0565] 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。

[0566] 产业上的可利用性

[0567] 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。

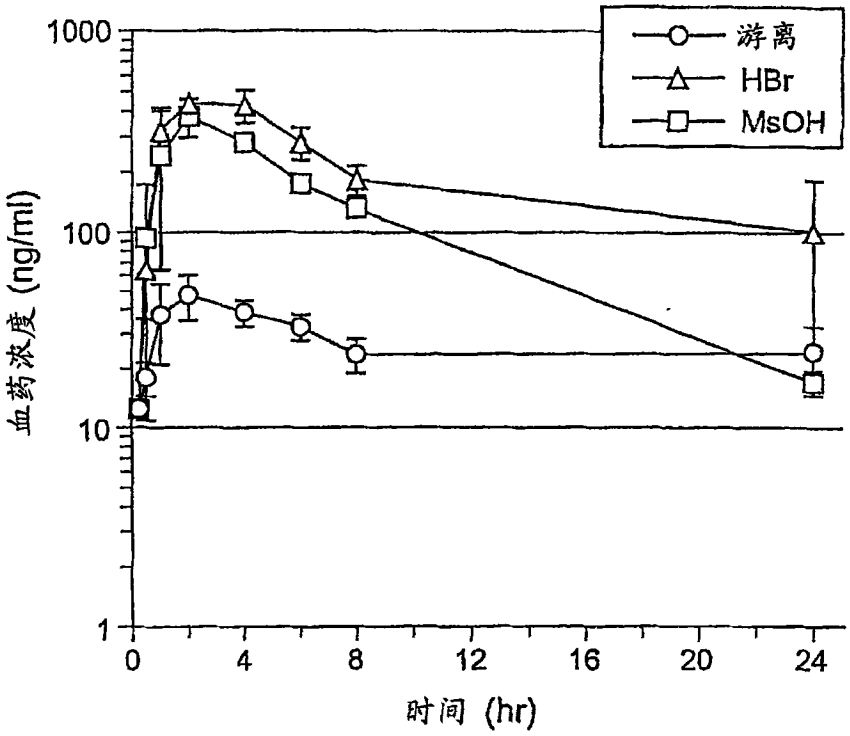


图 1

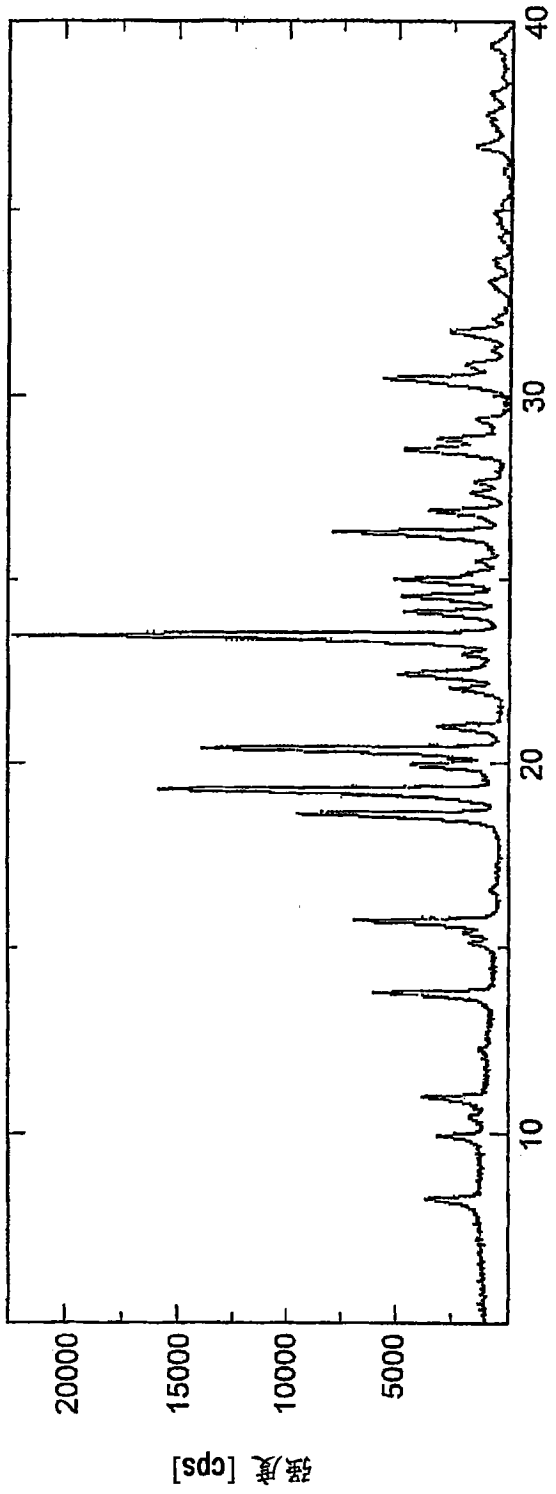


图 2

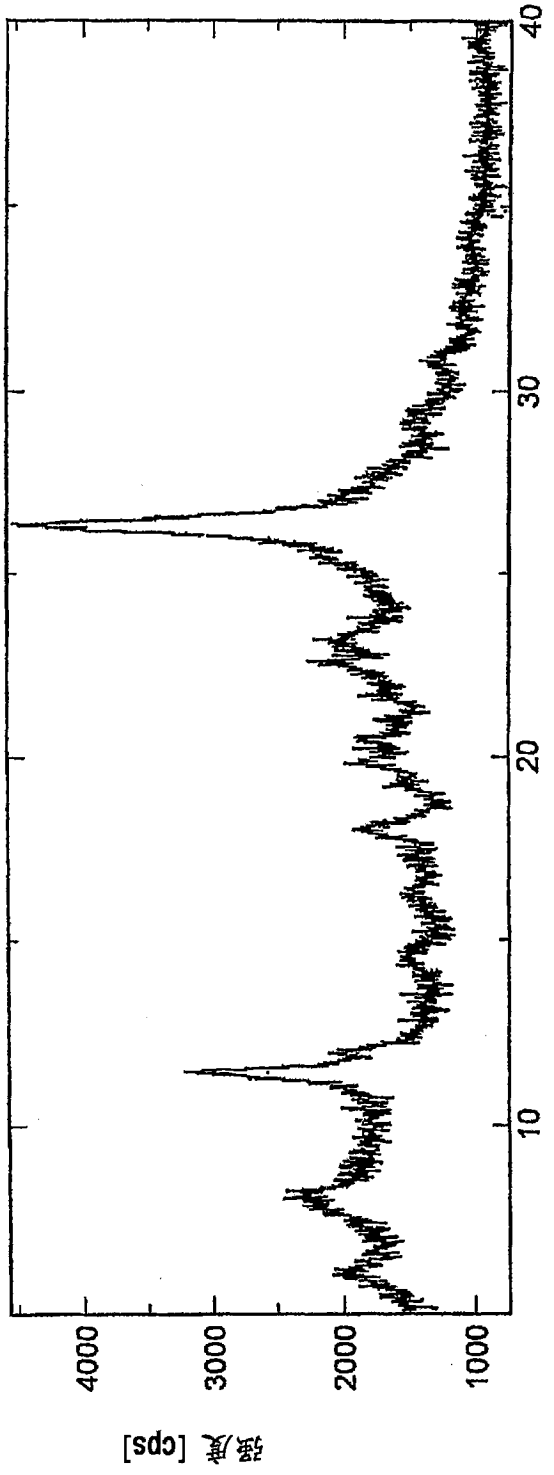


图 3

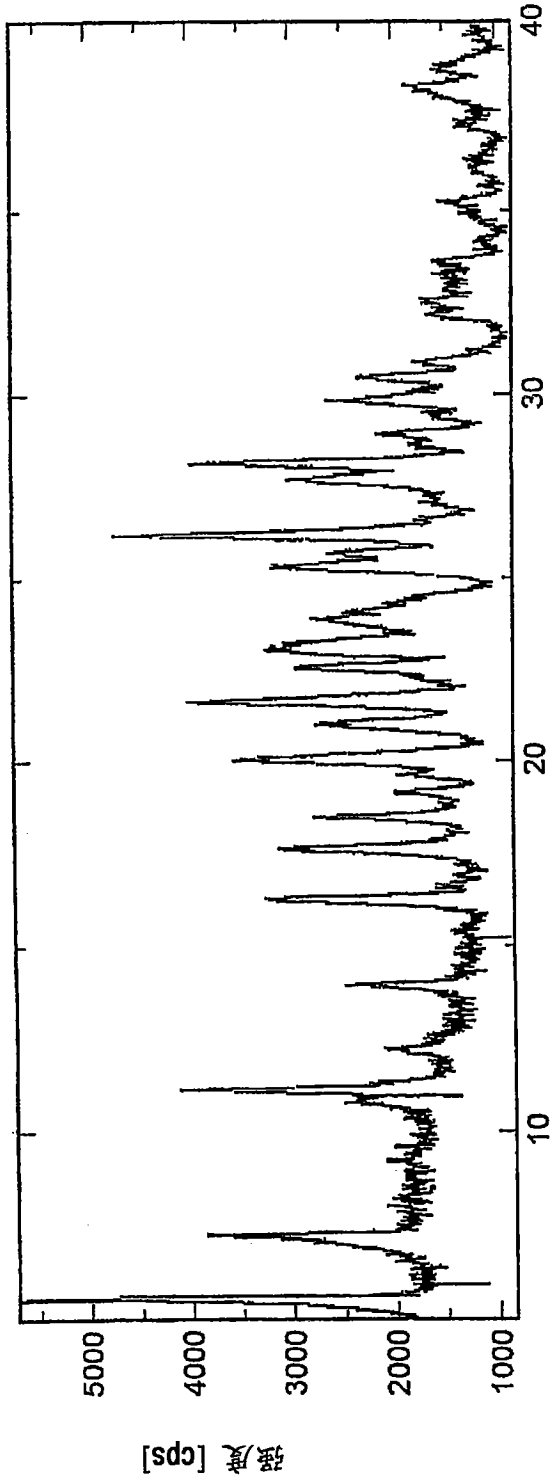


图 4

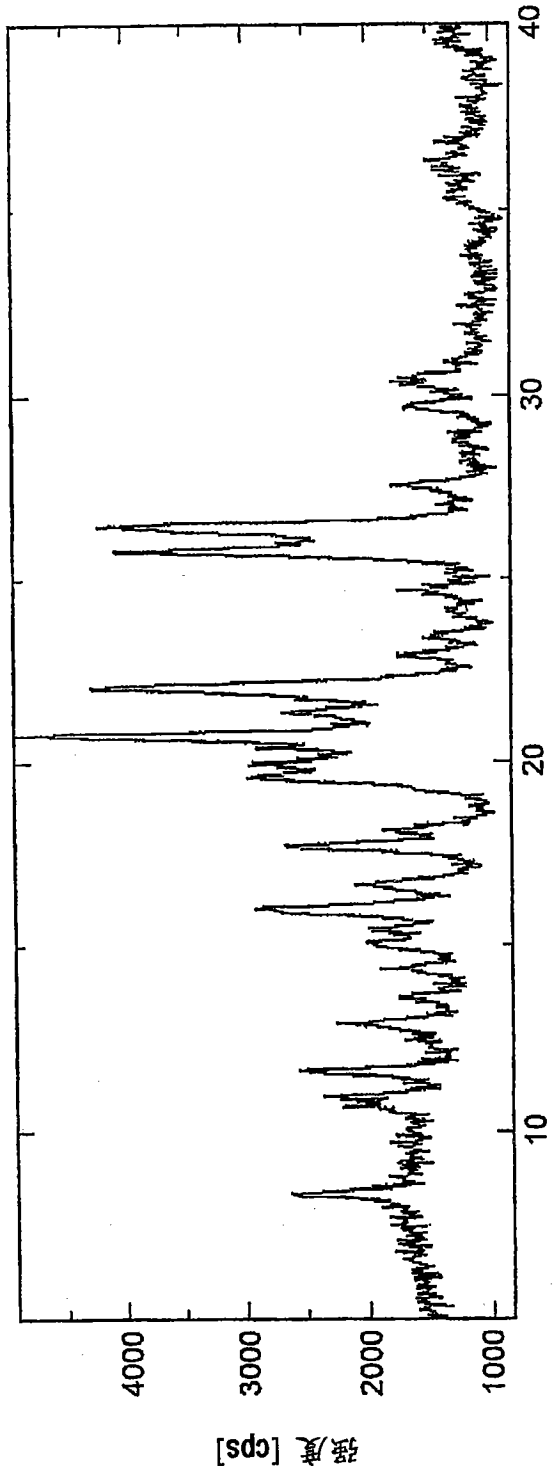


图 5

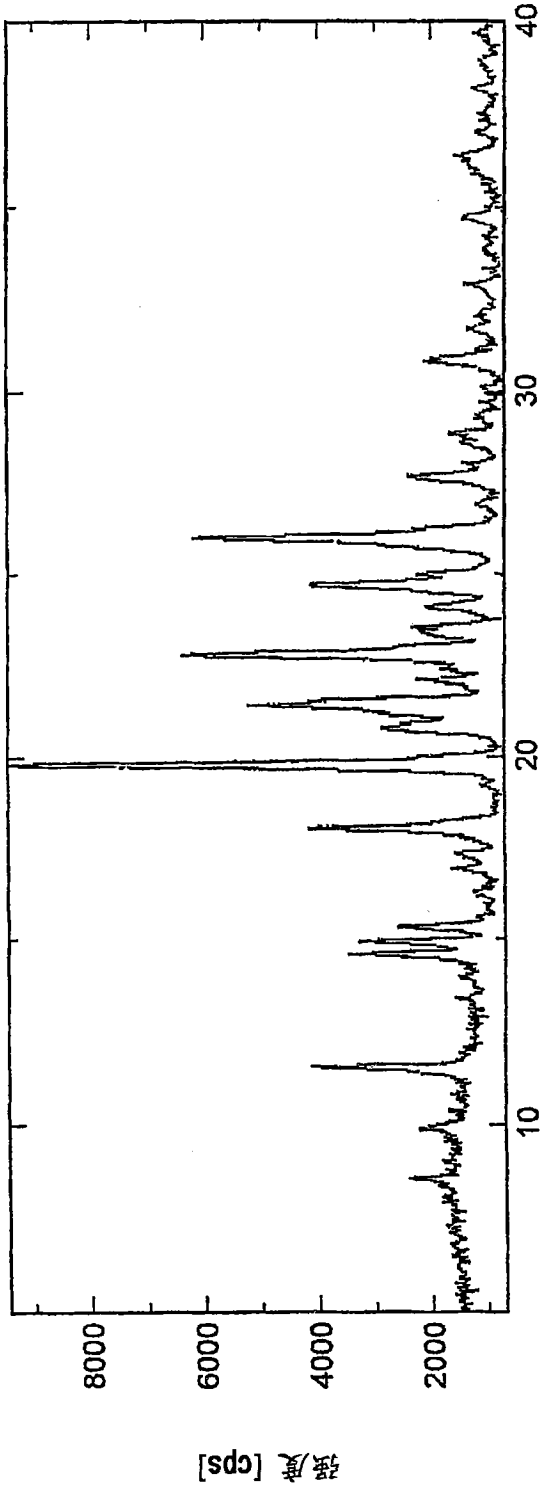


图 6

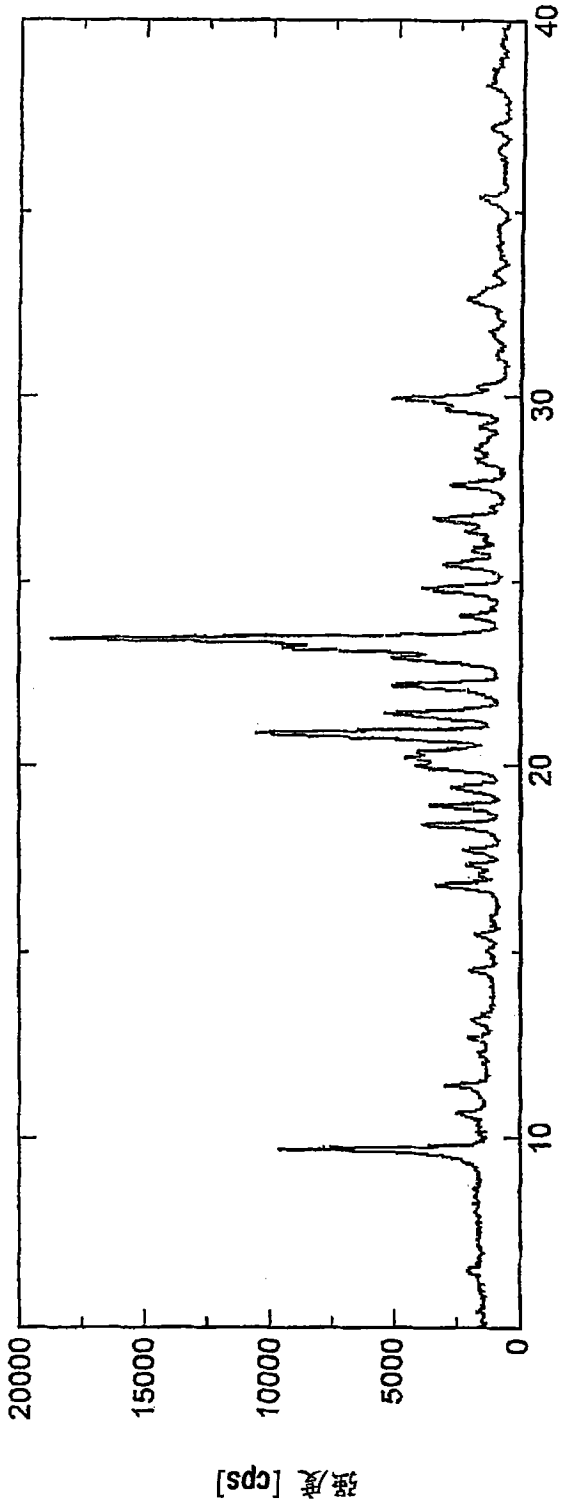


图 7

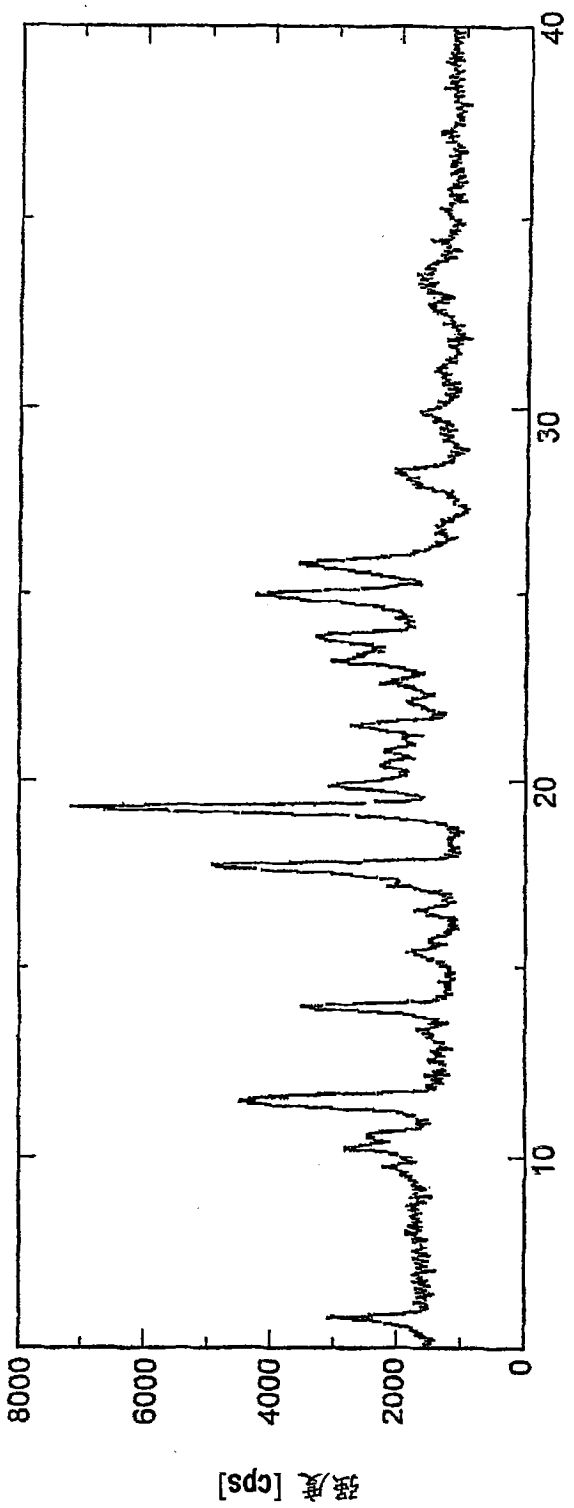


图 8

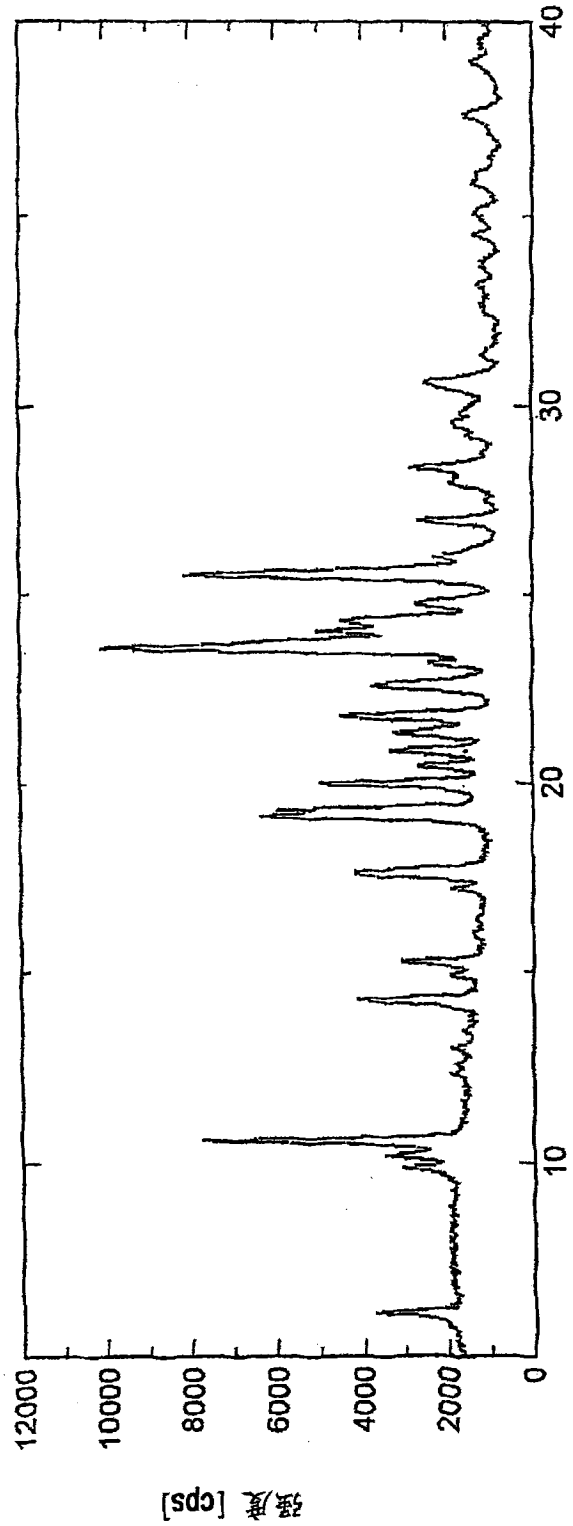


图 9

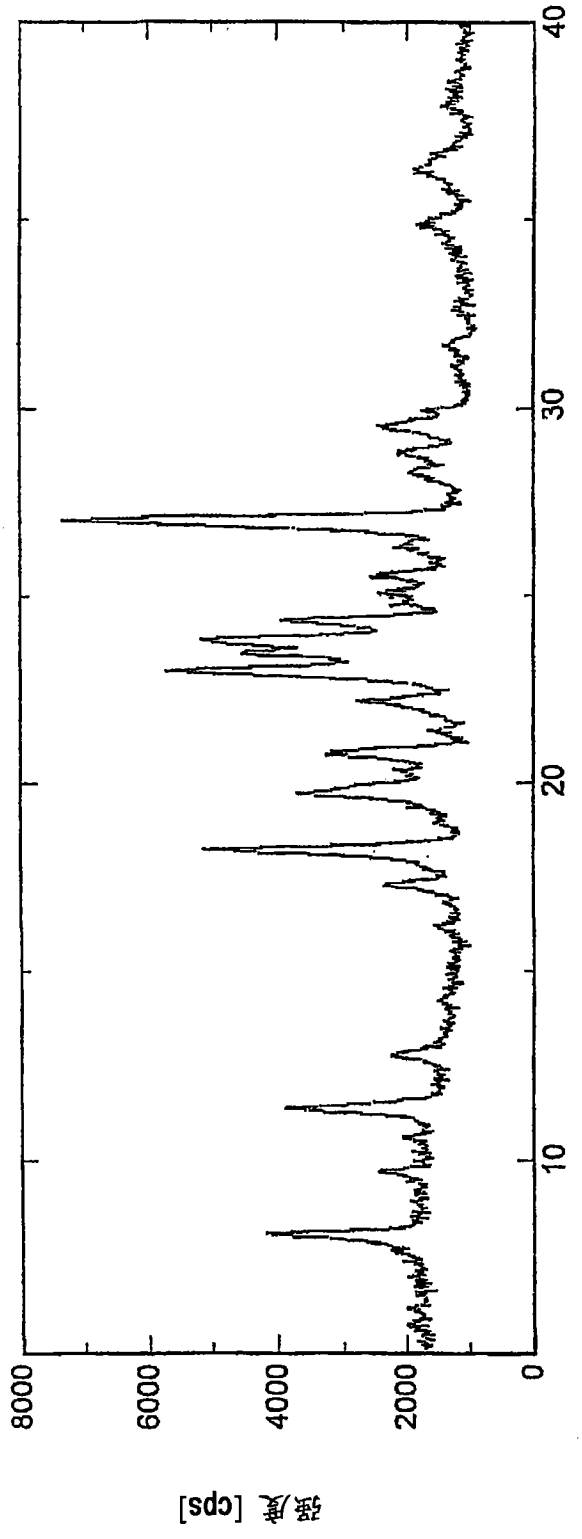


图 10

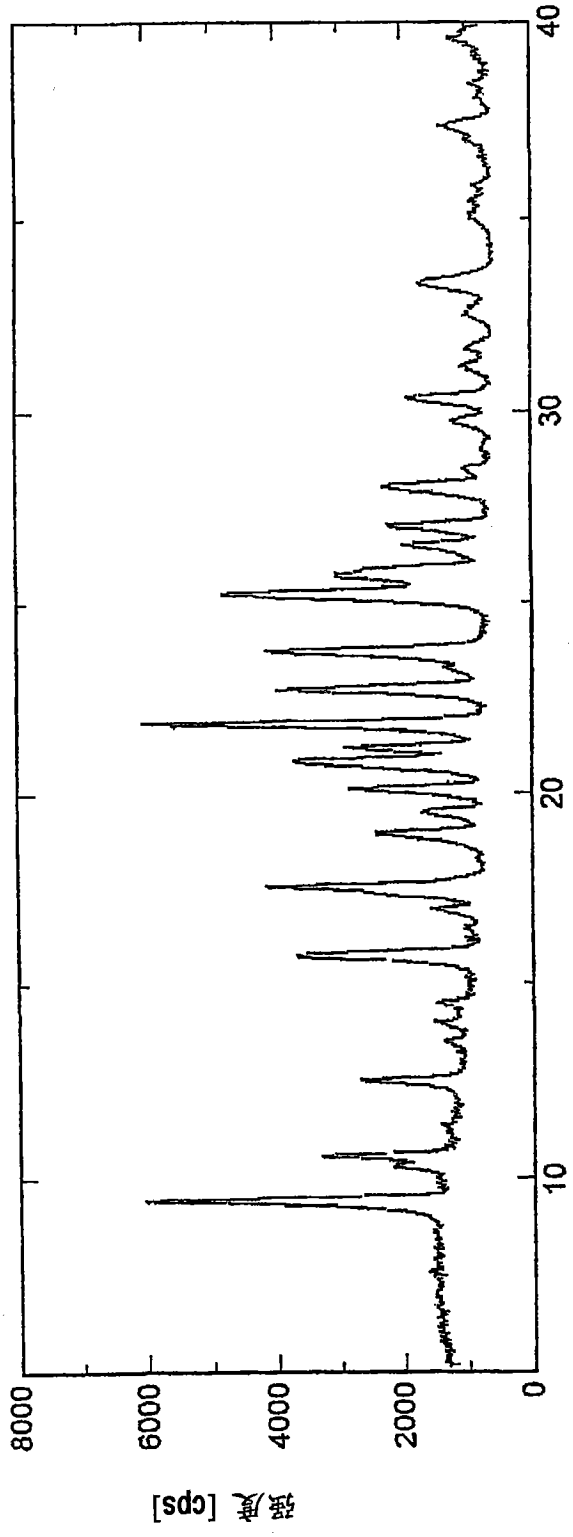


图 11

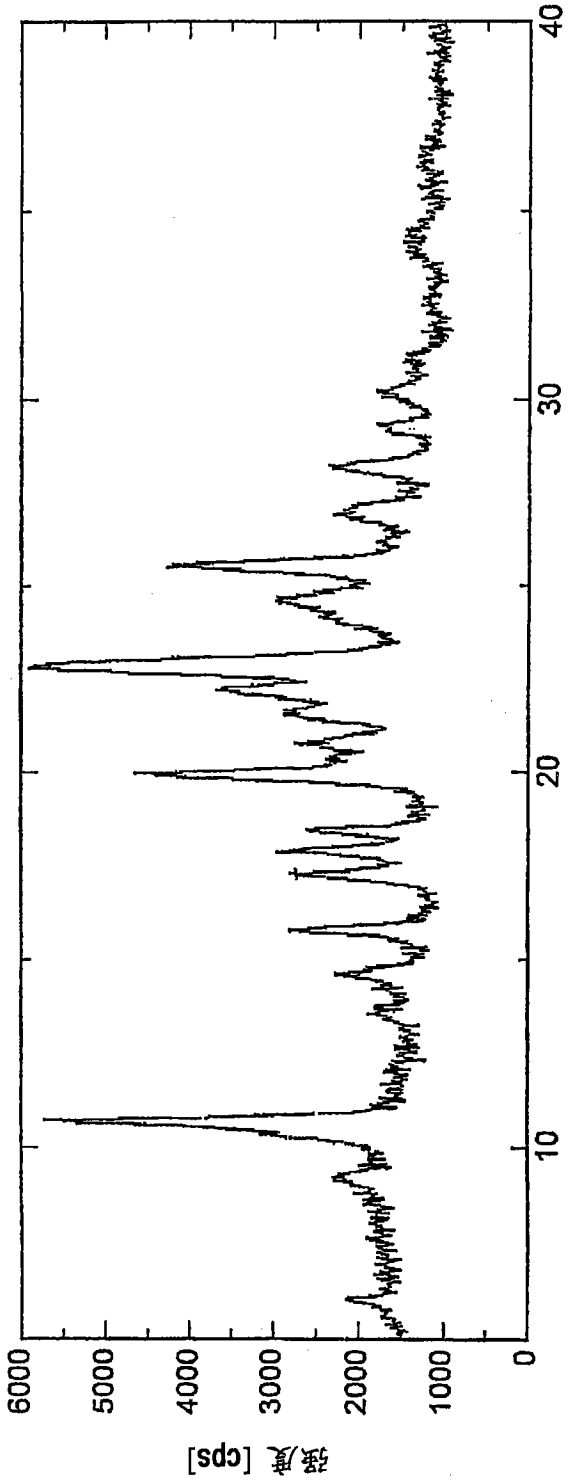


图 12

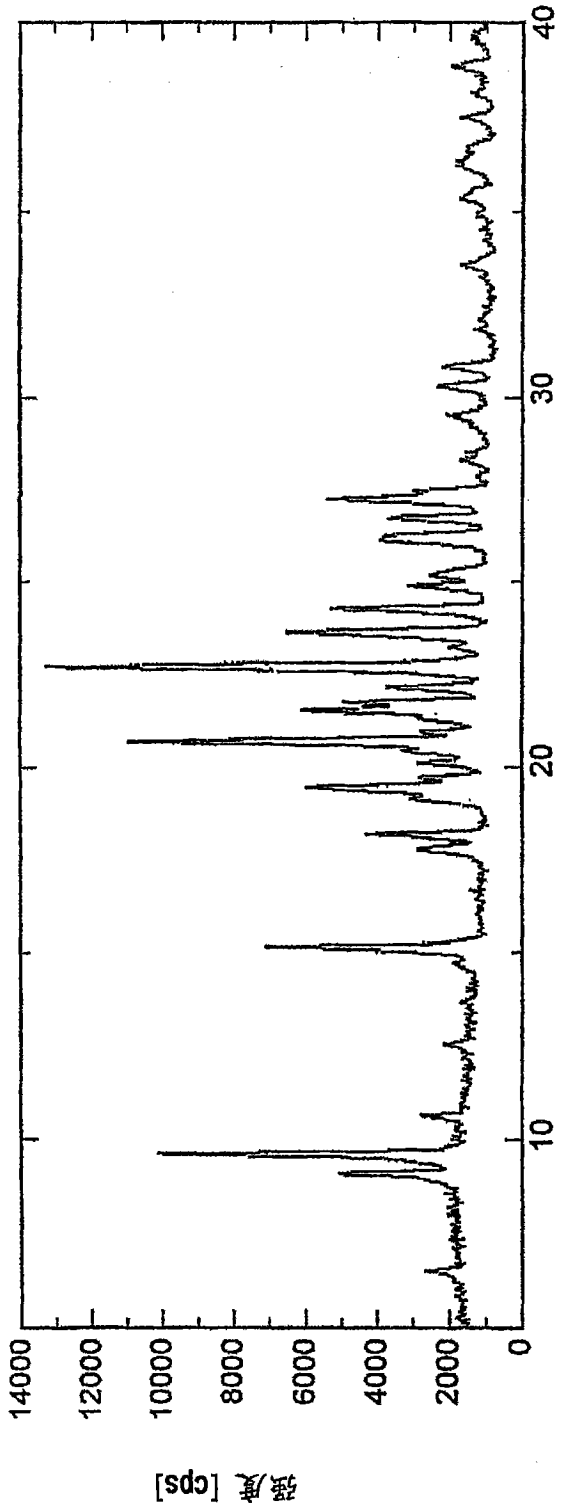


图 13

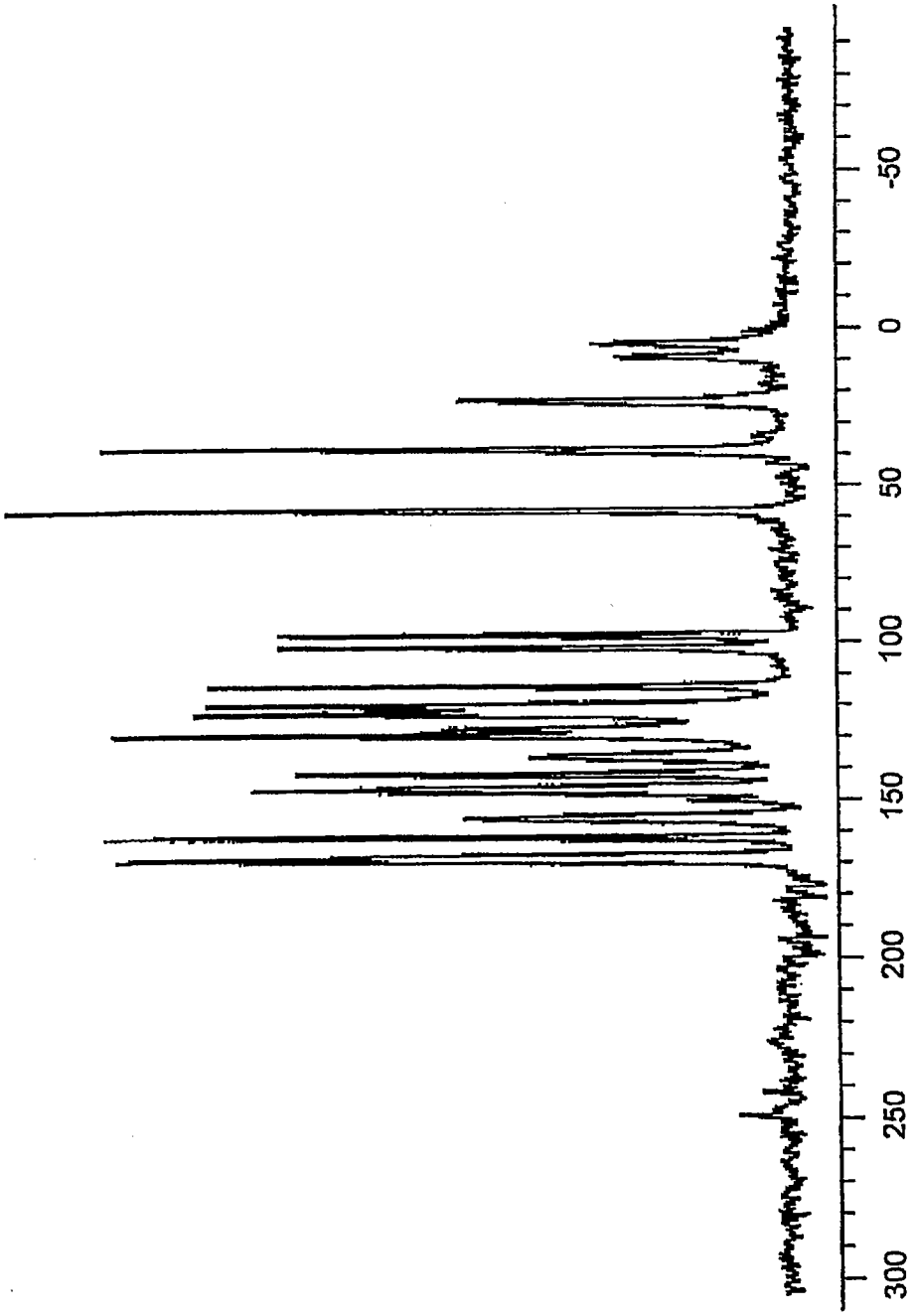


图 14

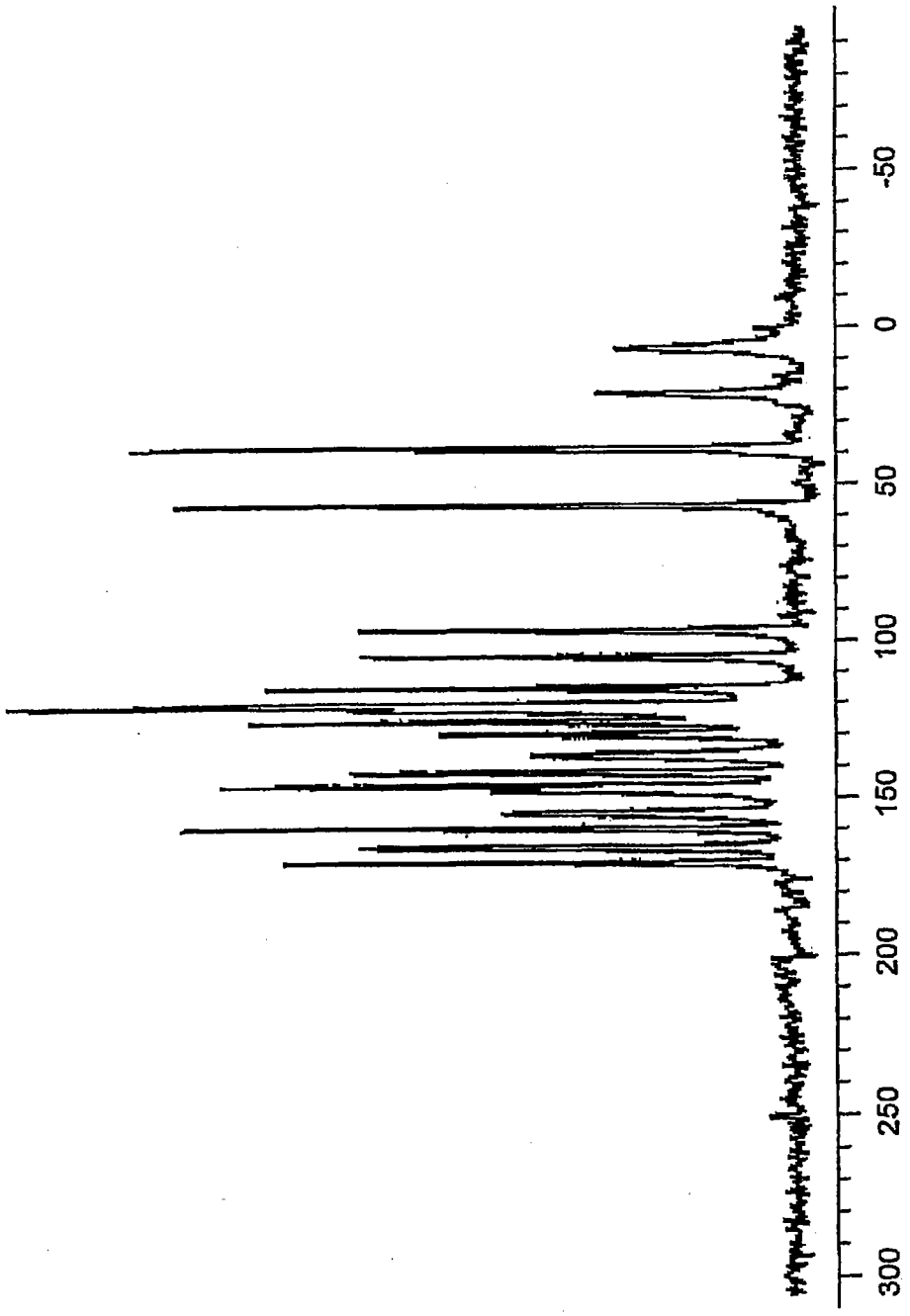


图 15

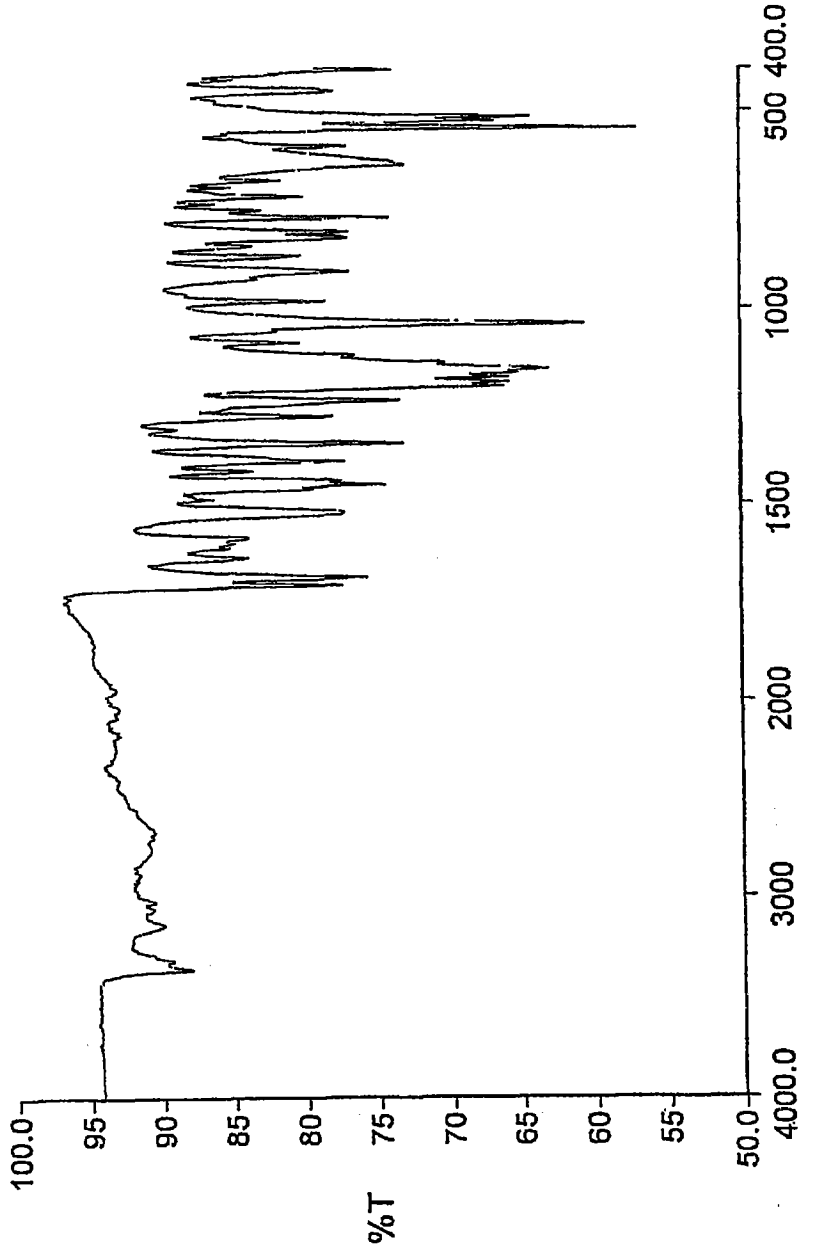

100.0
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50.0
%T
4000.0
3000
2000
1500
1000
500
400.0
cm-1

图 16

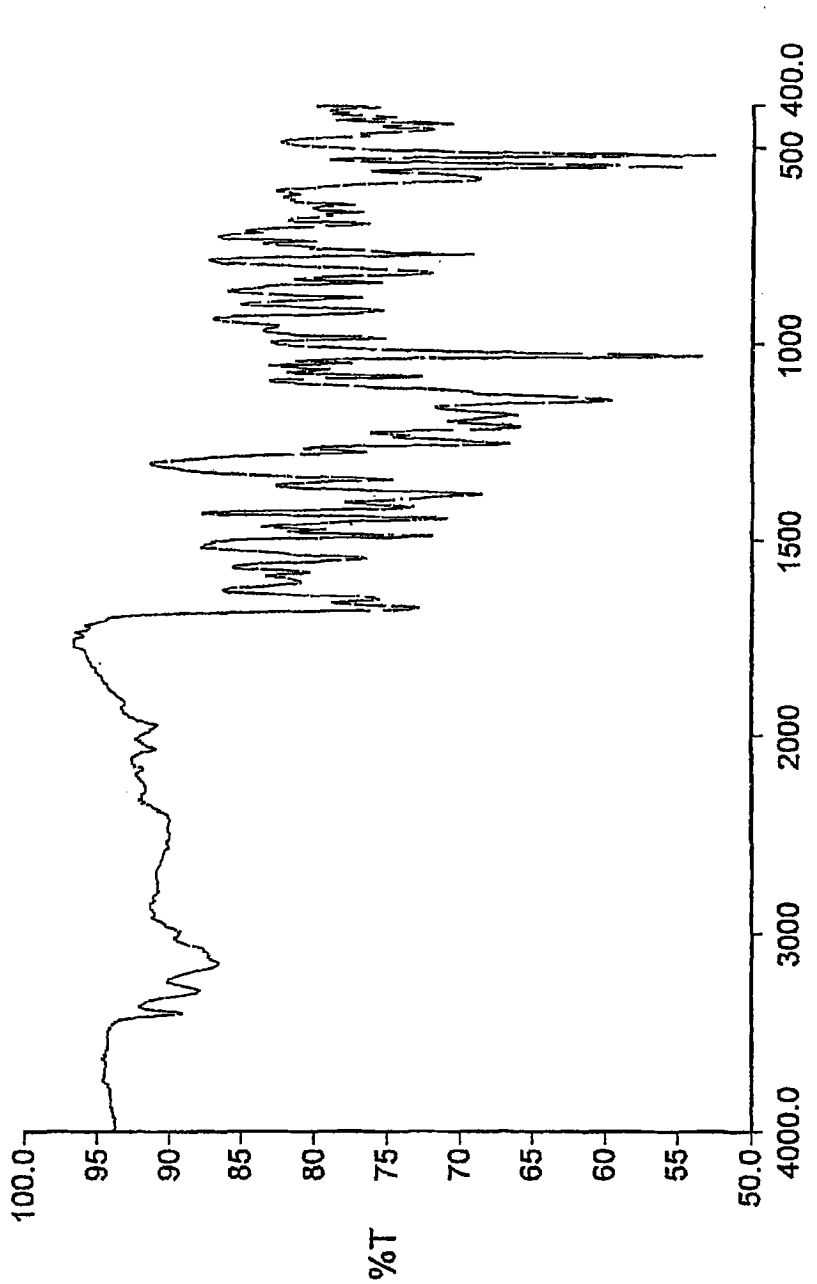

100.0
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50.0
%T
4000.0
3000
2000
1500
1000
500 400.0
cm-1

图 17

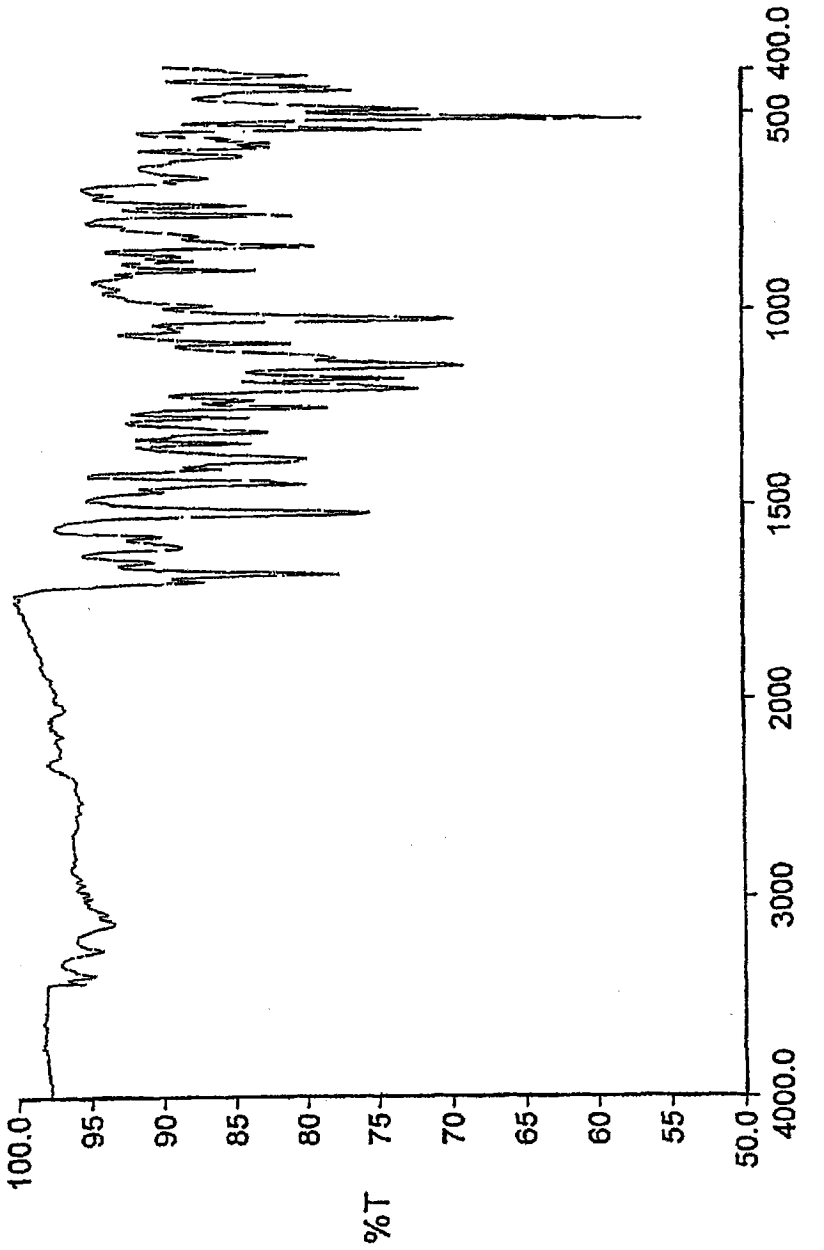

100.0
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50.0
%T
4000.0
3000
2000
1500
1000
500 400.0
cm-1

图 18

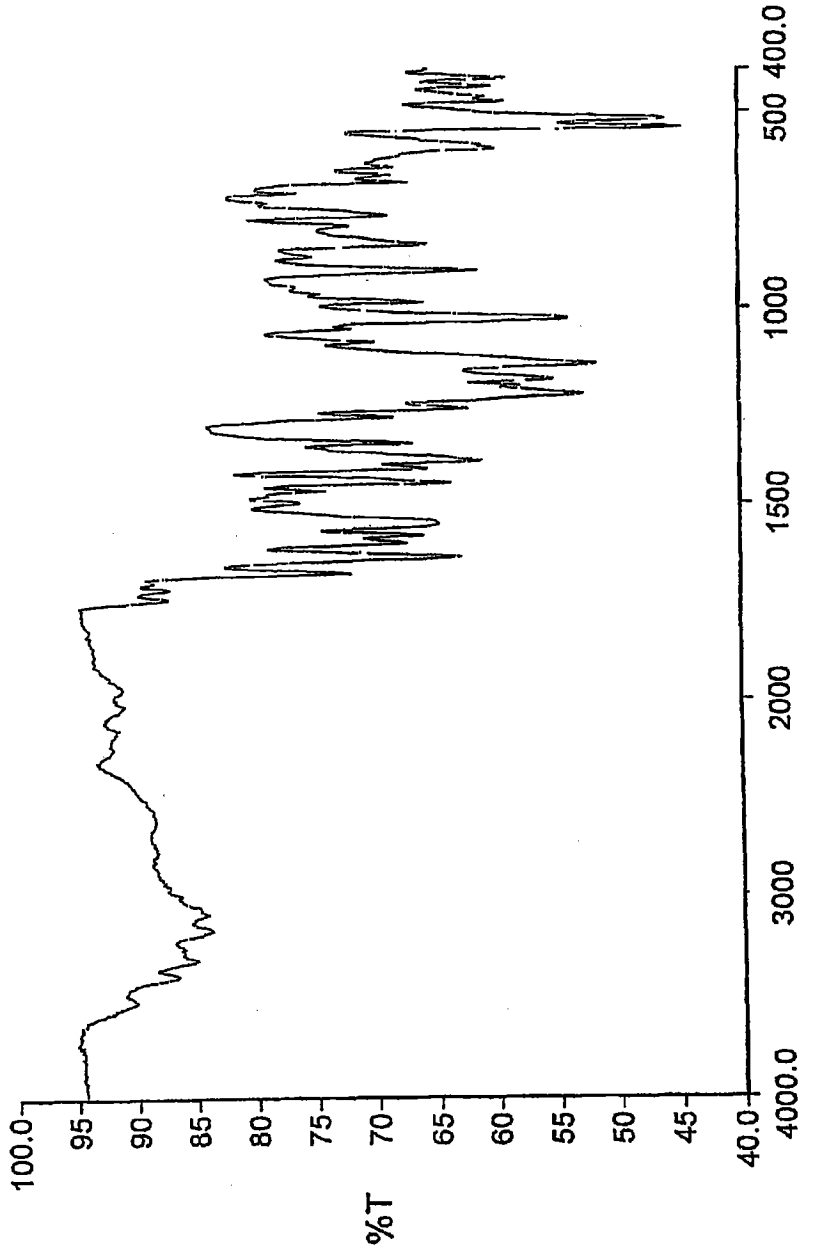

100.0
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40.0
%T
4000.0
3000
2000
1500
1000
500 400.0
cm-1

图 19

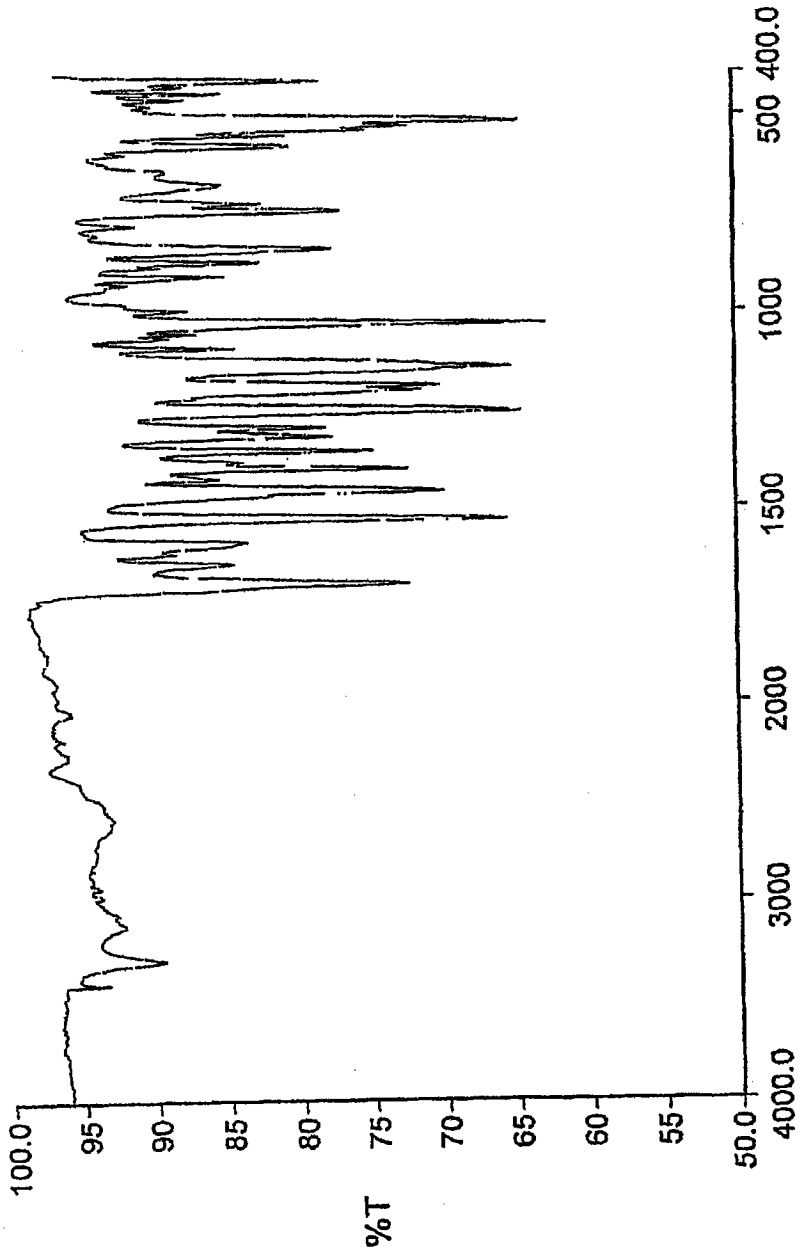

100.0
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50.0
%T
4000.0
3000
2000
1500
1000
500 400.0
cm-1

图 20

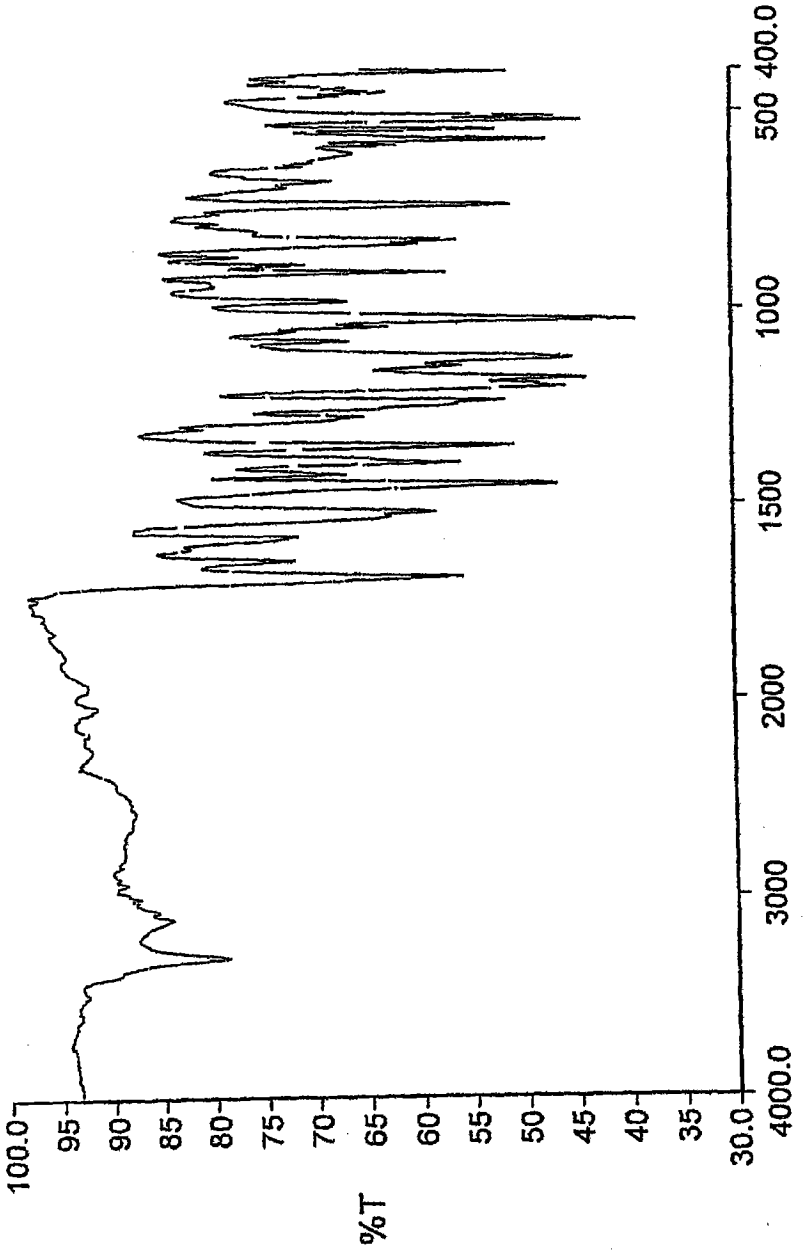

100.0
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30.0
%T
4000.0
3000
2000
1500
1000
500
400.0
cm-1

图 21