



(12) PATENT

(19) NO

(11) 339110

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 215/48 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20063383	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.12.22 PCT/JP2004/19223
(22)	Inng.dag	2006.07.21	(85)	Videreføringsdag	2006.07.21
(24)	Løpedag	2004.12.22	(30)	Prioritet	2003.12.25, JP, 2003-430939
(41)	Alm.tilgj	2006.09.25			
(45)	Meddelt	2016.11.14			
(73)	Innehaver	Eisai R & D Management Co Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, JP-112-8088 TOKYO, Japan			
(72)	Oppfinner	Tomohiro Matsushima, c/o Eisai Co Ltd, Tsukuba Lab., 1-3, Tokodai 5-chome, JP-300-2635 TSUKUBA-SHI, IBARAKI, Japan Taiju Nakamura, c/o Eisai Co Ltd, Kashima Plant, 22-Sunayama, JP-314-0255 KAMISU-SHI, IBARAKI, Japan Kazuhiro Yoshizawa, c/o Eisai Co Ltd, Kashima Plant, 22-Sunayama, JP-314-0255 KAMISU-SHI, IBARAKI, Japan Atsushi Kamada, c/o Eisai Co Ltd, Tsukuba Lab., 1-3, Tokodai 5-chome, JP-300-2635 TSUKUBA-SHI, IBARAKI, Japan Yusuke Ayata, c/o Eisai Co Ltd, Kashima Plant, 22-Sunayama, JP-314-0255 KAMISU-SHI, IBARAKI, Japan Naoko Suzuki, 56-107, Sakaecho 1-chome, JP-300-1233 USHIKU-SHI, IBARAKI, Japan Itaru Arimoto, c/o Eisai Co Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, JP-112-8088 TOKYO, Japan Takahisa Sakaguchi, c/o Eisai Co Ltd, Tsukuba Lab., 1-3, Tokodai 5-chome, JP-300-2635 TSUKUBA-SHI, IBARAKI, Japan Masaharu Gotoda, c/o Eisai Co Ltd, Tsukuba Lab., 1-3, Tokodai 5-chome, JP-300-2635 TSUKUBA-SHI, IBARAKI, Japan			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Krystall av salt av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid eller av solvat derav og fremgangsmåter for fremstilling av disse		
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2002/032872 A1		
(57)	Sammendrag			

Krystaller av hydrokloridet, hydrobromidet, p-toluensulfonatet, sulfatet, metansulfonatet eller etansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid eller krystaller av et solvat av hvilken som helst av disse.

Beskrivelse

En krystallinsk form av metansulfonatsaltet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid og en fremgangsmåte for fremstilling av de samme.

Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en krystallinsk form av metansulfonatsaltet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid og en fremgangsmåte for fremstilling av de samme.

Bakgrunnsteknikk

4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (ytterligere navn: 4-[3-klor-4-(N'-cyklopropylureido)fenoksy]-7-metoksykinolin-6-karboksamid) er kjent for å utvise en fremragende angiogenese-inhibering som et produkt i fri form, som beskrevet i Eksempel 368 i Patentpublikasjon 1. 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid er også kjent for å utvise en sterk inhiberende virkning for c-kit kinase (ikke-Patentpublikasjon 1, Patentpublikasjon 2).

Der har imidlertid vært et lenge følt behov for tilveiebringelse av en c-kit kinase-inhibitor eller angiogeneseinhibitor som har en høy ustabilitet som et medikament og overlegne egenskaper hva angår fysiske egenskaper og farmakokinetikk sammenlignet med produktet i fri form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid.

[Patentpublikasjon 1] WO 02/32872

[Patentpublikasjon 2] WO 2004/080462

[kke-Patentpublikasjon 1] 95th Annual Meeting Proceedings, AACR (American Association for Cancer Research), Volume 45, side 1070-1071, 2004

Omtale av oppfinnelsen

Problemer som skal løses ved oppfinnelsen

Det er et formål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en krystallinsk form av saltet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid eller solvatet av saltet som har høy ustabilitet som et medikament og en fremgangsmåte for fremstilling av de samme.

Midler for å løse problemene

Den foreliggende oppfinnelse er definert i de vedlagte kravene. Gjenstander som ikke er omfattet av omfanget av kravene utgjør ikke del av foreliggende oppfinnelse.

For å oppnå det ovennevnte formål, tilveiebringer den foreliggende redegjørelse de følgende:

<1> En krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, hvori den krystallinske forbindelsen er hydrokloridet av forbindelsen, hydrobromidet av forbindelsen, p-toluensulfonatet av forbindelsen, sulfatet av forbindelsen, metansulfonatet av forbindelsen eller etansulfonatet av forbindelsen, eller solvatet av saltet;

<2> En krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat eller solvatet av saltet;

<3> En krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-etansulfonat eller solvatet av saltet;

<4> En krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat;

<5> En krystallinsk form av hydratet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat;

<6> En krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat;

- <7> En krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat;
- <8> En krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-etansulfonat;
- <9> En krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-etansulfonat;
- <10> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form A) som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $9,65^\circ$ og $18,37^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon;
- <11> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form A) som har topper ved kjemiske skift ved omtrent 162,4 ppm, omtrent 128,0 ppm, omtrent 102,3 ppm og omtrent 9,9 ppm i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <11-1> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form A) som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 162,4 ppm i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <11-2> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form A) som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 128,0 ppm i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <11-3> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form A) som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 102,3 ppm i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <11-4> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form A) som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent 9,9 ppm i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <12> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form A) som har absorpsjonsbånd ved bølgetall på $1161 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $1044 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;
- <12-1> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form A) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $1161 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;
- <12-2> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form A) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $1044 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

- <13> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form B) som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $5,72^\circ$ og $13,84^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon;
- <14> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form B) som har absorpsjonsbånd ved bølgetall på $1068 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $918 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;
- <14-1> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form B) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $1068 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;
- <14-2> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form B) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $918 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;
- <15> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form C) som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $14,20^\circ$ og $17,59^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon;
- <16> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form C) som har toppe ved kjemiske skift på omtrent $160,2 \text{ ppm}$, omtrent $126,6 \text{ ppm}$, omtrent $105,6 \text{ ppm}$ og omtrent $7,8 \text{ ppm}$ i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <16-1> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form C) som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $160,2 \text{ ppm}$ i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <16-2> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form C) som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $126,6 \text{ ppm}$ i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <16-3> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form C) som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $105,6 \text{ ppm}$ i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <16-4> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form C) som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $7,8 \text{ ppm}$ i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum;
- <17> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form C) som har absorpsjonsbånd ved bølgetall på $1324 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $579 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;
- <17-1> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form C) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $1324 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<17-2> En krystallinsk form som angitt i (4) (Form C) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $579 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<18> En krystallinsk form som angitt i (5) (Form F) som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $8,02^\circ$ og $18,14^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon;

<19> En krystallinsk form som angitt i (7) (Form I) som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $9,36^\circ$ og $12,40^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon;

<20> En krystallinsk form som angitt i (7) (Form I) som har absorpsjonsbånd ved bølgetall på $1750 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $1224 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<20-1> En krystallinsk form som angitt i (7) (Form I) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $1750 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<20-2> En krystallinsk form som angitt i (7) (Form I) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $1224 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<21> En krystallinsk form som angitt i (8) (Form α) som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $15,70^\circ$ og $17,18^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon;

<22> En krystallinsk form som angitt i (8) (Form α) som har absorpsjonsbånd ved bølgetall på $1320 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<22-1> En krystallinsk form som angitt i (8) (Form α) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $1320 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<22-2> En krystallinsk form som angitt i (8) (Form α) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<23> En krystallinsk form som angitt i (8) (Form β) som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $6,48^\circ$ og $9,58^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon;

<24> En krystallinsk form som angitt i (8) (Form β) som har absorpsjonsbånd ved bølgetall på $1281 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $985 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<24-1> En krystallinsk form som angitt i (8) (Form β) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $1281 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<24-2> En krystallinsk form som angitt i (8) (Form β) som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på $985 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum;

<25> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form A), omfattende et trinn med blanding av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, et løsningsmiddel og metansulfonsyre for oppløsning;

<25-1> En fremgangsmåte som angitt i (25), hvori løsningsmidlet er metanol, etanol eller 2-propanol;

<26> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form A), omfattende et trinn med blanding av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, eddiksyre og metansulfonsyre for oppløsning;

<26-1> En fremgangsmåte som angitt i (26), som videre omfatter et trinn med tilsetning av et svakt løsningsmiddel til blandingen;

<26-2> En fremgangsmåte som angitt i (26-1), hvori det dårlige løsningsmidlet er metanol eller etanol;

<27> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form B), som omfatter et trinn med tørking av en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form I) for å fjerne eddiksyre;

<28> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form C), som omfatter et trinn med oppvarming av en krystallinsk form av

dimetylsulfoksid-solvatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat;

<29> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form C), som omfatter et trinn med blanding av en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form I) og et løsningsmiddel;

<29-1> En fremgangsmåte som angitt i (29), hvori løsningsmidlet er metanol, etanol eller 2-propanol;

<30> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form C), som omfatter et trinn med blanding av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, eddiksyre og metansulfonsyre for oppløsning;

<30-1> En fremgangsmåte som angitt i (30), som videre omfatter et trinn med tilsetning av et svakt løsningsmiddel til blandingen;

<30-2> En fremgangsmåte som angitt i (30-1), hvori det dårlige løsningsmiddel er 2-propanol;

<31> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form C), som omfatter et trinn med fukting av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form B);

<32> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av hydratet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form F), som omfatter et trinn med blanding av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, eddiksyre og metansulfonsyre for oppløsning;

<32-1> En fremgangsmåte som angitt i (32), som videre omfatter et trinn med tilsetning av et svakt løsningsmiddel til blandingen;

<32-2> En fremgangsmåte som angitt i (32-1), hvori det dårlige løsningsmiddel er etylacetat eller isopropylacetat;

<33> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form I), som omfatter et trinn med blanding av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, eddiksyre og metansulfonsyre for oppløsning;

<33-1> En fremgangsmåte som angitt i (33), som videre omfatter et trinn med tilsetning av et dårlig løsningsmiddel til blandingen;

<33-2> En fremgangsmåte som angitt i (33-1), hvori det dårlige løsningsmiddel er 1-propanol, 1-butanol eller tert-butanol;

<34> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-etansulfonat (Form α), som omfatter et trinn med blanding av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, et løsningsmiddel og etansulfonsyre for oppløsning;

<34-1> En fremgangsmåte som angitt i (34), hvori løsningsmidlet er dimetylsulfoksid;

<35> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-etansulfonat (Form β), som omfatter et trinn med blanding av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-etansulfonat (Form α) og et løsningsmiddel;

<35-1> En fremgangsmåte som angitt i (27), hvori løsningsmidlet er metanol, etanol eller 2-propanol;

<36> En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-etansulfonat (Form β), som omfatter et trinn med blanding av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-eddiksyre og etansulfonsyre for oppløsning;

- <36-1> En fremgangsmåte som angitt i (36), som videre omfatter et trinn med tilsetning av et svakt løsningsmiddel og vann til blandingen;
- <36-2> En fremgangsmåte som angitt i (36-1), hvori det svake løsningsmiddel er etanol eller 2-propanol;
- <37> Et farmasøytisk preparat, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);
- <38> Et profylaktisk eller terapeutisk middel for en sykdom for hvilken angiogenese-inhibering er effektiv, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);
- <39> En angiogenese-inhibitor, som omfatter den krystallinske form som angitt i et av (1) til (24-2);
- <40> Et anti-tumormiddel, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);
- <41> Et anti-tumormiddel som angitt i (40), hvori tumoren er en pankreatisk cancer, en gastrisk cancer, en koloncancer, en brystcancer, en prostatacancer, en lungecancer, en renal cancer, en hjerne-cancer, en blodcancer eller en ovarial-cancer;
- <42> Et terapeutisk middel for angiom, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);
- <43> En cancer metastase-inhibitor, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);
- <44> Et terapeutisk middel for retinal neovaskularisasjon, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);
- <45> Et terapeutisk middel for diabetisk retinopati, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);
- <46> Et terapeutisk middel for en inflammatorisk sykdom, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);
- <47> Et terapeutisk middel for en inflammatorisk sykdom som angitt i (46), hvori den inflammatoriske sykdom er artritt deformans, revmatoid artritt, psoriasis eller utsatt hypersensitivitetsreaksjon;
- <48> Et terapeutisk middel for aterosklerose, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);

<49> En fremgangsmåte for forebygging eller behandling av en sykdom for hvilken angiogenese-inhibering er effektiv, som omfatter administrering til en pasient av en farmakologisk effektiv dose av den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);

<50> Anvendelse av den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2) for fremstilling av et profylaktisk eller terapeutisk middel for en sykdom for hvilken angiogenese-inhibering er effektiv;

<51> En c-kit kinase-inhibitor, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);

<52> Et anti-cancermiddel for behandling av en cancer som uttrykker eksessiv c-kit kinase eller en mutant c-kit kinase, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);

<53> Et anti-cancermiddel som angitt i (52), hvori canceren som uttrykker eksessiv c-kit kinase eller en mutant c-kit kinase er akutt myelogen levkemi, mastcelle levkemi, en småcellet lungecancer, GIST, en testikkeltumor, en ovarialcancer, en brystcancer, en hjernetumor, nevroblastom eller en koloncancer;

<54> Et anti-cancermiddel som angitt i (52), hvori canceren som uttrykker eksessiv c-kit kinase eller en mutant c-kit kinase er akutt myelogen levkemi, en småcellet lungecancer eller GIST;

<55> Et anti-cancermiddel som angitt i en av (52) til (54), som tilføres til en pasient for hvilken en cancer som uttrykker eksessiv c-kit kinase eller en mutant c-kit kinase er identifisert;

<56> Et terapeutisk middel for mastocytose, allergi eller astma, som omfatter den krystallinske form som angitt i en av (1) til (24-2);

<57> En fremgangsmåte for behandling av en cancer, som omfatter administrering til en pasient som lider av en cancer som uttrykker eksessiv c-kit kinase eller en mutant c-kit kinase, av en farmakologisk effektiv dose av den krystallinske form som angitt i en av <1> til <24-2>;

<58> En fremgangsmåte som angitt i <57>, hvori canceren som uttrykker eksessiv c-Kit kinase eller en mutant c-Kit kinase er akutt myelogen levkemi, mastcellelevkemi, en småcellet lungecancer, GIST, en testikkeltumor, en ovarial cancer, en brystcancer, en hjernetumor, nevroblastom eller en koloncancer;

<59> En fremgangsmåte som angitt i <57>, hvori canceren som uttrykker eksessiv c-Kit kinase eller en mutant c-Kit kinase er akutt myelogen levkemi, en småcellet lungecancer eller GIST;

<60> En fremgangsmåte for behandling av en cancer, som omfatter trinnene med:

å ekstrahere cancerceller fra en pasient som lider av en cancer;

å bekrefte av cancercellene uttrykker eksessiv c-Kit kinase eller en mutant c-Kit kinase; og

å administrere til pasienten i en farmakologisk effektiv dose av c-Kit kinase-inhibitoren som angitt i <51>;

<61> En fremgangsmåte for behandling av mastocytose, allergi eller astma, som omfatter administrering til en pasient som lider sykdommen av en farmakologisk effektiv dose av c-Kit kinase-inhibitoren som angitt i <51>;

<62> En fremgangsmåte for inhibiting av c-Kit kinase-aktivitet, som omfatter tilføring til en celle som uttrykker eksessiv c-Kit kinase eller en mutant c-Kit kinase, av en farmakologisk effektiv dose av c-Kit kinase-inhibitoren som angitt i <51>;

<63> Anvendelse av c-Kit kinase-inhibitoren som angitt i <51> for fremstilling av et anticancermiddel for behandling av en cancer som uttrykker eksessiv c-Kit kinase eller en mutant c-Kit kinase;

<64> Anvendelse som angitt i <63>, hvori canceren som uttrykker eksessiv c-Kit kinase eller en mutant c-Kit kinase er akutt myelogen levkemi, mastcellelevkemi, en småcellet lungecancer, GIST, en testikkeltumor, en ovarial cancer, en brystcancer, en hjernetumor, nevroblastom eller en koloncancer

<65> Anvendelse som angitt i <63>, hvori canceren som uttrykker eksessiv c-Kit kinase eller en mutant c-Kit kinase er

akutt myelogen levkemi, en småcellet lungecancer eller GIST;
og

<66> Anvendelse av c-Kit kinase-inhibitoren som angitt i <51>
for fremstilling av et terapeutisk middel for mastocytose,
allergi eller astma.

Effekt av oppfinnelsen

En krystallinsk form av metansulfonatsaltet av
4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-
7-metoksy-6-kinolinkarboksamid i det etterfølgende referert
til som "karboksamid") i samsvar med patentkravene har
utmerkede egenskaper med hensyn til fysiske egenskaper
(særlig oppløsningshastighet) og farmakokinetikk (særlig bio-
tilgjengelighet (BA)), og er ekstremt nyttig som en angio-
genese-inhibitor eller c-Kit kinase-inhibitor.

Kort beskrivelse av tegningene

[Fig. 1] Fig. 1 er et diagram som illustrerer forholdet
mellom tid og blodsirkulasjon i en farmakokinetisk studie når
en krystallinsk form av den frie form av karboksamidet, en
krystallinsk form av hydrobromidet av karboksamidet, og en
krystallinsk form av metansulfonattet av karboksamidet (Form
A) ble administrert til beagle-hunder.

[Fig. 2] Fig. 2 er en figur som illustrerer et pulver-
røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av den
frie form av karboksamidet oppnådd i Fremstillingseksempel 1.

[Fig. 3] Fig. 3 er en figur som illustrerer et pulver-
røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av hydro-
kloridet av karboksamidet oppnådd i Eksempel 1.

[Fig. 4] Fig. 4 er en figur som illustrerer et pulver-
røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av
hydrobromidet av karboksamidet oppnådd i Eksempel 2.

[Fig. 5] Fig. 5 er en figur som illustrerer et pulver-
røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av p-
toluensulfonattet av karboksamidet oppnådd i Eksempel 3.

[Fig. 6] Fig. 6 er en figur som illustrerer et pulver-
røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av
sulfatet av karboksamidet oppnådd i Eksempel 3.

[Fig. 7] Fig. 7 er en figur som illustrerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av metansulfonatet av karboksamidet (Form A) oppnådd i Eksempel 5.

[Fig. 8] Fig. 8 er en figur som illustrerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av metansulfonatet av karboksamidet (B) oppnådd i Eksempel 5.

[Fig. 9] Fig. 9 er en figur som illustrerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av metansulfonatet av karboksamidet (Form C) oppnådd i Eksempel 7.

[Fig. 10] Fig. 10 er en figur som illustrerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk av hydratet av metansulfonatet av karboksamidet (Form F) oppnådd i eksempel 9.

[Fig. 11] Fig. 11 er en figur som illustrerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet for metansulfonatet av karboksamidet (Form I) oppnådd i eksempel 10.

[Fig. 12] Fig. 12 er en figur som illustrerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av etansulfonatet av karboksamidet (Form α) oppnådd i eksempel 11.

[Fig. 13] Fig. 13 er en figur som illustrerer et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for en krystallinsk form av etansulfonatet av karboksamidet (Form β) oppnådd i eksempel 12.

[Fig. 14] Fig. 14 er en figur som illustrerer et ^{13}C Solid State NMR spektrum for en krystallinsk for av metallsulfonatet av karboksamidet (Form A) oppnådd i eksempel 5.

[Fig. 15] Fig. 15 er en figur som illustrerer et ^{13}C Solid State NMR spektrum for en krystallinsk form av metallsulfonatet av karboksamidet (Form C) oppnådd i eksempel 7.

[Fig. 16] Fig. 16 er en figur som illustrerer et infrarødt-absorpsjonsspektrum for en krystallinsk form av metansulfonatet av karboksamidet (Form A) oppnådd i eksempel 5.

[Fig. 17] Fig. 17 er en figur som illustrerer et infrarødt-absorpsjonsspektrum for en krystallinsk form av metansulfonatet av karboksamidet (Form B) oppnådd i eksempel 6.

[Fig. 18] Fig. 18 er en figur som illustrerer et infrarødt-absorpsjonsspektrum for en krystallinsk form av metansulfonatet av karboksamidet (Form C) oppnådd i eksempel 7.

[Fig. 19] Fig. 19 er en figur som illustrerer et infrarødt-absorpsjonsspektrum for en krystallinsk form av eddiksyresolvatet av metansulfonatet av karboksamidet (Form I) oppnådd i eksempel 10.

[Fig. 20] Fig. 20 er en figur som illustrerer et infrarødt-absorpsjonsspektrum for en krystallinsk form av etansulfonatet av karboksamidet (Form α) oppnådd i eksempel 11.

[Fig. 21] Fig. 21 er en figur som illustrerer et infrarødt-absorpsjonsspektrum for en krystallinsk form av etansulfonatet av karboksamidet (Form β) oppnådd i eksempel 12.

Beste måte for utførelse av oppfinnelsen

I det etterfølgende beskrives den foreliggende oppfinnelse i detalj.

Som eksempler på saltene av 4-(3-klor-4-(cyklopropylamino-karbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (i det etterfølgende som referert til som "karboksamid") kan metansulfonat, etansulfonat, p-toluensulfonat, hydroklorid, hydrobromid, sulfat, tartrat og fosfat nevnes.

Metansulfonatsaltet av karboksamidet i samsvar med den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved vanlige metoder (f.eks. ved blanding av karboksamidet og den tilsvarende syre i et passende forhold i nærvær eller fravær av et løsningsmiddel).

I denne forbindelse, i tillegg til metoden beskrevet i WO 02/32872, kan karboksamidet også fremstilles ved metoden beskrevet i Fremstillingseksempler 1 til 3 nedenfor.

Som eksempler på solvatet av saltet av karboksamidet i samsvar med den foreliggende oppfinnelse, kan et hydrat, et dimetylsulfoksid-solvat, et eddiksyre-solvat, og et N,N-dimetylformamid-solvat nevnes.

Generelt, siden en feil innenfor et område på $\pm 0,2^\circ$ kan forekomme for en diffraksjonsvinkel (2θ) i pulver-røntgen-diffraksjon, er det nødvendig av de ovennevnte diffraksjonsvinkelverdier forstås og også inkludere numeriske verdier innenfor et område på $\pm 0,2^\circ$ derav. Den foreliggende oppfinnelse omfatter derfor krystaller for hvilke diffraksjonsvinkelen matcher innenfor et feilområde på $\pm 0,2^\circ$ i pulver-røntgendiffraksjon, så vel som krystaller for hvilke diffraksjonsvinkelen er fullstendig matchende i pulver-røntgen-diffraksjon.

I den foreliggende beskrivelse betyr uttrykket "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $9,65^\circ$ og $18,37^\circ$ " "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) på $9,45^\circ$ til $9,85^\circ$ og $18,17^\circ$ til $18,57^\circ$ ", uttrykket "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $5,72^\circ$ og $13,84^\circ$ " betyr "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) på $5,52^\circ$ til $5,92^\circ$ og $13,64^\circ$ til $14,04^\circ$ ", uttrykket "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $14,20^\circ$ og $17,59^\circ$ " betyr "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) på $14,00^\circ$ til $14,40^\circ$ og $17,39^\circ$ til $17,79^\circ$ ", uttrykket "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $8,02^\circ$ og $18,14^\circ$ " betyr "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) på $7,82^\circ$ til $8,22^\circ$ og $17,94^\circ$ til $18,34^\circ$ ", uttrykket "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $9,36^\circ$ og $12,40^\circ$ " betyr "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) på $9,16^\circ$ til $9,56^\circ$ og $12,20^\circ$ til $12,60^\circ$ ", uttrykket "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $15,70^\circ$ og $17,18^\circ$ " betyr "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) på $15,50^\circ$ til $15,90^\circ$ og $16,98^\circ$ til $17,38^\circ$ ", og uttrykket "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler

($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $6,48^\circ$ og $9,58^\circ$ " betyr "som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler (2θ) på $6,28^\circ$ til $6,68^\circ$ og $9,38^\circ$ til $9,78^\circ$ ".

I den foreliggende oppfinnelse betyr uttrykket "som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $162,4$ ppm" "som har en topp hovedsakelig svarende til $162,4$ ppm når et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance spektrum (i det etterfølgende forkortet som 'et ^{13}C Solid State NMR spektrum') måles under normale betingelser", uttrykket "som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $128,0$ ppm" betyr "som har en topp hovedsakelig svarende til $128,0$ ppm når et ^{13}C Solid State NMR spektrum måles under normale betingelser", uttrykket "som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $102,3$ ppm" betyr "som har en topp hovedsakelig svarende til $102,3$ ppm når et ^{13}C Solid State NMR spektrum måles under normale betingelser", og uttrykket "som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $9,9$ ppm" betyr "som har en topp hovedsakelig svarende til $9,9$ ppm når et ^{13}C Solid State NMR spektrum måles under normale betingelser".

I den foreliggende beskrivelse betyr uttrykket "som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $160,2$ ppm" betyr "som har en topp hovedsakelig svarende til $160,2$ ppm når et ^{13}C Solid State NMR spektrum måles under normale betingelser", uttrykket "som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $126,6$ ppm" betyr "som har en topp hovedsakelig svarende til $126,6$ ppm når et ^{13}C Solid State NMR spektrum måles under normale betingelser", uttrykket "som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $105,6$ ppm" betyr "som har en topp hovedsakelig ekvivalent med $105,6$ ppm når et ^{13}C Solid State NMR spektrum måles under normale betingelser", og uttrykket "som har en topp ved et kjemisk skift ved omtrent $7,8$ ppm" betyr "som har en topp hovedsakelig svarende til $7,8$ ppm når et ^{13}C Solid State NMR spektrum måles under normale betingelser".

I den foreliggende beskrivelse betyr uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1161 ± 1 cm⁻¹" "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1160 cm⁻¹ til 1162 cm⁻¹", uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1044 ± 1 cm⁻¹" betyr "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1043 cm⁻¹ til 1045 cm⁻¹".

I den foreliggende beskrivelse betyr uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1068 ± 1 cm⁻¹" "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1067 cm⁻¹ til 1069 cm⁻¹", uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 918 ± 1 cm⁻¹" betyr "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 917 cm⁻¹ til 919 cm⁻¹".

I den foreliggende beskrivelse betyr uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1324 ± 1 cm⁻¹" "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1323 cm⁻¹ til 1325 cm⁻¹", uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 579 ± 1 cm⁻¹" betyr "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 578 cm⁻¹ til 580 cm⁻¹".

I den foreliggende beskrivelse betyr uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1750 ± 1 cm⁻¹" "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1749 cm⁻¹ til 1751 cm⁻¹", uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1224 ± 1 cm⁻¹" betyr "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1223 cm⁻¹ til 1225 cm⁻¹".

I den foreliggende beskrivelse betyr uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1320 ± 1 cm⁻¹" "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1319 cm⁻¹ til 1321 cm⁻¹", uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 997 ± 1 cm⁻¹" betyr "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 996 cm⁻¹ til 998 cm⁻¹".

I den foreliggende beskrivelse betyr uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1281 ± 1 cm⁻¹" "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 1280 cm⁻¹ til 1282

cm⁻¹", uttrykket "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 985 ± 1 cm⁻¹" betyr "som har et absorpsjonsbånd ved et bølgetall på 984 cm⁻¹ til 986 cm⁻¹".

[Generell fremgangsmåte for fremstilling]

En fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av saltene av karboksamid eller solvatet av saltene i samsvar med den foreliggende oppfinnelse er beskrevet detaljert nedenfor.

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av hydrokloridet eller hydrobromidet

En krystallinsk form av hydrokloridet eller hydrobromidet kan fremstilles ved blanding av karboksamidet og et løsningsmiddel for oppløsning, og etterfulgt av tilsetning dertil av saltsyre eller hydrobromsyre.

Mer spesifikt, f.eks., etter blanding av karboksamidet og et løsningsmiddel og oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, tilsettes saltsyre eller hydrobromsyre dertil og blandingen avkjøles deretter sakte til romtemperatur til å gi en krystallinsk form av hydrokloridet eller hydrobromidet.

Som et løsningsmiddel kan en alkohol slik som metanol, etanol, 1-propanol eller 2-propanol anvendes, og foretrukket anvendes etanol. Når nødvendig, kan alkoholen anvendes etter tilsetning av vann dertil.

Selv om mengden av løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 10- til 30-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 20-dobbel.

Mengden av anvendt saltsyre eller hydrobromsyre kan være 1,0 til 1,5 ekvivalenter i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,1 er foretrukket.

Mens en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er oppvarmingstemperaturen foretrukket mellom 60°C og tilbake-løpstemperatur, og mer foretrukket tilbakeløpstemperatur.

Sakte avkjøling fra oppvarmingstemperaturen til romtemperatur kan utføres i en periode mellom 10 minutter og 24 timer.

2. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av p-toluensulfonatet eller sulfatet

En krystallinsk form av sulfatet eller p-toluensulfonatet kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, et løsningsmiddel og svovelsyre eller p-toluensulfonsyre for å oppløse karboksamidet.

Mer spesifikt kan f.eks. en krystallinsk form av p-toluensulfonatet eller sulfatet fremstilles ved blanding av karboksamidet, et løsningsmiddel og p-toluensulfonsyre eller svovelsyre, oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, og deretter sakte avkjøling av blandingen til romtemperatur.

Som et løsningsmiddel kan f.eks. dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid anvendes, og dimetylsulfoksid er foretrukket.

Selv om mengden av løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 10- til 30-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 20-dobbel.

Mengden av anvendt p-toluensulfonsyre eller svovelsyre kan være 1,0 til 1,5 ekvivalenter i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,2 er foretrukket.

Mens en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er oppvarmingstemperaturen foretrukket mellom 60°C og tilbake-løpstemperatur, mer foretrukket mellom 70 og 100°C, og ytterligere foretrukket 80°C.

Sakte avkjøling fra oppvarmingstemperaturen til romtemperatur kan utføres i en periode mellom 10 min og 24 timer.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av metansulfonatet (Form A)

(Fremstillingsmetode 1)

En krystallinsk form av metansulfonatet (Form A) kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, et løsningsmiddel og metansulfonsyre for å oppløse karboksamidet.

Mer spesifikt kan en krystallinsk form av metansulfonatet (Form A) fremstilles f.eks. ved blanding av karboksamidet, et løsningsmiddel og metansulfonsyre, og oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, og deretter sakte avkjøling av blandingen til romtemperatur.

Som et løsningsmiddel kan f.eks. metanol, etanol, 2-propanol anvendes, og metanol er foretrukket.

Selv om mengden av løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 10- til 30-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 20-dobbel.

Mengden av anvendt metansulfonsyre kan være 1,0 til 1,5 ekvivalenter i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,2 er foretrukket.

Mens en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er oppvarmingstemperaturen foretrukket mellom 60°C og tilbake-løpstemperatur, og mer foretrukket mellom 70 og 80°C.

Sakte avkjøling fra en oppvarmingstemperatur til romtemperatur kan utføres i en periode mellom 1 og 24 timer, og foretrukket i en periode mellom 3 og 12 timer.

(Fremstillingsmetode 2)

En krystallinsk form av metansulfonatet (Form A) kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre for å oppløse karboksamidet.

Mer spesifikt kan en krystallinsk form av metansulfonatet (Form A) fremstilles f.eks. ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre, oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, tilsetning av et svakt løsningsmiddel og sakte avkjøling av blandingen til romtemperatur. Foretrukket tilsettes krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet ((Form A) når det svake løsningsmiddelet tilsettes.

Selv om mengden av eddiksyre ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 10-dobbel.

Mengden av anvendt metansulfonsyre kan være 1,0 til 2,5 ekvivalenter i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,4 til 2,2 er foretrukket.

Som et svakt løsningsmiddel kan f.eks. metanol og etanol anvendes, og etanol er foretrukket.

Selv om mengden av svakt løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 10- til 30-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 20-dobbel. Videre kan det svake løsningsmiddelet tilsettes på en gang eller kan tilsettes oppdelt 2 til 4 ganger, og foretrukket er det svake løsningsmiddelet oppdelt og tilsettes 2 ganger. I dette tilfellet er forholdet for mengden av løsningsmiddel tilsatt den første gangen og mengden av løsningsmiddel tilsatt den andre gangen fra 1:1 til 3:1, og foretrukket 3:2.

Selv om en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er temperaturen foretrukket mellom 50°C og tilbakeløpstemperatur, og mer foretrukket 50°C.

Sakte avkjøling fra en oppvarmingstemperatur til romtemperatur kan utføres i en periode mellom 10 min og 6 timer, og foretrukket i en periode mellom 1 og 2 timer.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av metansulfonatet (Form B)

En krystallinsk form av metansulfonatet (Form B) kan fremstilles ved tørking av en krystallinsk form av eddiksyresolvatet av metansulfonatet (Form I) ved en metode slik som tørking under lufting for å fjerne eddiksyre.

5. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av metansulfonatet (Form C)

(Fremstillingsmetode 1)

En krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) kan fremstilles ved oppvarming av en krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av metansulfonatet og sakte avkjøling til romtemperatur.

Denne fremstillingsmetoden kan være utføres i nærvær eller fravær av et løsningsmiddel.

Når dette løsningsmiddel anvendes, inkluderer eksempler på et løsningsmiddel som kan anvendes etylacetat, isopropylacetat og n-butylacetat, og n-butylacetat er foretrukket.

Selv om en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er temperaturen foretrukket mellom 70°C og tilbakeløpstemperatur, og mer foretrukket tilbakeløpstemperatur.

(Fremstillingsmetode 2)

En krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) kan fremstilles ved blanding av en krystallinsk form av eddiksyresolvatet av metansulfonatet (Form I) og et løsningsmiddel, og omrøring av blandingen.

Som et løsningsmiddel kan f.eks. en alkohol slik som metanol, etanol eller 2-propanol anvendes, og etanol er foretrukket.

Selv om en omrøringstemperatur ikke er spesielt begrenset, er temperaturen foretrukket mellom 20 og 60°C, og mer foretrukket 40°C.

(Fremstillingsmetode 3)

En krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre for å oppløse karboksamidet.

Mer spesifikt kan en krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) fremstilles f.eks. ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre, oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, og deretter tilsetning av 2-propanol som et svakt løsningsmiddel og sakte avkjøling av oppløsningen til rundt 15°C. Foretrukket tilsettes krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) når det svake løsningsmiddelet tilsettes, og isopropylacetat tilsettes ytterligere for å akselerere presipitering.

Selv om mengden av eddiksyre ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 10-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 7- til 8-dobbel.

Mengden av anvendt metansulfonsyre kan være en ekvivalent på 1,0 til 1,5 i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,2 er foretrukket.

Selv om mengden av svakt løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 2- til 10-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 4- til 5- dobbel.

Ved tilsetning av isopropylacetat, selv om mengden derav ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket mengde 2- til

10- dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket
5- dobbel.

Selv om en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket temperatur 40°C.

Sakte avkjøling fra en oppvarmingstemperatur til rundt 15°C kan utføres i en periode mellom 10 min og 6 timer, og foretrukket i en periode mellom 1 og 2 timer.

(Fremstillingsmetode 4)

En krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) kan fremstilles ved en blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre for å oppløse karboksamidet.

Mer spesifikt kan en krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) fremstilles f.eks. ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre, oppløsning av karboksamidet ved romtemperatur (eller rundt 30°C), tilsetning av 2-propanol som et svakt løsningsmiddel, sakte avkjøling av blandingen til rundt 15°C, frafiltrering av presipiterte krystaller, og blanding og omrøring av krystallene og et løsningsmiddel. Foretrukket tilsettes krystallkimene av en krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) når det svake løsningsmiddelet tilsettes.

Selv om mengden av eddiksyre ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 10-dobbel.

Mengden av anvendt metansulfonsyre kan være en ekvivalent på 1,0 til 2,5 i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,8 til 2,2 er foretrukket.

Selv om mengden av svakt løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er mengden foretrukket 10- til 30-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 20-dobbel.

Sakte avkjøling fra romtemperatur (eller rundt 30°C) til rundt 15°C kan utføres i en periode mellom 10 min og 4 timer, og foretrukket i en periode mellom 30 min og 2 timer.

Som et løsningsmiddel for blanding med krystallene som frafiltreres kan f.eks. en alkohol slik som metanol, etanol eller 2-propanol anvendes, og etanol er foretrukket.

(Fremstillingsmetode 5)

En krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) kan fremstilles ved fukting av en krystallinsk form av metansulfonatet (Form B).

6. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av metansulfonatet

En krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av metansulfonat kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, dimetylsulfoksid og metansulfonsyre, oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, tilsetning av et svakt løsningsmiddel, og sakte avkjøling av blandingen til rundt 15°C. Foretrukket tilsettes krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet (Form A) når det svake løsningsmiddelet tilsettes.

Selv om mengden av dimetylsulfoksidet ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 8- til 10- dobbel.

Mengden av anvendt metansulfonsyre kan være en ekvivalent på 1,0 til 4,0 i forhold til substratmengden og en ekvivalent på 1,2 til 3,5 er foretrukket.

Som et svakt løsningsmiddel kan f.eks. etylacetat, isopropylacetat, 1-propanol, 2-propanol anvendes, og foretrukket anvendes etylacetat eller 2-propanol.

Selv om mengden av svakt løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 10- til 30- dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 20-dobbel. Videre kan det svake løsningsmiddelet tilsettes på en gang eller kan tilsettes oppdelt 2 til 4 ganger, og foretrukket er det svake løsningsmiddelet oppdelt og tilsettes 2 ganger. I dette tilfellet er forholdet for mengden av løsningsmiddel tilsatt den første gangen og mengden av løsningsmiddel tilsatt den andre gangen fra 1:1 til 1:5, og foretrukket 1:4.

Selv om en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er temperaturen foretrukket mellom 50 og 100°C, og mer foretrukket mellom 60 og 80°C.

Sakte avkjøling fra en oppvarmingstemperatur til rundt 15°C kan utføres i en periode mellom 10 min og 6 timer, og foretrukket i en periode mellom 1 og 2 timer.

7. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av hydratat av metansulfonatet (Form F)

En krystallinsk form av hydratat av metansulfonatet (Form F) kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre og å oppløse karboksamidet.

Mer spesifikt kan en krystallinsk form av hydratat av metansulfonatet (Form F) fremstilles f.eks. ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre, oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, tilsetning av et dårlig løsningsmiddel, og deretter sakte avkjøling av blandingen til romtemperatur. Foretrukket tilsettes krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet (Form A) når det svake løsningsmiddelet tilsettes.

Selv om mengden av eddiksyre ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 10-dobbel.

Mengden av anvendt metansulfonsyre kan være en ekvivalent på 1,0 til 2,0 i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,3 til 1,6 er foretrukket.

Som et svakt løsningsmiddel kan f.eks. etylacetat, isopropylacetat anvendes, og etylacetat er foretrukket.

Selv om mengden av svakt løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 10- til 30- dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 20-dobbel. Videre kan det svake løsningsmiddelet tilsettes på en gang eller kan tilsettes oppdelt 2 til 4 ganger, og foretrukket er det svake løsningsmiddelet oppdelt og tilsettes 2 ganger. I dette tilfellet er forholdet for mengden av løsningsmiddel tilsatt den første gangen og mengden av løsningsmiddel tilsatt den andre gangen fra 1:1 til 1:5, og et forhold til 1:3 er foretrukket.

Selv om en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er temperaturen foretrukket mellom 40 og 60°C, og mer foretrukket 50°C.

Sakte avkjøling fra en oppvarmingstemperatur til romtemperatur kan utføres i en periode mellom 10 min og 6 timer, og foretrukket i en periode mellom 2 og 4 timer.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av metansulfonatet (Form I)

En krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av metansulfonatet (Form I) kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre for å oppløse karboksamidet.

Mer spesifikt kan en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av metansulfonatet (Form I) fremstilles f.eks. ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og metansulfonsyre, oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, tilsetning av et svakt løsningsmiddel, og sakte avkjøling av blandingen til romtemperatur. Foretrukket tilsettes krystallkimer av en

krystallinsk form av metansulfonatet (Form C) når det svake løsningsmiddel tilsettes, og isopropylacetat tilsettes ytterligere for å akselerere presipitering.

Selv om mengden av eddiksyre ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 10-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 7- til 8-dobbel.

Mengden av anvendt metansulfonsyre kan være en ekvivalent på 1,0 til 1,5 i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,2 er foretrukket.

Som et svakt løsningsmiddel kan f.eks. 1-propanol, 1-butanol, tert-butanol anvendes, og 1-propanol er foretrukket.

Selv om mengden av svakt løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket mengde 5- til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 8- til 10-dobbel. Videre kan det svake løsningsmiddelet tilsettes på en gang eller kan tilsettes oppdelt 2 til 4 ganger, og foretrukket er det svake løsningsmiddelet oppdelt og tilsettes 2 ganger. I dette tilfellet er forholdet for mengden av løsningsmiddel tilsatt den første gangen og mengden av løsningsmiddel tilsatt den andre gangen fra 1:1 til 1:5, og et forhold på 1:3,5 er foretrukket.

Når isopropylacetat tilsettes, selv om mengden derav ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket mengde 2- til 10-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 5-dobbel.

Selv om en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket temperatur 40°C.

Sakte avkjøling fra en oppvarmingstemperatur til romtemperatur kan utføres i en periode mellom 10 min og 6 timer, og foretrukket i en periode mellom 1 og 2 timer.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av etansulfonatet (Form α)

En krystallinsk form av etansulfonatet (Form α) kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, et løsningsmiddel og etansulfonsyre for å oppløse karboksamidet.

Mer spesifikt kan en krystallinsk form av etansulfonatet (Form α) fremstilles f.eks. ved blanding av karboksamidet, et løsningsmiddel og etansulfonsyre, oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, tilsetning av et svakt løsningsmiddel og deretter avkjøling av denne oppløsningen til romtemperatur.

Som et løsningsmiddel kan f.eks. dimetylsulfoksid anvendes.

Selv om mengden av løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket mengde 5-til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 10-dobbel.

Mengden av anvendt etansulfonsyre kan være en ekvivalent på 1,0 til 1,5 i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,2 er foretrukket.

Som et svakt løsningsmiddel kan f.eks. etylacetat anvendes.

Selv om mengden av svakt løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 10-dobbel.

Selv om en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket temperatur mellom 50 og 70°C, og er mer foretrukket 60°C.

Avkjøling fra en oppvarmingstemperatur til romtemperatur kan utføres i en periode mellom 5 min og 2 timer, og foretrukket i en periode mellom 5 min og 1,5 timer.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av etansulfonatet (Form β)

(Fremstillingsmetode 1)

En krystallinsk form av etansulfonatet (Form β) kan fremstilles ved tilsetning av et løsningsmiddel og vann til en krystallinsk form av etansulfonatet (Form α) og omrøring av blandingen ved romtemperatur.

Som et løsningsmiddel kan f.eks. metanol, etanol og 2-propanol anvendes, og etanol er foretrukket.

Selv om mengden av løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 10-dobbel.

Selv om mengden av vann ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket mengde 1/10 til 1/2 av etanolmengden, og mer foretrukket 1/6 av etanolmengden.

(Fremstillingsmetode 2)

En krystallinsk form av etansulfonatet (Form β) kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og etansulfonsyre for å oppløse karboksamidet.

Mer spesifikt kan en krystallinsk form av etansulfonatet (Form β) fremstilles, f.eks. ved blanding av karboksamidet, eddiksyre og etansulfonsyre, oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, tilsetning av et svakt løsningsmiddel og vann, og avkjøling av denne oppløsningen til 0°C. Foretrukket tilsettes krystallkimer av en krystallinsk form av etansulfonatet (Form β) når det svake løsningsmiddelet tilsettes.

Selv om mengden av eddiksyre ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 2,5- til 10-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 5-dobbel.

Mengden av anvendt etansulfonsyre kan være en ekvivalent på 1,0 til 1,5 i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,2 er foretrukket.

Som et svakt løsningsmiddel kan f.eks. etanol, og 2-propanol anvendes, 2-propanol er foretrukket.

Selv om mengden av svakt løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 10- til 40- dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 30- dobbel. Videre kan det svake løsningsmiddelet tilsettes på en gang eller kan tilsettes oppdelt 2 til 4 ganger, og foretrukket har det svake løsningsmiddelet oppdelt og tilsettes 2 ganger. I dette tilfellet er forholdet for mengden av løsningsmiddel tilsatt den første gangen og mengden av løsningsmiddel tilsatt den andre gangen fra 1:1 til 1:5, og et forhold fra 1:1,5 til 1:2 er foretrukket.

Selv om mengden av vann ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket mengde 1/10 til 1/30 av mengden av svakt løsningsmiddel, og er mer foretrukket 1/20 av mengden av svakt løsningsmiddel.

Selv om en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket temperatur mellom 50 og 70°C, og mer foretrukket 60°C.

Avkjøling fra en oppvarmingstemperatur til 0°C kan utføres i en periode mellom 10 min og 6 timer, og foretrukket i en periode mellom 2 og 4 timer.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av etansulfonatet

En krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av etansulfonatet kan fremstilles ved blanding av karboksamidet, dimetylsulfoksid og etansulfonsyre, oppvarming av blandingen for å oppløse karboksamidet, tilsetning av et svakt løsningsmiddel, og avkjøling av blandingen til 0°C. Foretrukket tilsettes krystallkimene av en krystallinsk form av etansulfonatet (Form β) når det svake løsningsmiddelet tilsettes.

Selv om mengden av dimetylsulfoksid ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 10-dobbel.

Mengden av anvendt etansulfonsyre kan være en ekvivalent på 1,0 til 1,5 i forhold til substratmengden, og en ekvivalent på 1,2 er foretrukket.

Som et svakt løsningsmiddel kan f.eks. etylacetat anvendes.

Selv om mengden av svakt løsningsmiddel ikke er spesielt begrenset, er den anvendte mengden foretrukket 5- til 20-dobbel i forhold til substratmengden, og mer foretrukket 10-dobbel. Videre kan det svake løsningsmiddelet tilsettes på en gang eller kan tilsettes oppdelt 2 til 4 ganger, og foretrukket er det svake løsningsmiddelet oppdelt og tilsettes 2 ganger. I dette tilfellet er forholdet for mengden av løsningsmiddel tilsatt den første gangen og mengden av løsningsmiddel tilsatt den andre gangen fra 1:1 til 3:1, og et forhold på 3:2 er foretrukket.

Selv om en oppvarmingstemperatur ikke er spesielt begrenset, er en foretrukket temperatur mellom 50 og 70°C, og mer foretrukket 60°C.

Avkjøling fra en oppvarmingstemperatur ved 0°C kan utføres i en periode mellom 10 min og 6 timer, og foretrukket i en periode mellom 1 og 2 timer.

Når krystallene i henhold til den foreliggende oppfinnelse skal anvendes som et medikament, vil det normalt blandes med passende additiver for anvendelse som en formulering. Den foregående beskrivelse begrenser imidlertid ikke anvendelsen av krystallene i henhold til den foreliggende oppfinnelse som medikament i form av intakte produkter.

Slike additiver kan inkludere eksipienser, bindemidler, smøremidler, desintegrasjonsmidler, fargemidler, smakskorri-gerende midler, emulgeringsmidler, surfaktanter, oppløsnings-hjelpemidler, suspensjonsmidler, isotoniseringsmidler, bufringsmidler, antiseptiske midler, antioksidasjonsmidler, stabiliseringsmidler, absorpsjonsakseleratorer og lignende som alminnelig anvendes i farmasøytiske midler, og de kan tilsettes i passende kombinasjoner etter ønske.

Som eksempler på slike eksipienser kan det nevnes laktose, hvitt strøsukker/farin, glukose, maisstivelse, mannitol, sorbitol, stivelse, alfastivelse, dekstrin, krystallinsk cellulose, mykt kiselsyreanhydrid, aluminiumsilikat, kalsiumsilikat, magnesiumaluminometasilikat, kalsiumhydrogenfosfat og lignende.

Som eksempler på bindemidler kan det nevnes polyvinylalkohol, metylcellulose, etylcellulose, gummi arabikum, tragant, gelatin, shellakk, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, karboksymetylcellulosenatrium, polyvinylpyrrolidon, makrogol og lignende.

Som eksempler på smøremidler kan det nevnes magnesiumstearat, kalsiumstearat, natriumstearylfulmarat, talkum, polyetylen-glykol, kolloidalt silika og lignende.

Som eksempler på desintegrasjonsmidler kan det nevnes krystallinsk cellulose, agar, gelatin, kalsiumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kalsiumcitrat, dekstrin, pektin, lav-substituert hydroksypropylcellulose, karboksymetylcellulose, karboksymetylcellulosekalsium, kroskarmellose-natrium, karboksymetylstivelse og karboksymetylstivelse-natrium og lignende.

Som fargemidler kan det nevnes dem som er godkjent for tilsetning til farmasøytiske midler, slik som jernseskvioksid, gult jernseskvioksid, karmin, karamell, β -karoten, titanoksid, talkum, riboflavin-natriumfosfat, gul aluminiumlakk (farge) og lignende.

Som smakskorrigerende midler kan det nevnes kakaopulver, mentol, aromatiske pulvere, mentaolje, borneol, pulverformet kanelbark og lignende.

Som emulgeringsmidler eller surfaktanter kan det nevnes stearyltriethanolamin, natriumlaurylsulfat, laurylamino-propionsyre, lecitin, glyserinmonostearat, sukrosefett-syreestere, glycerinfettsyreestere og lignende.

Som oppløsningshjelpemidler kan det nevnes polyetylglykol, propylenglykol, benzylbenzoat, etanol, kolesterol, triethanolamin, natriumkarbonat, natriumcitrat, polysorbate 80, nikotinamid og lignende.

Som suspensjonsmidler kan det nevnes surfaktantene referert til ovenfor, så vel som hydrofile polymerer slik som polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, metylcellulose, hydroksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose og lignende.

Som isotoniseringsmidler kan det nevnes glukose, natriumklorid, mannitol, sorbitol og lignende.

Som bufringsmidler kan det nevnes bufringsoppløsninger av fosfat, acetat, karbonat, citrat og lignende.

Som antiseptiske midler kan det nevnes metylparaben, propylparaben, klorbutanol, benzylalkohol, fenetylalkohol, dehydroeddiksyre, sorbinsyre og lignende.

Som antioksidasjonsmidler kan det nevnes sulfitt, askorbinsyre α -tokoferol og lignende.

Formuleringen kan være i form av et oralt preparat slik som en tablett, pulver, granul, kapsel, sirup, lozenge eller

inhalasjonsmiddel; et utvortes preparat slik som en stikkpille, salve, øyesalve, bånd, øyedråpe, nesedråpe, øredråpe, papp eller lotion; eller en injeksjon.

Et oralt preparat vil formuleres ved anvendelse av en passende kombinasjon av additiver blant dem nevnt ovenfor. Overflaten derav kan også belegges om nødvendig.

Et utvortes preparat vil formuleres ved anvendelse av en passende kombinasjon av additiver blant dem nevnt ovenfor, og særlig eksipienser, bindemidler, smakskorrigerende midler, emulgeringsmidler, surfaktanter, oppløsningshjelpemidler, suspensjonsmidler, isotoniseringsmidler, antiseptiske midler, antioksidasjonsmidler, stabiliseringsmidler og absorpsjonsakseleratorer.

En injeksjon vil formuleres ved anvendelse av en passende kombinasjon av additiver blant dem nevnt ovenfor, og særlig emulgeringsmidler, surfaktanter, oppløsningshjelpemidler, suspensjonsmidler, isotoniseringsmidler, bufringsmidler, antiseptiske midler, antioksidasjonsmidler, stabiliseringsmidler og absorpsjonsakseleratorer.

Når krystallene i henhold til oppfinnelsen skal anvendes som et medikament, vil doseringen derav være forskjellig avhengig av symptomene og alderen til pasienten så vel som administreringsformen, men den vil vanligvis være 100 µg til 10 g per døgn, administrert en gang eller oppdelt over flere ganger.

Krystallene i henhold til den foreliggende oppfinnelse er ekstremt anvendbare som en angiogenese-inhibitor, og er også anvendbare som et profylaktisk eller terapeutisk middel for en sykdom for hvilken angiogenese-inhibering er effektiv, en angiogenese-inhibitor, et antitumormiddel, et terapeutisk middel for angiom, en cancermetastase-inhibitor, et terapeutisk middel for retinal neovaskularisasjon, et terapeutisk middel for diabetisk retinopati, et terapeutisk middel for en

inflammatorisk sykdom, et terapeutisk middel for en inflammatorisk sykdom valgt fra gruppen bestående av artritt deformans, revmatoid artritt, psoriasis og utsatt hypersensitivitetsreaksjon, og et terapeutisk middel for aterosklerose.

Ved anvendelse av krystallene i henhold til den foreliggende oppfinnelse som et antitumormiddel, inkluderer eksempler på tumoren en pankreatisk cancer, en gastrisk cancer, en koloncancer, en brystcancer, en prostatacancer, en lungecancer, en nyrecancer, en hjernetumor, en blodcancer eller en ovarial cancer, og særlig en gastrisk cancer, en koloncancer, en prostatacancer, en lungecancer eller en renal cancer er foretrukket.

Videre utviser krystallene i henhold til den foreliggende oppfinnelse en sterk inhiberende aktivitet for c-Kit kinase, og er anvendbare som et anti-cancermiddel for en cancer som har undergått en malign endring på grunn av aktivering av c-Kit kinase (f.eks. akutt myelogen leukemi, mastcelleleukemi, en småcellet lungecancer, GIST, en testikkeltumor, en ovarial cancer, en brystcancer, en hjernetumor, nevroblastom eller en koloncancer). Krystallene i henhold til den foreliggende oppfinnelse er også anvendbare som et terapeutisk middel for en sykdom slik som mastocytose, allergi eller astma som anses for å være forårsaket av c-Kit kinase.

[Eksempler]

Eksempler er beskrevet nedenfor for å lette ytterligere forståelse av den foreliggende oppfinnelse. Eksempler som vedrører gjenstander som ikke er dekket av kravene er referanseeksempler.

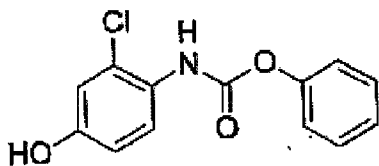
Fremstillingseksempel 1. Fremstilling av 4-(3-klor-4-(cyklopropyaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (1)

Fenyl-N-(4-(6-karbamoyl-7-metoksy-4-kinolyl)oksy-2-klorfenyl)-karbamat (17,5 g, 37,7 mmol) oppløst i WO 02/32872 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (350 ml), og deretter ble

cyklopropylamin (6,53 ml, 94,25 mmol) tilsatt til reaksjonsblandingen under en nitrogenatmosfære, etterfulgt av omrøring over natten ved romtemperatur. Til blandingen ble det tilsatt vann (1,75 l), og blandingen ble omrørt. Presipiterte råkrystaller ble frafiltrert, vasket med vann og tørket ved 70°C i 50 min. Til de oppnådde råkrystaller ble det tilsatt etanol (300 ml), og deretter ble blandingen oppvarmet under tilbakeløp i 30 min for oppløsning, etterfulgt av omrøring over natten for sakte avkjøling ned til romtemperatur. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket under vakuum, og deretter videre tørket ved 70°C i 8 timer til å gi tittelkrystallene (12,91 g, 80,2%).

Fremstillingseksempel 2. Fremstilling av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (2)

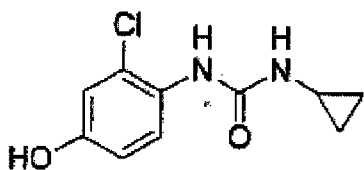
(1) Fremstilling av fenyl N-(2-klor-4-hydroksyfenyl)karbammat



Til en suspensjon av 4-amino-3-klorfenol (23,7 g) i N,N-dimetylformamid (100 ml) ble det tilsatt pyridin (23,4 ml) under avkjøling i et isbad, og fenylklorformiat (23,2 ml) ble tilsatt dråpevis under 20°C. Etter omrøring ved romtemperatur i 30 min, ble vann (400 ml), etylacetat (300 ml), og 6N-HCl (48 ml) tilsatt og omrørt. Det organiske laget ble fraseparert, vasket to ganger med en 10% vandig natriumkloridoppløsning (200 ml), og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble inndampet til å gi 46 g av tittelforbindelsen som et faststoff.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.12 (1H, br s), 6.75 (1H, dd, $J=9.2, 2.8$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.18-7.28 (4H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.94 (1H, br s).

(2) Fremstilling av 1-(2-klor-4-hydroksyfenyl)-3-cyklopropylurea



Til en oppløsning av fenyl N-(2-klor-4-hydroksyfenyl)karbamat i N,N-dimetylformamid (100 ml) ble det tilsatt syklopropylamin (22,7 ml) under avkjøling i et isbad, og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur over natten. Vann (400 ml), etylacetat (300 ml), og 6N-HCl (55 ml) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt. Det organiske laget ble deretter fra-separert, vasket to ganger med en 10% vandig natriumklorid-oppløsning (200 ml), og tørket over magnesiumsulfat. Løs-ningsmiddelet ble inndampet til å gi prismekrystaller, som ble frafiltrert og vasket med heptan til å gi 22,8 g av tittelforbindelsen (utbytte fra 4-amino-3-klorfenol: 77%).
 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (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, $J=8.8, 2.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.24-7.30 (1H, br s), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz)

(3) Fremstilling av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)-aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid

Til dimetylsulfoksid (20 ml) ble det tilsatt 7-metoksy-4-klorkinolin-6-karboksamid (0,983 g), 1-(2-klor-4-hydroksyfenyl)-3-cyklopropylurea (1,13 g) og cesiumkarbonat (2,71 g), og blandingen ble oppvarmet og omrørt ved 70°C i 23 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og vann (50 ml) ble tilsatt, og de resulterende krystaller ble deretter frafiltrert til å gi 1,56 g av tittelforbindelsen (utbytte: 88%).

Fremstillingseksempel 3. Fremstilling av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (3)

7-metoksy-4-klorkinolin-6-karboksamid (5,00 kg, 21,13 mol), dimetylsulfoksid (55,05 kg), 1-(2-klor-4-hydroksyfenyl)-3-cyklopropylurea (5,75 kg, 25,35 mol) og kalium-t-butoksid (2,85 kg, 25,35 mol) ble innført i denne

rekkefølge i en reaksjonsbeholder under en nitrogenatmosfære. Blandingen ble omrørt i 30 min ved 20°C, og temperaturen ble hevet til 65°C i løpet av 2,5 timer. Blandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i 19 timer. 33% (volum/volum) aceton-vann (5,0 l) og vann (10,0 l) ble det tilsatt dråpevis i løpet av 3,5 timer. Etter at tilsetningen var fullført, ble blandingen omrørt ved 60°C i 2 timer. 33% (volum/volum) aceton-vann (20,0 l) og vann (40,0 l) ble tilsatt dråpevis ved 55°C eller mer i løpet av 1 time. Etter omrøring ved 40°C i 16 timer ble presipiterte krystaller frafiltrert ved anvendelse av et nitrogentrykkfilter, og ble vasket med 33% (volum/volum) aceton-vann (33,3 l), vann (66,7 l), og aceton (50,0 l) i denne rekkefølge. Det oppnådde krystallet ble tørket ved 60°C i 22 timer ved anvendelse av en konisk vakuomtørker til å gi 7,78 kg av tittelforbindelsen (utbytte: 96,3%).

¹H-NMR kjemisk skift-verdier for 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamider oppnådd i Fremstillingseksempler 1 til 3 svarte til den for 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid angitt i WO 02/32872.

Eksempel 1. En krystallinsk form av hydrokloridet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid

En suspensjon av 4-(3-klor-4-(cyklopropylamino-karbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (854 mg, 2,0 mmol) i etanol (17 ml) ble omrørt, og 2N saltsyre (1,1 ml, 2,2 mmol) ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen under koking med tilbakeløp ved anvendelse av et oljebad med en utvendig temperatur på 100°C. Etter bekreftelse av suspensjonen var endret til en oppløsning ble oppvarmingen av oljebadet stanset, og blandingen ble avkjølt sakte til romtemperatur mens den var nedsenket i oljebadet, etterfulgt av omrøring over natten. Etanol (8,6 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og resulterende krystaller ble frafiltrert, vasket med etanol (4,3 ml x 2), tørket under lufting på filterpapir (1,5

timer), og deretter tørket (23 timer) med varmluft ved 70°C til å gi tittelkrystallene (786,1 mg, 85%).

¹H-NMR Spektrum (DMSO-d₆) 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).

Eksempel 2. En krystallinsk form av hydrobromidet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid

En suspensjon av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)-aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (500 mg, 1,17 mmol) i etanol (10 ml) ble omrørt, og en vandig oppløsning av 1N hydrobromsyre (1,3 ml, 1,3 mmol) ble deretter dråpevis tilsatt til reaksjonsblandingen under koking ved tilbakeløp ved anvendelse av et oljebad ved en utvendig temperatur på 100°C. Etter at vann (2,0 ml) var gradvis tilsatt til blandingen for å danne en oppløsning ble oppvarmingen av oljebadet stanset, og blandingen ble avkjølt sakte til romtemperatur mens den var nedsenket i oljebadet, etterfulgt av omrøring over natten. Presipiterte krystaller ble frafiltrert, vasket etanol (2,5 ml x 2), tørket under lufting på filterpapir (15 min), og deretter tørket (22 timer) med varmluft ved 100°C til å gi tittelkrystallene (483,7 mg, 81%).

¹H-NMR Spektrum (DMSO-d₆) 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).

Eksempel 3. En krystallinsk form av p-toluensulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid

Dimetylsulfoksid (1,5 ml) og p-toluensulfonsyre-monohydrat (80 mg, 0,422 mmol) ble tilsatt til 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid

(150 mg, 0,351 mmol) ved romtemperatur. Selv om en oppløsning ble midlertidig dannet, presipiterte krystallene umiddelbart. Dimetylsulfoksid (2,25 ml) ble derfor tilsatt til reaksjonsblandingen ved 80°C for å oppløse krystallene. Blandingen ble avkjølt sakte til romtemperatur, og omrørt i 14 timer. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (177 mg).

¹H-NMR Spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.54 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.6, 9.3 Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.86 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.68 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=6.4 Hz)

Eksempel 4. En krystallinsk form av sulfatet av
4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolin-karboksamid

Dimetylsulfoksid (1,5 ml) og svovelsyre (23 µl, 0,422 mmol) ble tilsatt til 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (150 mg, 0,351 mmol) ved romtemperatur. Selv om en oppløsning ble midlertidig dannet, presipiterte krystaller umiddelbart. Dimetylsulfoksid (2,25 ml) ble derfor tilsatt til reaksjonsblandingen ved 80°C for å oppløse krystallene. Blandingen ble avkjølt sakte til romtemperatur, og omrørt i 16 timer. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (174 mg).

¹H-NMR Spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.46 (2H, d, J=1.2 Hz), 2.52 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=5.8Hz), 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)

Eksempel 5. En krystallinsk form av metansulfonatet av
4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form A)

(Fremstillingsmetode 1)

I en blandet oppløsning av metanol (14 ml) og metansulfonsyre (143 µl, 1,97 mmol) ble det oppløst 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolin-karboksamid (700 mg, 1,64 mmol) ved 70°C. Etter bekreftelse av oppløsningen av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur i løpet av 5,5 timer, videre omrørt ved romtemperatur i 18,5 timer, og krystaller ble frafiltrert. De resulterende krystaller ble tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (647 mg).

(Fremstillingsmetode 2)

I en blandet oppløsning av eddiksyre (6 ml) og metansulfonsyre (200 µl, 3,08 mmol) ble det oppløst 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (600 mg, 1,41 mmol) ved 50°C. Etter bekreftelse av oppløsningen av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, ble etanol (7,2 ml) og krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form A) (12 mg) tilsatt i denne rekkefølge til reaksjonsblandingen, og etanol (4,8 ml) ble videre tilsatt dråpevis i løpet av 2 timer. Etter at tilsetningen var fullført ble reaksjonsblandingen omrørt ved 40°C i 1 time og deretter ved romtemperatur i 9 timer, og krystaller ble frafiltrert. De resulterende krystaller ble tørket ved 60°C til å tittelkrystallene (545 mg).

Eksempel 6. En krystallinsk form av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form B)

En krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form I) (250 mg) oppnådd i Eksempel 10 ble tørket under lufting ved 30°C i 3

timer og ved 40°C i 16 timer til å gi tittelkrystallene (240 mg).

Eksempel 7. En krystallinsk form av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form C)

(Fremstillingsmetode 1)

n-butylacetat (12 ml) ble tilsatt til en krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolin-karboksamid (600 mg, 1,15 mmol) oppnådd i eksempel 8 (Fremstillingsmetode 1), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 115°C i 10 timer og videre omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Resulterende krystaller ble deretter frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (503 mg).

(Fremstillingsmetode 2)

Etanol (6,4 ml) ble tilsatt til en krystallinsk form av eddik-syre-solvatet av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form I) (1,28 g) oppnådd i Eksempel 10 for oppløsning ved 40°C, og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved den samme temperatur i 36 timer. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 50°C til å gi tittelkrystallene (0,87 g).

(Fremstillingsmetode 3)

Til en blandet oppløsning av eddiksyre (14 ml) og metansulfonsyre (0,37 ml, 5,62 mmol) ble 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (2,00 g, 4,69 mmol) tilsatt for oppløsning ved 40°C. Etter bekreftelse av oppløsningen, ble 2-propanol (9 ml) og krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-

metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form C) (100 mg) tilsatt i denne rekkefølge til reaksjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 min. Isopropylacetat (10 ml) ble deretter videre tilsatt dråpevis i løpet av 30 min. Etter at tilsetningen av isopropylacetatet var fullført ble reaksjonsblandingen omrørt i 1,5 timer, og videre omrørt ved 15°C i 14 timer. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (2,22 g).

(Fremstillingsmetode 4)

Til en suspensjon av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)-aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (1,28 g, 3 mmol) i eddiksyre (12,8 ml) ble det tilsatt metansulfonsyre (0,408 ml, 6,3 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur for oppløsning. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet med et bad ved en temperatur på 30°C, og 2-propanol (7,7 ml) ble tilsatt. Krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form C) ble tilsatt, og 2-propanol ble videre tilsatt 14 ganger med hver mengde på 1,28 ml i løpet av 44 min. Det varme badet ble fjernet, reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 min ved romtemperatur, deretter i 5 minutter i et vannbad, og i 25 min i et vannbad med en liten mengde is (innvendig temperatur: 17,6°C). Resulterende krystaller ble frafiltrert og vasket med 2-propanol (10 ml). De filtrerte krystaller ble omrørt i etanol (6,4 ml) ved romtemperatur i 1 time. Resulterende krystaller ble frafiltrert, vasket med etanol (4 ml) og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (1068 mg).

Eksempel 8. En krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av metansulfonat av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)-aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid

(Fremstillingsmetode 1)

Dimetylsulfoksid (7 ml) ble tilsatt ved romtemperatur til 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-

metoksy-6-kinolinkarboksamid (700 mg, 1,640 mmol) og blandingen ble oppløst ved 80°C. Metansulfonsyre (143 µl, 1,97 mmol), etylacetat (1,4 ml), og krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form A) ble det tilsatt i denne rekkefølge til reaksjonsblandingen ved 60°C, og etylacetat (5,6 ml) ble videre tilsatt dråpevis i løpet av 45 min. 15 min etter fullføring av tilsetningen av etylacetatet, ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur i løpet av 1 time, og omrørt ved den samme temperaturen i 18 timer. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (746 mg).

(Fremstillingsmetode 2)

Dimetylsulfoksid (6,8 ml) ble tilsatt ved romtemperatur til 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (854 mg, 2 mmol) og blandingen ble oppløst ved 60°C. Metansulfonsyre (389 µl, 6 mmol) og krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form A) ble tilsatt i denne rekkefølge til reaksjonsblandingen ved den samme temperaturen, og 2-propanol (6,8 ml) ble deretter tilsatt dråpevis i løpet av 30 min. Etter fullførelse av tilsetningen av 2-propanol ble reaksjonsblandingen avkjølt til 15°C i løpet av 2 timer, og deretter omrørt ved den samme temperaturen i 30 min. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (1095 mg).

(Fremstillingsmetode 3)

Dimetylsulfoksid (6,8 ml) ble tilsatt ved romtemperatur til 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (854 mg, 2 mmol) og blandingen ble oppløst ved 62°C. Metansulfonsyre (454 µl, 7 mmol) og krystallkimer av en krystallinsk form av metansulfonatet 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-

metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form A) ble tilsatt i denne rekkefølge til reaksjonsblandingen ved den samme temperaturen, og 2-propanol (13,6 ml) ble deretter tilsatt dråpevis i løpet av 1 time. Etter fullførelsen av tilsetningen av 2-propanol ble reaksjonsblandingen avkjølt til 15° i løpet av 2 timer, og deretter omrørt ved den samme temperaturen i 30 min. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C for å oppnå tittelkrystallene (1082 mg).

Eksempel 9. En krystallinsk form av hydratet av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)-aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form F)

I en blandet oppløsning av eddiksyre (1,5 ml) og metansulfonsyre (31 µl, 0,422 mmol) ble det oppløst 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (150 mg, 0,351 mmol) ved 50°C. Etter bekreftelse av oppløsningen, ble etylacetat (0,6 ml) og en krystallinsk form av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form A) oppnådd i Eksempel 5 (Fremstillingsmetode 1) tilsatt i denne rekkefølge til reaksjonsblandingen, og etylacetat (1,8 ml) ble videre tilsatt dråpevis i løpet av 2 timer. Etter at tilsetningen av etylacetat var fullført ble reaksjonsblandingen omrørt ved 50°C i 30 min, og deretter omrørt ved romtemperatur i 7,5 timer. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (176 mg).

Eksempel 10. En krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)-aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form I)

I en blandet oppløsning av eddiksyre (14 ml) og metansulfonsyre (0,36 ml, 5,62 mmol) ble det oppløst 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (2,00 g, 4,69 mmol) ved 40°C. Etter bekreftelse av oppløsningen, ble 1-propanol (4 ml) og krystallkimer av en

krystallinsk form av metansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form C) (100 mg) tilsatt i denne rekkefølge til reaksjonsblandingen, og 1-propanol (14 ml) og isopropylacetat (10 ml) ble videre tilsatt dråpevis i løpet av 1 time. Etter at tilsetningen var fullført ble reaksjonsblandingen omrørt ved 40°C for 1 time, og deretter omrørt ved 25°C i ytterligere 40 min. Presipiterte krystaller ble frafiltrert til å gi tittelkrystallene (2,61 g).

¹H-NMR kjemisk skift-verdiene for metansulfonatet er som følger:

¹H-NMR Spektrum (DMSO-d₆) 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=7 Hz), 7.25 (1H, d, J=2 Hz), 7.36 (1H, dd, J=3, 9 Hz), 7.63 (1H, d, J=3 Hz), 7.65 (1H, s), 7.88 (1H, brs), 7.95 (1H, brs), 8.06 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=9 Hz), 8.73 (1H, s), 8.97 (1H, d, J= 7 Hz)

Eksempel 11. En krystallinsk form av etansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form α)

(Fremstillingsmetode 1)

Dimetylsulfoksid (1,5 ml) og etansulfonsyre (34 µl, 0,422 mmol) ble tilsatt til 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (150 mg, 0,351 mmol) og blandingen ble oppløst ved romtemperatur. Etylacetat (1,5 ml) ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen ved 60°C i løpet av 1,5 timer. 30 min etter at tilsetningen av etylacetat var fullført ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur i løpet av 1,5 timer, og deretter omrørt ved romtemperatur i ytterligere 7 timer. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (176 mg).

(Fremstillingsmetode 2)

Etanol (40 ml) og etansulfonsyre (459 μ l, 5,622 mmol) ble tilsatt til 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (150 mg, 0,351 mmol) ved romtemperatur og blandingen ble oppløst ved 65°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt med et bad ved en temperatur på 22°C, og krystallkimer av en krystallinsk form av etansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form α) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i ytterligere 7 timer. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 70°C til å gi tittelkrystallene (1,55 g).

Eksempel 12. En krystallinsk form av etansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolin-karboksamid (Form β)

(Fremstillingsmetode 1)

Etanol (3 ml) og vann (0,5 ml) ble tilsatt til en krystallinsk form av etansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form α) (198 mg) oppnådd i eksempel 11, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (89 mg).

(Fremstillingsmetode 2)

Eddiksyre (0,75 ml) og etansulfonsyre (34 μ l, 0,422 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur til 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (150 mg, 0,351 mmol), og blandingen ble deretter oppløst ved 60°C. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt vann (0,225 ml), 2-propanol (2 ml), en krystallinsk form av etansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form β) oppnådd i (Fremstillingsmetode 1) i Eksempel 12, og 2-propanol (2,5 ml) i denne rekkefølge, og blandingen ble deretter avkjølt til 0°C i

løpet av 2,5 timer, og omrørt i 30 min. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (139 mg).

Eksempel 13. En krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av etansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid
Dimetylsulfoksid (4 ml) ble tilsatt ved romtemperatur til 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (400 mg, 0,937 mmol), og blandingen ble deretter oppløst ved 60°C. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt etansulfonsyre (92 µl, 1,124 mmol), etylacetat (2,4 ml) og en krystallinsk form av etansulfonatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid (Form β) oppnådd i (Fremstillingsmetode 1) i Eksempel 12 i denne rekkefølge, og blandingen ble deretter omrørt ved 60°C i 20 min. Etter en ytterligere tilsetning av etylacetat (1,6 ml), ble reaksjonsblandingen først oppvarmet til 80°C, og deretter avkjølt til 0°C i løpet av 1,5 timer. Presipiterte krystaller ble frafiltrert og tørket ved 60°C til å gi tittelkrystallene (523 mg).

¹H-NMR kjemisk skift-verdiene for etansulfonatet er som følger:

¹H-NMR Spektrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.43 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.38 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.58 (1H, m), 4.08 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=9.0 Hz), 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=9.0 Hz), 8.72 (1H, s), 8.92 (1H, s)

Testeksempel 1. Test for måling av oppløsningshastighet

[Metode]

Oppløsningshastighetene for de følgende krystaller ble målt under betingelsene beskrevet nedenfor ved metoden med roterende skive (se, J. H. Woods et al., J. Pharm. Soc., 54, 1068

(1955)): en krystallinsk form av det frie karboksamid (oppnådd i Fremstillingseksempel 1), en krystallinsk form av hydrokloridet av karboksamidet (oppnådd i eksempel 1), en krystallinsk form av hydrobromidet av karboksamidet (oppnådd i eksempel 2), en krystallinsk form av metansulfonatet (i det etterfølgende, referert til som "mesylat") av karboksamidet (Form A) (oppnådd i eksempel 5), en krystallinsk form av mesylatet av karboksamidet (Form C) (oppnådd i eksempel 7) og en krystallinsk form av etansulfonatet (i det etterfølgende, referert til som "esylat") (Form B) (oppnådd i eksempel 12). Oppløsningshastighetene ble beregnet basert på et område hvori lineæritet ble opprettholdt i forholdet mellom konsentrasjon og tid ved det initiale stadium av oppløsning. (Betingelser for metode med roterende skive)

Løsningsmiddel: "2nd fluid" (pH 6,8, 500 ml) som beskrevet i Japanese Pharmacopoeia 14th Edition, General Tests (desintegrasjonstest)

Temperatur: 37°C

Skiverotasjonshastighet: 50 opm

Område av pulver som er i kontakt med løsningsmiddel på skive: 1 cm²

Prøvetagningsmengde: omtrent 1 ml
(HPLC-betingelser)

Kolonne: Cadenza CD-18 (Imtakt Corporation; indre diameter 4,6 mm, kolonnenlengde 100 mm, partikkelstørrelse 3 µm)

Kolonnetemperatur: 40°C

Strømningshastighet: 1,0 ml/min

Mobil fase:

Oppløsning A: H₂O:CH₃CN:HClO₄ = 990:10:1 (volum/ volum/ volum)

Oppløsning B: CH₃CN:H₂O:HClO₄ = 900:100:1 (volum/volum/ volum)

Konsentrasjon av oppløsning B: 20%

Injeksjonsmengde: 100 µl

Detektering: ultrafiolett-absorbansfotometer (bølgelengde: 252 nm)

Temperatur til auto-prøvetaker: 25°C

[Resultater]

Tabell 1 viser oppløsningshastighetene.

[Tabell 1]

	oppløsningshastighet ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)
fri form	0,8
hydroklorid	4,7
hydrobromid	8,7
mesylat (Form A)	11,8
mesylat (Form C)	15,5
esylat (Form β)	18,5

For hver krystall av saltene, økte oppløsningshastigheten betydelig sammenlignet med en krystallinsk form av den frie formen av karboksamidet. Økningen av oppløsningshastighet var særlig bemerkelsesverdig for en krystallinsk form av mesylatet og en krystallinsk form av esylatet.

Testeksempel 2. Studie av farmakokinetikk i beagle-hunder

[Metode]

En krystallinsk form av den frie formen av karboksamidet (oppnådd i Fremstillingseksempel 1), en krystallinsk form av hydrobromidet av karboksamidet (oppnådd i eksempel 2) og en krystallinsk form av mesylatet av karboksamidet (Form A) (oppnådd i eksempel 5) ble knust i en morter, innkapslet i en gelatinkapsel, og deretter administrert oralt til beagle-hunder (n = 3). Etter administrering ble 10 ml vann videre administrert oralt. Dosen ble deretter innstilt slik at den var tilsvarende 3 mg/kg som en fri form, og beagle-hundene ble fastet fra dagen før administrering, og fôret igjen 8 timer etter administreringen.

For å beregne biotilgjengelighet (BA), ble en test utført ved anvendelse av en enkelt intravenøs administrering. Mer spesifikt, ble en krystallinsk form av den frie formen av karboksamidet oppløst i en oppløsning inneholdende 10% dimetylsulfoksid, 50% polyetylenglykol 400 og 40% 0,1M vandig

oppløsning av saltsyre og administrert intravenøst gjennom cefalvenen i forbenet.

Plasmakonsentrasjonen av karboksamidet ble målt ved HPLC-UV metode etter prøvetagning av blod fra cefalvenen i forbenet. Basert på konsentrasjonen ble farmakokinetiske parametere beregnet for hvert individ ved momentmetoden. Videre, basert på de beregnede parametere, ble middeler verdien og standardfeilen derav beregnet.

[Resultater]

Tabell 2 viser de farmakokinetiske parametere, og Fig. 1 viser forholdet mellom tid og plasmakonsentrasjon.

[Tabell 2]

		fri form	hydrobromid	mesylat (Form A)
tid for å nå maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max})	(t)	1,17 ± 0,4	2,67 ± 0,7	1,67 ± 0,3
maksimal plasma-konsentrasjon (C_{max})	(ng/ml)	53,3 ± 9,9	480,4 ± 31,4	397,1 ± 100,1
plasmakonsentrasjon etter 24 timer ($C_{24 t}$)	(ng/ml)	24,0 ± 9,0	100,5 ± 81,7	17,1 ± 2,5
$AUC_{0-24 t}$	µg/t/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

Den maksimale plasmakonsentrasjon og BA økte signifikant for hver krystallinsk form av saltene sammenlignet med en krystallinsk form av den frie formen.

Testeksempel 3. Evaluering av hygroskopisitet og faststoffstabilitet

[Metode]

Hygroskopisiteten og faststoffstabiliteten til en krystallinsk form av mesylatet av karboksamidet (Form A) (oppnådd i

eksempel 5), en krystallinsk form av mesylatet av karboksamidet (Form C) (oppnådd i eksempel 7), en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av mesylatet av karboksamidet (Form I) (oppnådd i eksempel 10) og en krystallinsk form av esylatet av karboksamidet (Form B) (oppnådd i eksempel 12) ble målt under de følgende betingelser.

1. Lagringsbetingelser for hygroskopisitetstesten (periode: 1 uke)

a-1. 25°C, relativ fuktighet 75%

b-1. 25°C, relativ fuktighet 93%

2. Lagringsbetingelser for faststoff-stabilitetstesten (periode: 2 uker)

a-2. -20°C (brønn lukket)

b-2. 25°C, lysbestråling (1000 lx; skyggelegging med aluminiumsfolie, brønn lukket)

c-2. 25°C, lysbestråling (1000 lx; godt lukket)

d-2. 40°C, relativ fuktighet 75%

e-2. 60°C (godt lukket unntatt det følgende tilfelle: noe åpen i tilfellet med en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av mesylat (Form I))

3. Metode for måling av urenhetsmengden ved HPLC

Etter lagring ble prøveoppløsningen fremstilt ved tilsetning av et blandet løsningsmiddel av vann og metanol (3:1) til hver krystall ved 0,1 mg/ml som sluttkonsentrasjon.

Tester ble utført ved HPLC-metoden for disse prøveoppløsningene under målebetingelsene beskrevet nedenfor, og de eluerte topparealer ble målt for å bestemme den totale urenhetsmengde ved relativt areal-metoden (urenheter på 0,05% eller mer ble talt).

(Formel for beregning av total urenhetsmengde)

Individuell urenhetsmengde (%) = (topparealet for den individuelle urenheter) \times 100 / {(topparealet for karboksamid) + (sum av topparealene for urenheter)}

Total urenhetsmengde (%) = sum av individuelle urenhetsmengder

(HPLC-målebetingelser)

Kolonne: Mightysil RP-18 GP (Kanto Kagaku; indre diameter 4,6 mm, kolonnelengde 150 mm, partikkelstørrelse 3 μ m)

Kolonnetemperatur: konstant temperatur i nærheten av 40°C

Strømningshastighet: 1,0 ml/min

Mobil fase:

Oppløsning A: H₂O:CH₃CN:HClO₄ = 990:10:1 (volum/volum/ volum)

Oppløsning B: CH₃CN:H₂O:HClO₄ = 900:100:1 (volum/volum/ volum)

Gradientbetingelser

[Tabell 3]

tid (min)	konsentrasjon av oppløsning B (%)
0	5
3	20
15	20
30	100
30,01	5
35	5

Injeksjonsmengde: 10 μ l

Detektering: ultrafiolett-absorbansfotometer (bølgelengde: 252 nm)

Temperatur til auto-prøvetaker: konstant temperatur i nærheten av 10°C

4. Pulver-røntgendiffraksjon

Analyse ble utført i overensstemmelse med "X-Ray Powder Diffraction Method" beskrevet i Japanese Pharmacopoeia 14th Edition, General Tests (B-614 til 619) under de følgende målebetingelser.

Apparat: RINT-2000 (produsert av Rigaku Denki KK)

Røntgenstråle: CuK α -stråle

Monokrometer: buet krystall-monokrometer

Goniometer: vertikalt goniometer

Teller: scintillasjonsteller

Klemmespenning: 40 kV

Ladestrøm: 200 mA

Skannehastighet: 5°/min

Skanneakse: 2 θ / θ

Skanneområde: $2\theta = 5^\circ$ til 40°

Divergerende spalte: $0,5^\circ$

Spredende spalte: $0,5^\circ$

Mottagende spalte: 0,3 mm

5. Måling av vanninnhold

Måling ble utført i overensstemmelse med Water Determination som beskrevet i Japanese Pharmacopoeia 14th Edition, General Tests (B-318 til 331) ved anvendelse av 6 til 10 mg av hver krystall.[Resultater]

Resultatene for evaluering av hygroskopisitet er vist i Tabell 4 til Tabell 7.

[Tabell 4]

Evaluering av hygroskopisitet av en krystallinsk form av mesylatet (Form C)

betingelse	vanninnhold (%)	krystallform
initial	0,7	C
a-1	0,6	C
b-1	0,7	C

[Tabell 5]

Evaluering av hygroskopisitet av en krystallinsk form av mesylatet (Form C)

betingelse	vanninnhold (%)	krystallform
initial	0,7	C
a-1	0,6	C
b-1	0,7	C

[Tabell 6]

Evaluering av hygroskopisitet av en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av mesylatet (Form I)

betingelse	vanninnhold (%)	krystallform
initial	2,9	I
a-1	0,6	C
b-1	0,8	C

[Tabell 7]

Evaluering av hygroskopisitet av en krystallinsk form av esylatet (Form β)

betingelse	vanninnhold (%)	krystallform
initial	1,7	β
a-1	1,7	β
b-1	1,4	β

Vanninnholdet forandret seg ikke bemerkelsesverdig for en krystallinsk form av mesylatet (Form A), en krystallinsk form av mesylatet (Form C) og en krystallinsk form av esylatet (Form β), og hygroskopisitet ble ikke observert. Hverken bemerkelsesverdig endring i utseende eller krystallomdanning ble observert.

I motsetning, med hensyn til en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av mesylatet (Form I), ble en reduksjon i vanninnhold observert så vel som omdanning til en krystallinsk form av mesylatet (Form C).

Resultatene for evaluering av faststoff-stabilitet er vist i Tabell 8 til Tabell 11.

[Tabell 8]

Evaluering av faststoff-stabilitet av en krystallinsk form av mesylatet (Form A)

betingelse	urenhet (%)	vanninnhold (%)	krystallform
initial	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

[Tabell 9]

Evaluering av faststoff-stabilitet av en krystallinsk form av mesylatet (Form C)

betingelse	urenhet (%)	vanninnhold (%)	krystallform
initial	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

[Tabell 10]

Evaluering av faststoff-stabilitet av en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av mesylatet (Form I)

betingelse	urenhet (%)	vanninnhold (%)	krystallform
initial	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

[Tabell 11]

Evaluering av faststoff-stabilitet av en krystallinsk form av esylatet (Form β)

betingelse	urenhet (%)	vanninnhold (%)	krystallform
initial	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

For en krystallinsk form mesylatet (Form A), en krystallinsk form av mesylatet (Form C) og en krystallinsk form av esylatet (Form β), ble hverken bemerkelsesverdige endringer i vanninnhold og utseende eller krystallomdanning observert.

I motsetning, med hensyn til en krystallinsk form av mesylatet (Form I), ble hverken krystallomdanning eller bemerkelsesverdige endringer i total urenhetsmengde, vanninnhold og utseende observert ved lagring i en godt lukket beholder. For en prøve lagret under betingelser på 40°C og relativ fuktighet på 75%, ble imidlertid en reduksjon i vanninnhold observert sammen med omdanning til en krystallinsk form av mesylatet (Form C). Videre, for en prøve lagret ved 60°C i en noe åpen beholder, ble en reduksjon i vanninnhold observert sammen med omdanning til en krystallinsk form av mesylatet (Form B).

Testeksempel 4. Pulver-røntgendiffraksjon av en krystallinsk form av mesylatet (Form B) (oppnådd i eksempel 6) med en behandling med befukting

[Metode]

Pulver-røntgendiffraksjon ble målt under lignende målebetingelser som dem i 4. (pulver-røntgendiffraksjon) i Testeksempel 3. Befukting ble utført ved anvendelse av en fuktighetsreguleringsenhet HUM-1A (produsert av Rigaku Denki

KK), for sekvensielt å justere relativ fuktighet til 3%, 30%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80% og 85% ved romtemperatur.

[Resultater]

En krystallinsk form av mesylatet (Form B) opprettholdt sin tilstand og utviste ikke en krystallomdanning ved en relativ fuktighet fra 3% til 70%. Imidlertid forandret den seg til en blanding av krystallinske former av mesylatet (Form B) og (Form C) ved en relativ fuktighet på 75% og 80%, og en omdanning til en krystallinsk form av mesylatet (Form C) ble observert. Ved en relativ fuktighet på 85% var der en fullstendig omdanning til en krystallinsk form av mesylatet (Form C).

Testeksempel 5. Temperaturregulert pulver-røntgendiffraksjon av en krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av mesylatet (oppnådd i eksempel 8 (fremstillingsmetode 1))

[Metode]

Pulver-røntgendiffraksjon ble utført under lignende målebetingelser som dem i 4. (pulver-røntgendiffraksjon) i Testeksempel 3. Temperaturen ble økt i samsvar med de følgende betingelser.

Temperaturregulator: PCT-20 (produsert av Rigaku Denki KK)

Hastighet for økningen av temperaturen: 2 °C/min

Måletemperaturer: 30°C, 40°C, 60°C, 80°C, 120°C, 140°C, 180°C, 200°C, 205°C, 210°C og 215°C.

[Resultater]

Mens krystallomdanning ikke ble observert ved temperaturer fra 30°C til 80°C, ble det ved temperaturer på 120°C eller mer observert omdanning til en krystallinsk form av mesylatet (Form C).

(Måling av pulver-røntgendiffraksjon)

Pulver-røntgendiffraksjonsanalyse ble utført for krystaller oppnådd i fremstillingseksempel 1 og eksempler 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 og 12 under de følgende målebetingelser i

samsvar med "X-Ray Powder Diffraction Method" beskrevet i Japanese Pharmacopoeia 14th Edition, General Tests (B-614 til 619).

Apparat: RINT-2000 (produsert av Rigaku Denki KK)

Røntgenstråle: $\text{CuK}\alpha$ -stråle

Monokrometer: buet krystall-monokrometer

Goniometer: vertikalt goniometer

Teller: scintillasjonsteller

Klemmespenning: 40 kV

Ladestrøm: 200 mA

Skannehastighet: $5^\circ/\text{min}$ ($2^\circ/\text{min}$ med hensyn til en krystallinsk form av den frie formen av karboksamidet oppnådd i fremstillingseksempel 1, en krystallinsk form av hydrokloridet oppnådd i eksempel 1, en krystallinsk form av hydrobromidet oppnådd i eksempel 2, og en krystallinsk form av eddiksyre-solvatet av mesylatet (Form I) oppnådd i eksempel 10)

Skanneakse: $2\theta/\theta$

Skanneområde: $2\theta = 5$ to 40°

Divergerende spalte: $0,5^\circ$

Spredende spalte: $0,5^\circ$

Mottagende spalte: 0,3 mm

Pulver-røntgendiffraksjonsmønstrene for krystallene oppnådd i fremstillingseksempel 1 og eksempler 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 og 12 er vist i henholdsvis figurer 2 til 13. Toppene og intensitetene til diffraksjonsvinklene (2θ) for krystallene oppnådd i fremstillingseksempel 1 og eksempler 5, 6, 7, 9, 10, 11 og 12 er opplistet i henholdsvis tabeller 12 til 19.

[Tabell 12]

TOPP NUMMER	2θ	HALV BREDD	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	TOPP NUMMER	2θ	HALV BREDD	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET
1	7.210	0.165	12.2505	1593	7	31	27.710	0.176	3.2167	2077	9
2	8.250	0.183	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	4067	22
4	9.200	0.141	9.5046	1710	8	34	28.800	0.165	3.0911	3810	17
5	9.910	0.165	8.9180	3880	18	35	29.400	0.212	3.0366	2050	9
6	10.430	0.188	8.4746	2220	10	36	30.480	0.188	2.9294	6207	28
7	10.830	0.163	8.0880	4197	19	37	30.880	0.247	2.8933	2667	12
8	12.240	0.188	7.2251	1882	8	38	31.280	0.188	2.8572	1397	6
9	13.720	0.165	5.4489	6133	27	39	31.780	0.259	2.8151	3050	14
10	15.090	0.165	5.1854	2283	10	40	32.100	0.176	2.7801	1447	9
11	15.370	0.141	5.7601	2553	11	41	32.920	0.139	2.7185	1310	6
12	15.700	0.175	5.6398	7390	33	42	33.120	0.212	2.7026	1697	7
13	16.550	0.188	5.3520	1293	6	43	33.710	0.141	2.6566	1337	6
14	16.580	0.175	4.7716	9897	44	44	34.290	0.289	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	4683	21	46	34.940	0.188	2.5666	1350	6
17	20.330	0.188	4.3646	13577	60	47	35.080	0.176	2.4573	1117	5
18	20.970	0.179	4.2328	3610	16	48	36.730	0.176	2.4448	2140	10
19	22.010	0.176	4.0351	3100	14	49	37.500	0.235	2.3902	1677	7
20	22.410	0.259	3.9840	8203	23	50	38.140	0.188	2.3576	1690	7
21	22.970	0.165	3.8686	2693	12	51	38.600	0.212	2.3306	1200	5
22	23.440	0.188	3.7921	2513	100	52	39.400	0.271	2.2851	1650	7
23	24.110	0.174	3.6682	5120	23						
24	24.540	0.174	3.6245	5353	24						
25	24.990	0.183	3.5603	5283	23						
26	25.520	0.163	3.4875	1857	8						
27	25.790	0.141	3.4516	1370	6						
28	26.280	0.183	3.3884	8420	37						
29	26.880	0.188	3.3141	4030	18						
30	27.400	0.176	3.2524	2890	9						

[Tabell 13]

TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDE	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDE	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET
1	5.540	0.188	13.5039	1984	10	31	28.740	0.188	3.3311	3588	19
2	9.560	0.141	9.1483	9648	52	32	27.060	0.141	3.2924	1192	6
3	10.840	0.188	8.3078	2682	14	33	27.640	0.212	3.2247	2842	15
4	11.380	0.141	7.7892	3016	16	34	28.320	0.212	3.1488	1812	10
5	12.220	0.212	7.2389	1832	9	35	28.600	0.141	3.1156	1892	10
6	12.840	0.141	6.9974	1808	10	36	29.220	0.165	3.0638	1746	9
7	13.180	0.165	6.7527	1917	10	37	29.680	0.141	3.0079	3194	17
8	14.480	0.141	6.1121	1904	10	38	29.960	0.180	2.8800	5300	28
9	15.020	0.165	5.8938	1304	7	39	30.300	0.186	2.9474	1846	10
10	15.420	0.212	5.7415	1809	9	40	31.800	0.178	2.8177	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	1967	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	2359	12	44	35.400	0.141	2.5335	1867	10
15	18.380	0.165	4.8330	2825	20	45	36.680	0.235	2.4493	1167	6
16	18.860	0.165	4.6964	3479	19	46	37.240	0.259	2.4125	1412	8
17	19.400	0.238	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	0.238	4.2630	10558	56						
21	21.380	0.165	4.1528	6604	29						
22	22.180	0.168	4.0048	4888	27						
23	22.900	0.165	3.8803	6158	28						
24	23.180	0.141	3.8340	6582	51						
25	23.420	0.165	3.7983	18721	100						
26	24.080	0.141	3.6927	2488	13						
27	24.820	0.168	3.5843	3905	21						
28	25.480	0.212	3.4929	3183	17						
29	25.880	0.212	3.4398	2012	11						
30	26.400	0.141	3.3732	2288	12						

[Tabell 14]

TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDDA	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDDA	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET
1	5.720	0.141	15.4378	3079	45	31	33.560	0.118	2.6681	1871	24
2	9.640	0.185	9.1672	2229	33	32	34.440	0.141	2.6018	1287	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	13.250	0.118	6.6716	1950	23						
8	13.840	0.212	6.3934	3333	49						
9	15.280	0.165	5.7938	1882	27						
10	15.620	0.188	5.6885	1608	22						
11	16.440	0.212	5.3875	1488	22						
12	17.080	0.165	5.1931	2154	32						
13	17.620	0.288	5.0283	4746	89						
14	19.160	0.212	4.6284	6829	100						
15	19.800	0.238	4.4802	2886	42						
16	20.340	0.282	4.3625	2279	33						
17	20.760	0.212	4.2762	2078	30						
18	21.460	0.188	4.1373	2558	37						
19	22.080	0.258	4.0825	1871	27						
20	22.560	0.118	3.9360	2292	34						
21	23.140	0.141	3.8406	3012	44						
22	23.840	0.306	3.7284	3167	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	1468	21						
26	28.300	0.118	3.1509	2089	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						

[Tabell 15]

TOPP NUMMER	2 θ			g-VERDI			RELATIV INTENSITET			TOPP NUMMER	2 θ			g-VERDI			RELATIV INTENSITET		
	HALV BREDD	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	HALV BREDD	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	HALV BREDD	INTENSITET	RELATIV INTENSITET		HALV BREDD	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	HALV BREDD	INTENSITET	RELATIV INTENSITET			
1	6.160	0.141	14.3361	3760	37	31	26.020	0.141	3.4216	2278	23								
2	8.840	0.165	8.9813	3062	31	32	26.220	0.118	3.3980	1422	14								
3	10.180	0.165	8.6992	3238	32	33	26.988	0.212	3.3020	2438	24								
4	10.580	0.141	8.3547	7715	77	34	27.500	0.165	3.2408	1088	11								
5	12.380	0.141	7.1900	1923	19	35	27.980	0.235	3.1862	1798	18								
6	12.540	0.118	7.0520	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	3.1018	1137	11								
8	13.400	0.141	6.6022	1655	16	38	29.220	0.212	3.0528	1517	15								
9	14.320	0.212	6.2232	3978	40	38	29.500	0.118	3.0254	1727	17								
10	14.860	0.188	5.9866	1905	19	40	29.820	0.165	3.0124	1818	18								
11	16.200	0.165	5.5241	3047	30	41	29.840	0.118	2.9917	1643	16								
12	16.960	0.235	5.3485	1382	14	42	30.548	0.376	2.9154	2389	24								
13	16.360	0.212	5.4137	1267	13	43	31.280	0.259	2.8872	1123	11								
14	17.160	0.141	5.1631	1792	18	44	31.508	0.118	2.8378	1082	11								
15	17.600	0.282	5.0350	4173	42	45	32.448	0.141	2.7876	1199	11								
16	19.080	0.165	4.6478	6007	60	45	33.640	0.118	2.6620	1208	12								
17	19.280	0.165	4.5999	5716	57	47	34.808	0.165	2.5975	1382	14								
18	19.960	0.188	4.4447	4740	47	48	35.040	0.118	2.5587	1297	13								
19	20.420	0.165	4.3458	2607	26	48	36.100	0.168	2.4880	1245	12								
20	20.820	0.212	4.2630	3308	33	50	37.640	0.308	2.3878	1968	18								
21	21.280	0.188	4.1719	3210	32	51	38.940	0.141	2.3110	1427	14								
22	21.740	0.235	4.0846	4487	45	52	39.480	0.118	2.2806	1215	12								
23	22.360	0.282	3.9388	3627	36														
24	23.140	0.188	3.8408	2402	24														
25	23.560	0.168	3.7730	10933	100														
26	23.720	0.118	3.7479	6733	67														
27	24.020	0.141	3.7018	6015	60														
28	24.320	0.259	3.6588	4275	43														
29	24.780	0.259	3.5928	2563	26														
30	25.540	0.282	3.4848	8082	81														

[Tabell 16]

TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDDA	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDDA	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET
1	5.700	0.212	15.4912	1821	25	31	34.840	0.259	2.5730	1700	23
2	6.100	0.185	14.4770	1945	25	32	35.280	0.329	2.4741	1888	26
3	8.020	0.212	11.0149	4082	56	33	37.940	0.185	2.3595	1400	19
4	9.640	0.212	9.1872	2379	32						
5	10.540	0.185	8.3864	2021	27						
6	11.250	0.259	7.8376	3871	53						
7	12.650	0.235	6.9754	2129	28						
8	14.140	0.259	6.2582	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	3571	50						
13	20.240	0.185	4.3838	1921	26						
14	20.700	0.329	4.2874	2982	40						
15	21.320	0.235	4.1841	1525	21						
16	22.120	0.212	4.0152	3558	35						
17	22.900	0.282	3.8893	5721	78						
18	23.400	0.185	3.7989	4458	61						
19	23.740	0.259	3.7448	5092	69						
20	24.220	0.259	3.6528	3929	53						
21	24.760	0.185	3.5928	1971	27						
22	25.660	0.235	3.5505	2154	29						
23	25.500	0.282	3.4902	2454	33						
24	25.300	0.282	3.3858	2083	28						
25	25.950	0.329	3.3044	7352	100						
26	28.300	0.212	3.1509	1921	25						
27	28.820	0.305	3.0953	1850	25						
28	29.480	0.329	3.0274	2371	32						
29	28.920	0.165	2.9539	1554	21						
30	31.680	0.353	2.8238	1321	18						

[Tabell 17]

TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDDA	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDDA	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET
1	9.360	0.188	9.4408	8527	160	31	31.640	0.118	2.8258	960	16
2	10.200	0.188	8.8681	8107	36	32	32.520	0.141	2.7510	1067	16
3	10.480	0.188	8.4508	8292	38	33	33.340	0.212	2.6852	1740	29
4	12.400	0.188	7.1323	8893	45	34	35.120	0.118	2.5531	985	16
5	13.380	0.188	6.8120	1382	23	35	35.440	0.141	2.5308	953	16
6	13.880	0.236	6.3749	1450	24	36	35.880	0.195	2.5021	937	16
7	14.400	0.165	6.1459	1432	24	37	37.360	0.259	2.4060	1443	24
8	15.640	0.282	5.8613	3873	61	38	38.580	0.141	2.2762	1217	20
9	16.840	0.165	5.2606	1560	26						
10	17.260	0.118	5.1334	2425	40						
11	17.480	0.165	5.0750	4168	69						
12	18.860	0.212	4.7014	2442	40						
13	19.420	0.212	4.5670	1897	26						
14	20.040	0.212	4.4271	2845	47						
15	20.760	0.212	4.2752	3893	61						
16	21.100	0.212	4.2070	2805	46						
17	21.760	0.188	4.0809	6335	100						
18	22.660	0.212	3.9208	3882	66						
19	23.200	0.188	3.8308	1322	32						
20	23.660	0.212	3.7573	4177	69						
21	25.180	0.329	3.5338	4602	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	0.236	3.3020	2142	35						
26	28.040	0.329	3.1795	2292	38						
27	28.480	0.118	3.1314	995	10						
28	29.740	0.282	3.0015	1246	21						
29	30.360	0.282	2.9417	1915	32						
30	31.200	0.188	2.8644	1075	18						

[Tabell 18]

TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDDA	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	TOPP NUMMER
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	18.380	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		1667	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

[Tabell 19]

TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDD	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET	TOPP NUMMER	2 θ	HALV BREDD	d-VERDI	INTENSITET	RELATIV INTENSITET
1	6.480	0.155	13.5288	2652	20	31	26.740	0.188	3.3211	3860	27
2	9.040	0.141	9.7743	5021	38	32	27.280	0.188	3.2687	5421	41
3	9.580	0.141	9.2245	19096	76	33	27.480	0.141	3.2431	3008	23
4	10.500	0.118	8.3390	2671	20	34	28.360	0.165	3.1444	1787	13
5	12.500	0.141	7.9754	2098	16	35	28.560	0.141	3.1207	1287	10
6	13.860	0.141	6.4771	1558	12	36	29.300	0.141	3.0456	1404	11
7	14.640	0.212	5.0456	1712	13	37	29.560	0.212	3.0194	2117	16
8	15.080	0.141	5.8702	7054	53	38	30.360	0.212	2.9417	2276	17
9	17.740	0.235	4.9956	2875	20	39	30.660	0.188	2.8951	2260	17
10	18.140	0.165	4.8863	4188	32	40	31.860	0.141	2.8066	1392	10
11	19.100	0.141	4.8428	3083	23	41	32.140	0.118	2.7827	1204	9
12	19.400	0.212	4.8117	6029	46	42	33.600	0.289	2.6890	1779	13
13	19.700	0.141	4.5027	2796	21	43	35.360	0.141	2.5363	1800	14
14	20.080	0.141	4.4184	2862	22	44	35.560	0.141	2.5211	1408	11
15	20.380	0.141	4.3540	3279	25	45	36.360	0.141	2.4688	1895	14
16	20.680	0.165	4.2965	10933	82	46	36.740	0.118	2.4442	1660	12
17	20.920	0.141	4.2428	2748	21	47	37.920	0.235	2.3951	1660	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	2933	16
20	21.740	0.141	4.0846	4906	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	13276	100						
23	23.220	0.165	3.8275	2008	18						
24	23.640	0.188	3.7604	6554	49						
25	24.260	0.165	3.6657	5350	40						
26	24.660	0.165	3.5758	3129	24						
27	25.160	0.141	3.5356	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	3.3908	3646	27						

(Måling av ^{13}C Solid State NMR-spektrum)

Måling av ^{13}C Solid State NMR-spektrum ble utført for krystaller oppnådd i eksempler 5 og 7 under de følgende målebetingelser.

Apparat: CMX-300 (Chemagnetics)

Måletemperatur: romtemperatur (22 °C)

Kjemisk skift-referanse: poly(dimetylsiloksan) (Internal Standard: 1,56 ppm)

Målekjerne: ^{13}C (75.497791MHz)

Relaksasjonsutsettelse: 25 sek

Pulssekvens: TOSS

^{13}C Solid State NMR-spekterne for krystallene oppnådd i eksempler 5 og 7 vist i henholdsvis fig. 14 og 15. De kjemiske skiftene for krystallene oppnådd i eksempler 5 og 7 er opplistet i henholdsvis tabeller 20 og 21.

[Tabell 20]

mesylat (Form A)
kjemisk skift (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

[Tabell 21]

mesylat (Form C)
kjemisk skift (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

(Måling av infrarødt-absorpsjonsspektrum)

Måling av infrarødt-absorpsjonsspektrum ble utført for krystaller oppnådd i eksempler 5, 6, 7, 10, 11 og 12 ble utført i samsvar med ATR-metoden i metoden med infrarødt-absorpsjonsspektrum som beskrevet i Japanese Pharmacopoeia 14th Edition, General Tests ved anvendelse av FT-IR Spektrum-One (produsert av PerkinElmer Japan Co., Ltd.) med et måleområde på 4000-400 cm^{-1} og en oppløsning på 4 cm^{-1} .

Infrarødt-absorpsjonsspektrene for krystallene oppnådd i eksempler 5, 6, 7, 10, 11 og 12 er vist i henholdsvis figurer 16 til 21, og bølgetallene for absorpsjonstoppene (cm^{-1}) og transmittans (%T) er opplistet i henholdsvis tabeller 22 til 27.

[Tabell 22]

MESYLAT (FORM A)					
BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T
3306.50	87.76	1350.26	72.77	846.45	83.06
3143.87	89.68	1311.98	88.28	827.77	76.51
2676.03	90.20	1280.50	77.49	811.59	76.37
2179.21	92.50	1239.62	73.06	775.98	73.68
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
1482.40	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
				404.39	73.43
				428.43	84.18
				458.48	77.37
				523.19	63.87

[Tabell 23]

MESYLAT (FORM B)							
BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (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	71.58
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	697.28	75.94		
1492.04	71.57	1068.05	78.63	667.94	76.40		
1474.48	78.84	1051.40	77.11	648.45	76.93		

[Tabell 25]

MESYLAT (FORM I)						
BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})
3397.97	86.38	1506.67	75.91	1057.74	71.52	601.50
3319.94	84.81	1474.53	73.63	1030.17	53.75	547.68
3177.53	83.45	1453.55	63.44	989.94	66.62	526.55
3096.06	83.80	1416.08	65.42	971.08	73.93	482.62
2159.87	91.01	1396.67	60.87	909.73	61.10	471.45
2032.91	90.61	1350.85	66.67	876.69	74.65	444.14
1749.63	86.77	1284.69	68.19	844.04	66.31	423.38
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	717.28	75.90	
1605.84	67.15	1186.05	55.01	686.79	66.91	
1586.46	66.70	1146.08	51.51	668.46	68.22	
1557.92	64.45	1081.15	68.64	650.21	68.04	

[Tabell 27]

ESYLAT (FORM β)							
BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (cm^{-1})	%T	BØLGETALL (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	65.82	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	1261.20	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
1988.01	91.72	1184.19	43.37	830.58	55.72	457.49	62.27
1889.52	55.42	1151.28	55.33	788.17	76.25	446.73	65.90
1647.24	71.28	1131.31	44.71	763.00	76.08	430.38	71.60
1587.52	70.97	1086.08	65.79	741.34	50.54	405.91	50.81
1524.38	57.93	1061.38	70.95	682.32	67.23		
1453.72	46.32	1049.91	62.19	644.25	70.08		

(Fremstilling av farmasøytisk preparat)

1 mg tablett

24 g av en krystallinsk form av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat (Form C) (i det etterfølgende referert til som "Krystallinsk Form C") og 192 g lys vannfri kiselsyre (anti-geldannelsesmiddel; handelsnavn: Aerosil (registrert varemerke) 200, Nippon Aerosil Co., Ltd.) ble blandet ved anvendelse av en 20 l superblander, hvorefter 1236 g D-mannitol (eksipiens; Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 720 g krystallinsk cellulose (eksipiens; handelsnavn: Avicel PH 101, Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) og 72 g hydroksypropylcellulose (bindemiddel; handelsnavn: HPC-L, Nippon Soda Co., Ltd.) ble videre tilsatt og blandet. Deretter ble en passende mengde vannfri etanol tilsatt for å fremstille granulerte produkter inneholdende Krystallinsk Form C. De granulerte produktene ble tørket med en hylletørker (60 °C), og størrelsesregulert ved anvendelse av en pulvermølle for å fremstille granuler. De oppnådde granuler ble blandet i en 20 l trommelblander med 120 g kroskarmellose-natrium (desintegrator; handelsnavn: Ac-Di-Sol, FMC International Inc.) og 36 g natriumstearylfumarat (smøremiddel; JRS Pharma LP), og den resulterende blanding ble dannet til tabletter med et tabletteringsapparat for å fremstille tabletter som har en total vekt på 100 mg. Disse tablettene ble deretter belagt ved anvendelse av et tablettbelegningsapparat som benytter en 10% vandig oppløsning av Opadry-gult (Opadry 03F42069 gult, Colorcon (Japan) Ltd.) som en belegningsoppløsning, for å fremstille belagte tabletter som har en total vekt på 105 mg.

10 mg tablett

60 g krystallinsk Form C og 192 g lys vannfri kiselsyre (anti-geldannelsesmiddel; handelsnavn: Aerosil (registrert varemerke) 200, Nippon Aerosil Co., Ltd.) ble blandet ved anvendelse av en 20 l superblander, hvorefter 1200 g D-mannitol (eksipiens; Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 720 g krystallinsk cellulose (eksipiens; handelsnavn: Avicel PH

101, Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) og 72 g hydroksypropylcellulose (bindemiddel; handelsnavn: HPC-L, Nippon Soda Co., Ltd.) ble videre tilsatt og blandet. Deretter ble en passende mengde av vannfri etanol tilsatt for å fremstille granulerte produkter inneholdende Krystallinsk Form C. De granulerte produktene ble tørket med en hylletørker (60°C), og størrelsesregulert ved anvendelse av en pulvermølle for å fremstille granuler. De oppnådde granulene ble blandet i en 20 l trommelblander med 120 g kroskarmellose-natrium (desintegrator; handelsnavn: Ac-Di-Sol, FMC International Inc.) og 36 g natriumstearylfumarat (smøremiddel; JRS Pharma LP), og den resulterende blandingen ble dannet til tabletter med et tabletteringsapparat for å fremstille tabletter som har en total vekt på 400 mg. Disse tablettene ble deretter belagt ved anvendelse av et tablettbelegningsapparat som benytter en 10% vandig oppløsning av Opadry-gult (Opadry 03F42069 gult, Colorcon (Japan) Ltd.) som en belegningsoppløsning, for å fremstille belagte tabletter som har en total vekt på 411 mg.

100 mg tablett

31,4 g Krystallinsk Form C og 4 g lys vannfri kiselsyre (anti-geldannelsesmiddel; handelsnavn: Aerosil (registrert varemerke) 200, Nippon Aerosil Co., Ltd.) ble blandet ved anvendelse av en 1 l superblander, hvorefter 40,1 g vannfritt dibasisk kalsiumfosfat (eksipiens; Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), 10 g lavsubstituert hydroksypropylcellulose (bindemiddel; handelsnavn: L-HPC (LH-21), Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) og 3 g hydroksypropylcellulose (bindemiddel; handelsnavn: HPC-L, Nippon Soda Co., Ltd.) ble videre tilsatt og blandet. Deretter ble en passende mengde av vannfri etanol tilsatt dertil for å fremstille granulerte produkter inneholdende Krystallinsk Form C. De granulerte produktene ble tørket med en hylletørker (60 °C), og størrelsesregulert ved anvendelse av en pulvermølle for å fremstille granuler. De oppnådde granulene ble blandet med 10 g kroskarmellose-natrium (desintegrator; handelsnavn: Ac-Di-Sol, FMC

International Inc.) og 1,5 g natriumstearylfumarat (smøremiddel; JRS Pharma LP), og den resulterende blandingen ble dannet til tabletter med et tabletteringsapparat for å fremstille tabletter som har en total vekt på 400 mg.

Industriell anvendelighet

Saltet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)amino-fenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, solvatet av saltet så vel som den krystallinske form derav i samsvar med den foreliggende oppfinnelse har utmerkede egenskaper hva angår fysiske egenskaper og farmakokinetikk, og er ekstremt nyttig som en angiogenese-inhibitor eller en c-Kit kinase-inhibitor.

PATENTKRAV

1. Krystallinsk form A og C av 4-(3-klor-4-(cyklopropyl-aminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat, hvori krystallinsk form A har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $9,65^\circ$ og $18,37^\circ$ og hvori krystallinsk form C har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $14,20^\circ$ og $17,59^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon målt i henhold til «X-ray Powder Diffraction Method» beskrevet i Japanese Pharmacopoeia, 14th Edition, General Test under anvendelse av utstyret og betingelsen som beskrevet i beskrivelsen.
2. Krystallinsk form A som angitt i krav 1 som har topper ved kjemiske skift ved 162,4 ppm, 128,0 ppm, 102,3 ppm og 9,9 ppm i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance-spektrum målt under anvendelse av utstyret og målebetingelsene som beskrevet i beskrivelsen.
3. Krystallinsk form A som angitt i krav 1 som har absorpsjonsbånd ved bølgetall på $1161 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $1044 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum målt i henhold til ATR-metoden som beskrevet i Japanese Pharmacopoeia 14th Edition, General Tests under anvendelse av FT-IR Specktrum-One med et måleområde på $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ og en oppløsning på 4 cm^{-1} .
4. Krystallinsk form C som angitt i krav 1 som har topper ved kjemiske skift ved 160,2 ppm, 126,6 ppm, 105,6 ppm og 7,8 ppm i et ^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance-spektrum målt under anvendelse av utstyret og målebetingelsene som beskrevet i beskrivelsen.
5. Krystallinsk form C som angitt i krav 1 som har absorpsjonsbånd ved bølgetall på $1324 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $579 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum målt i henhold til ATR-metoden som beskrevet i Japanese Pharmacopoeia 14th Edition,

General Tests under anvendelse av FT-IR Specktrum-One med et måleområde på 4000-400 cm^{-1} og en oppløsning på 4 cm^{-1} .

6. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form A av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat som definert i krav 1, som omfatter et trinn med blanding av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, et løsningsmiddel og metansulfonsyre for oppløsning, hvori løsningsmidlet er metanol, etanol eller 2-propanol.

7. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form A av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat som definert i krav 1, som omfatter et trinn med blanding av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid, eddiksyre og metansulfonsyre for oppløsning, og et trinn med tilsetning av et svakt løsningsmiddel til blandingen, hvori det svake løsningsmidlet er metanol eller etanol.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form C av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat som definert i krav 1, som omfatter et trinn med oppvarming av en krystallinsk form av dimetylsulfoksid-solvatet av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form C av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat som definert i krav 1, som omfatter et trinn med fukting av en krystallinsk form B av 4-(3-klor-4-(cyklopropylaminokarbonyl)aminofenoksy)-7-metoksy-6-kinolinkarboksamid-metansulfonat som har diffraksjonstopper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $5,72^\circ$ og $13,84^\circ$ i en pulver-røntgendiffraksjon målt i

henhold til «X-ray Powder Diffraction Method» beskrevet i Japanese Pharmacopoeia, 14th Edition, General Test under anvendelse av utstyret og betingelsen som beskrevet i beskrivelsen og absorpsjonsbånd ved bølgetall på $1068 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $918 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ i et infrarødt-absorpsjonsspektrum målt i henhold til ATR-metoden som beskrevet i Japanese Pharmacopoeia 14th Edition, General Tests under anvendelse av FT-IR Spektrum-One med et måleområde på $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ og en oppløsning på 4 cm^{-1} .

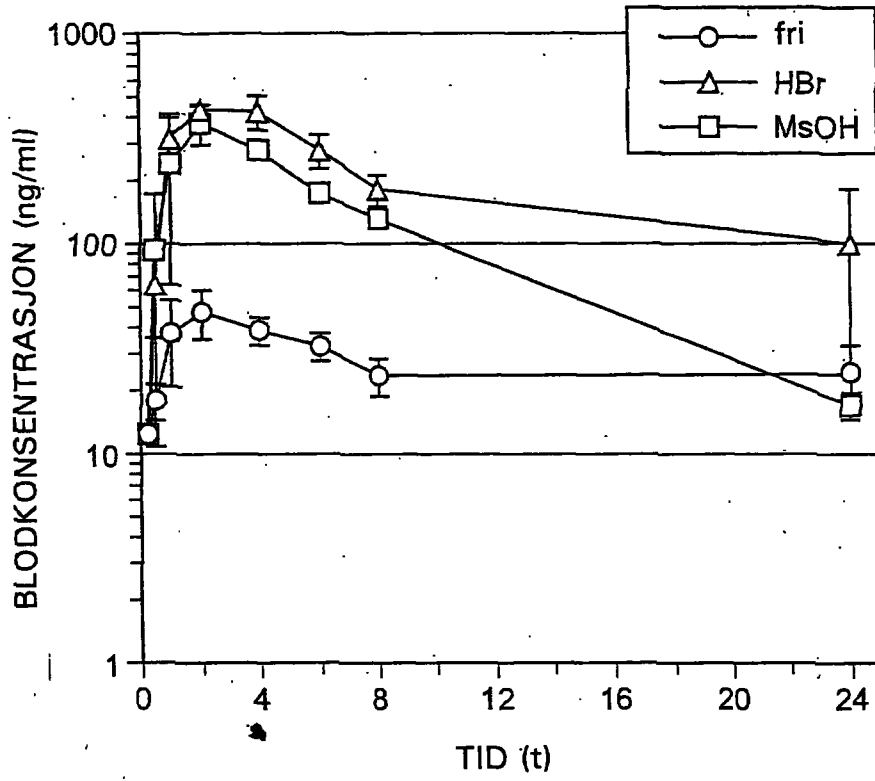
10. Oralt farmasøytisk preparat valgt fra gruppen bestående av tablett, pulver, granul, kapsel og lozenge, som omfatter den krystallinske formen som angitt i ett av kravene 1 til 5.

11. Forbindelse som angitt i krav 1 for behandling av cancer som uttrykker eksessiv c-Kit kinase eller en mutant c-Kit kinase, angiom, retinal neovaskularisasjon, diabetisk retinopati, en inflammatorisk sykdom, eller aterosklerose, eller for inhibering av cancer-metastase.

12. Forbindelse som angitt i krav 1 for behandling av cancer som angitt i krav 11, hvori canceren er en pankreatisk cancer, en gastrisk cancer, en koloncancer, en brystcancer, en prostatacancer, en lungecancer, en nyrecancer, en hjernetumor, en blodcancer eller en ovarialcancer.

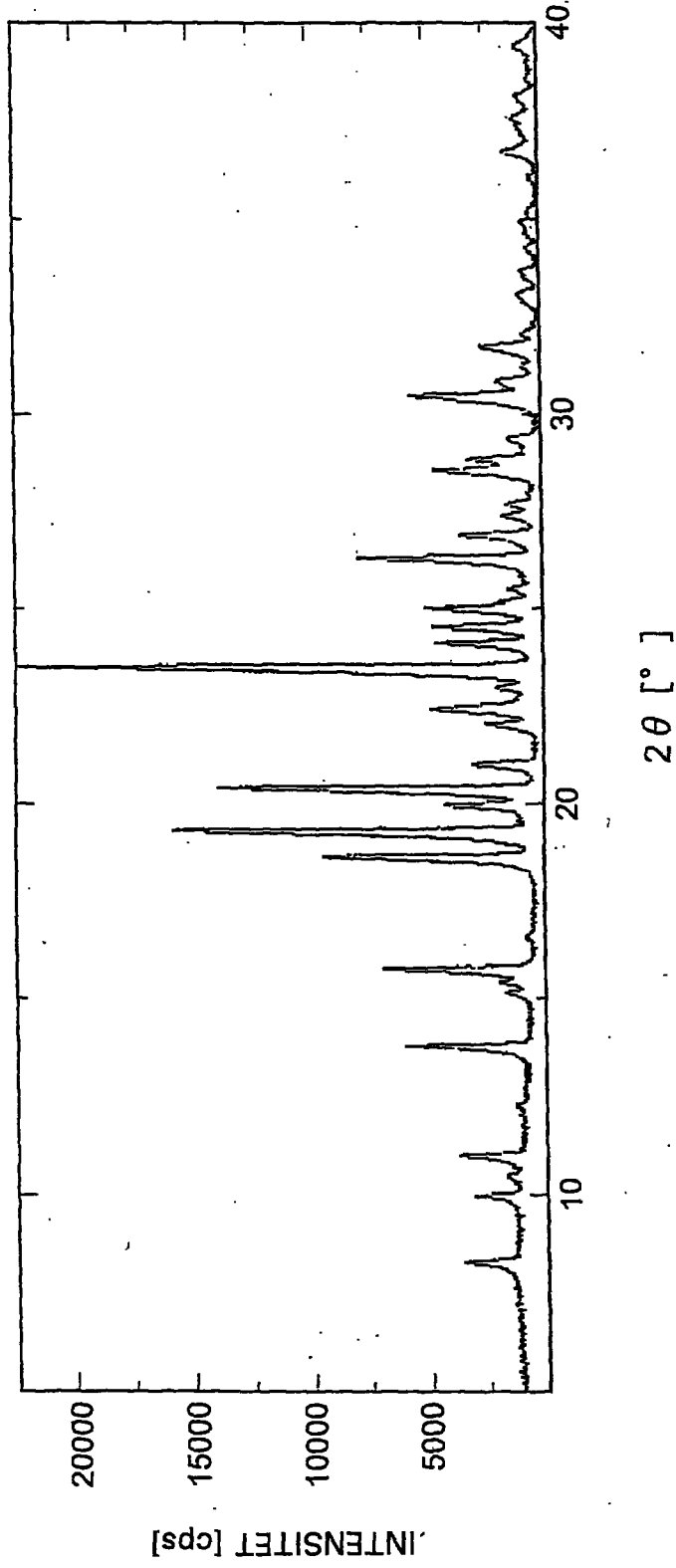
13. Forbindelse som angitt i krav 1 for behandling av en inflammatorisk sykdom som angitt i krav 11, hvori den inflammatoriske sykdommen er artritt deformans, revmatoid artritt, psoriasis eller utsatt hypersensitivitetsreaksjon.

1/21

Fig.1

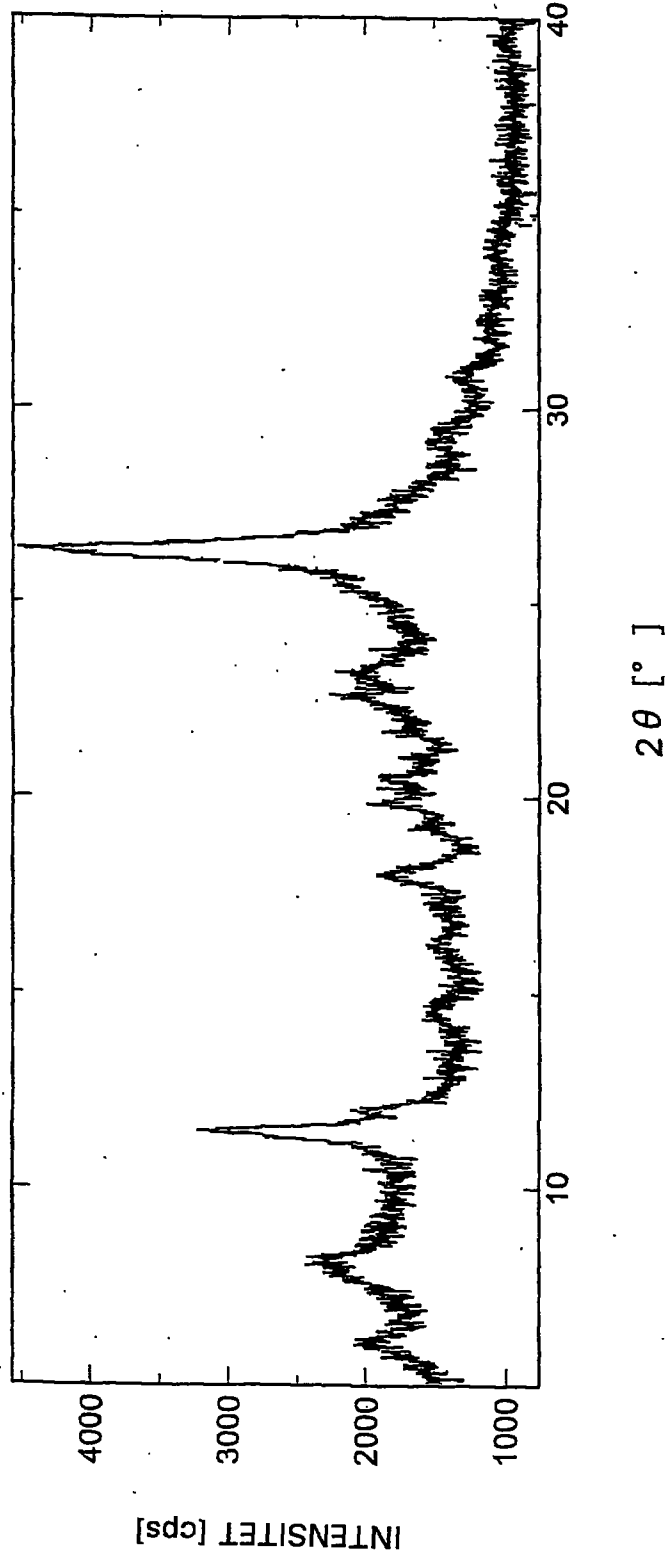
2/21

Fig.2



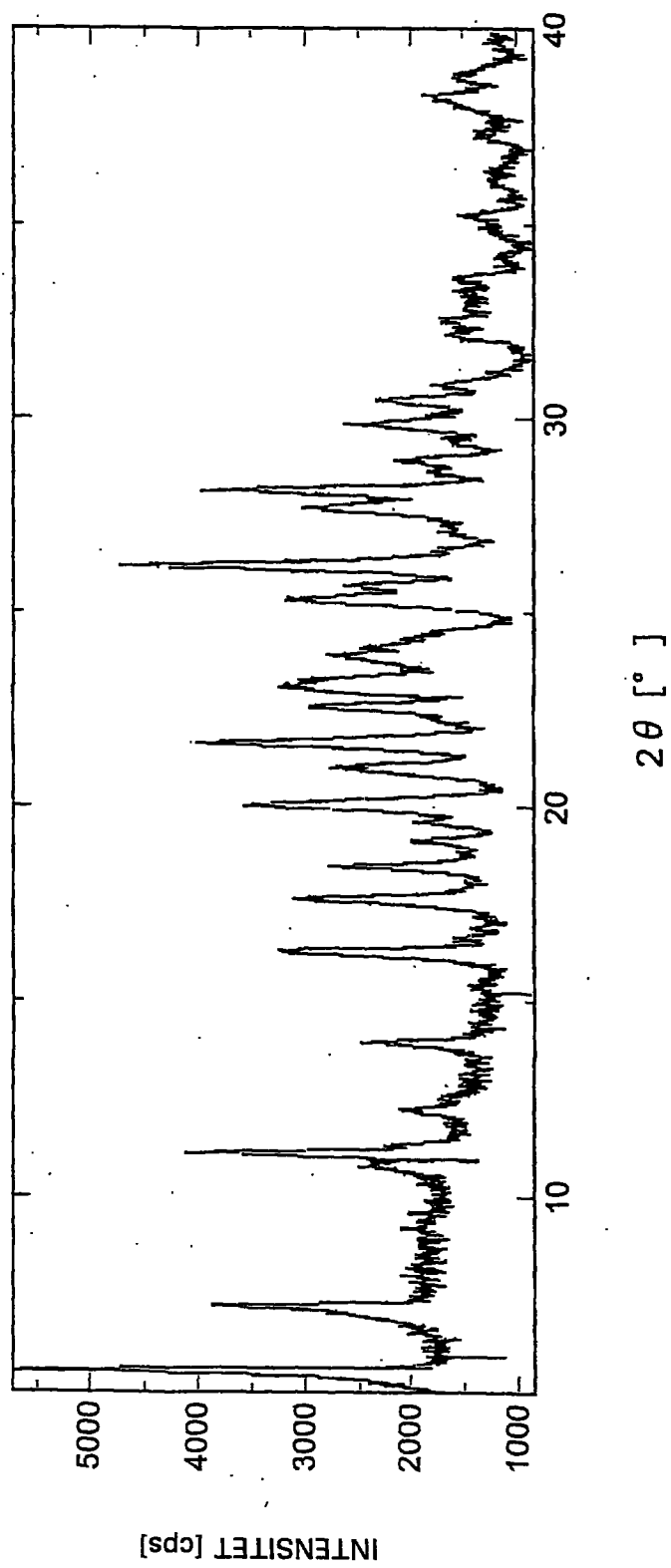
3/21

Fig.3



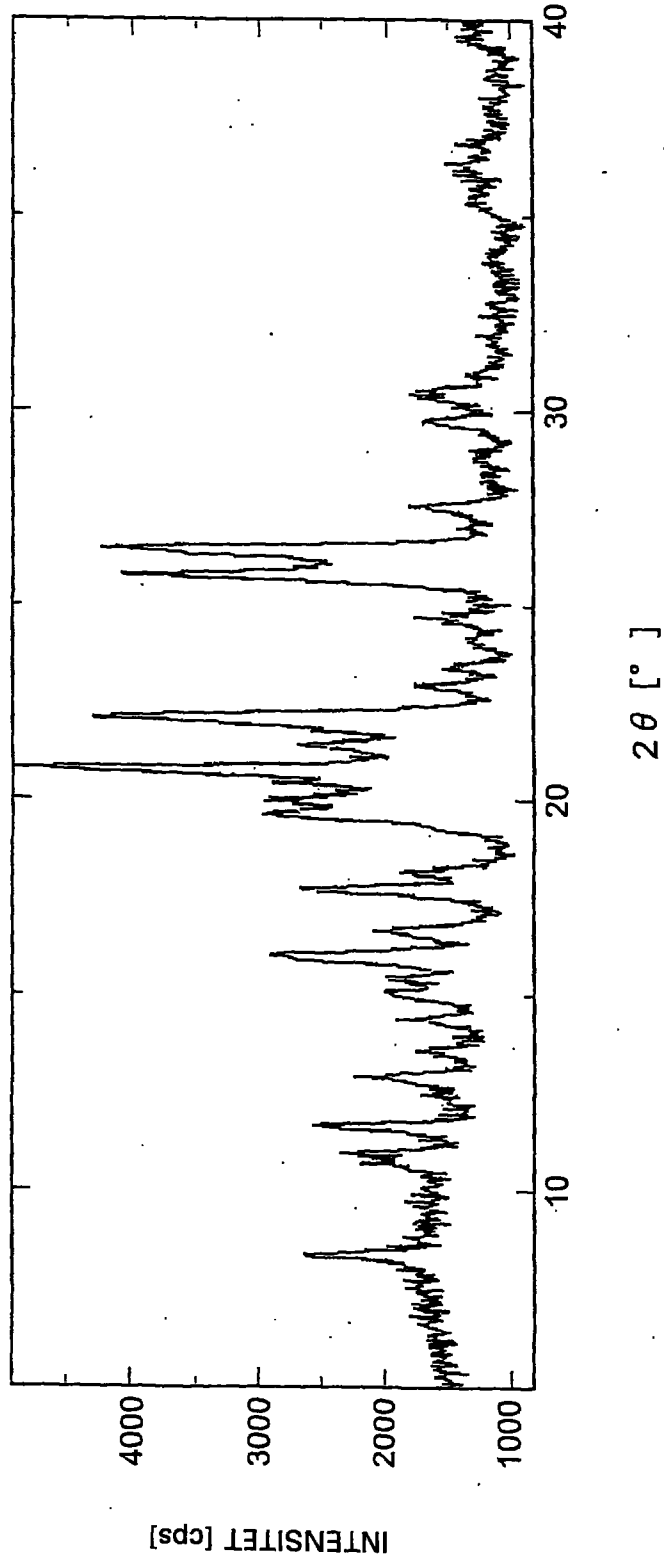
4/21

Fig.4



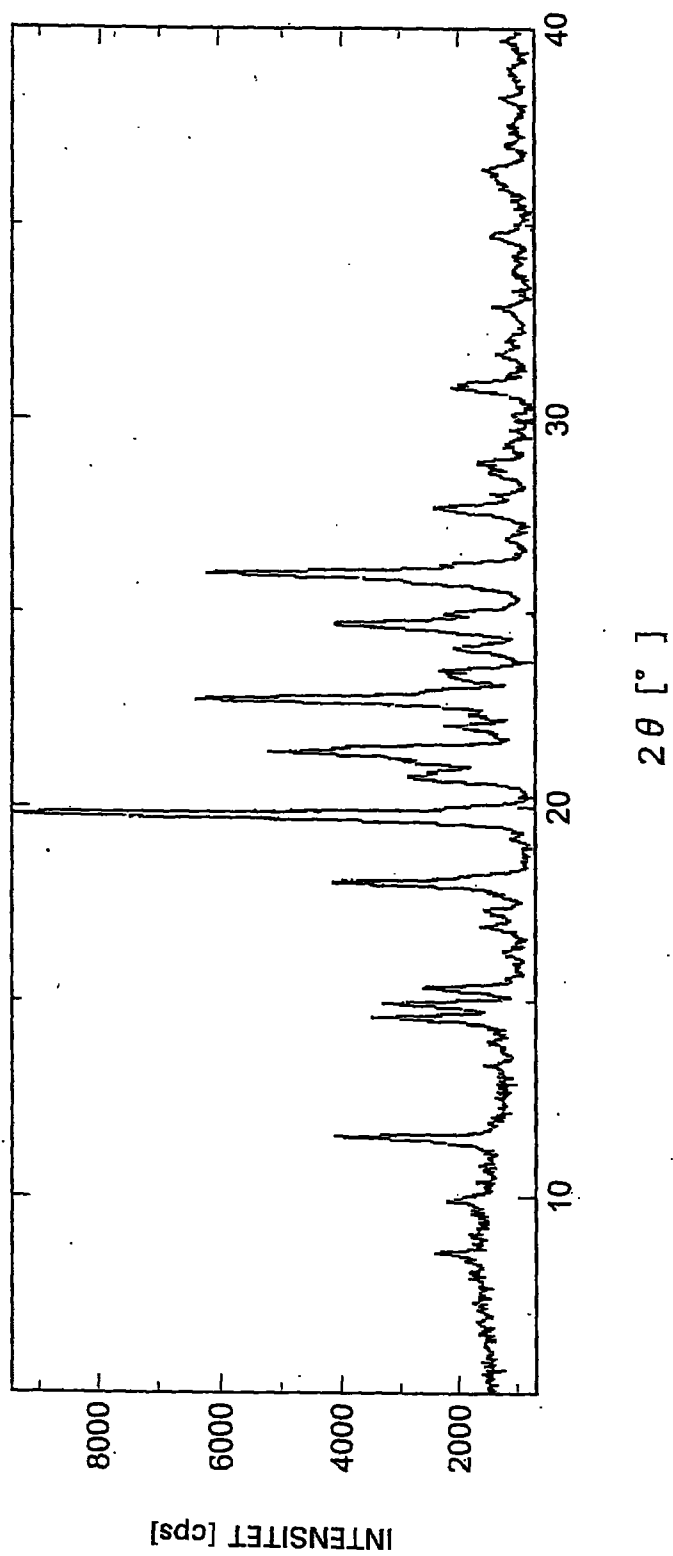
5/21

Fig.5



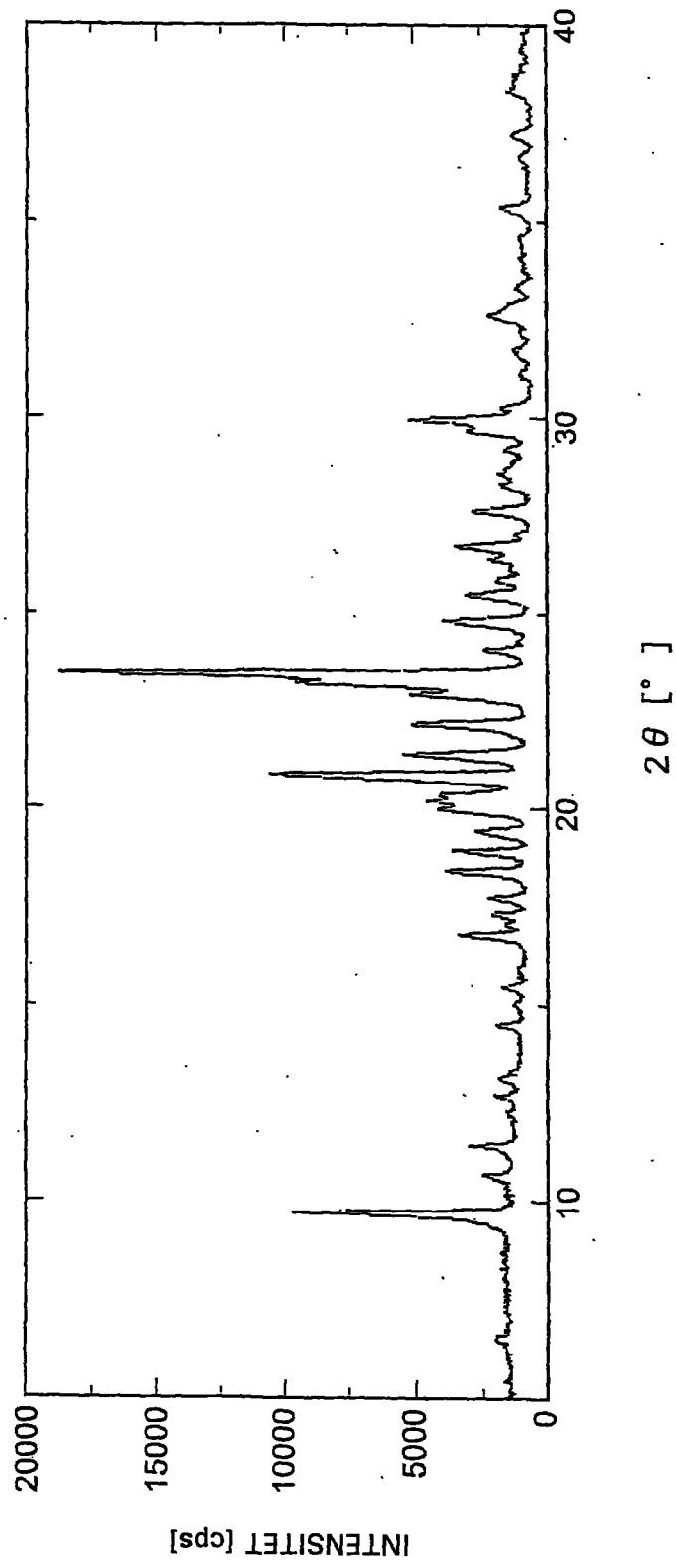
6/21

Fig.6



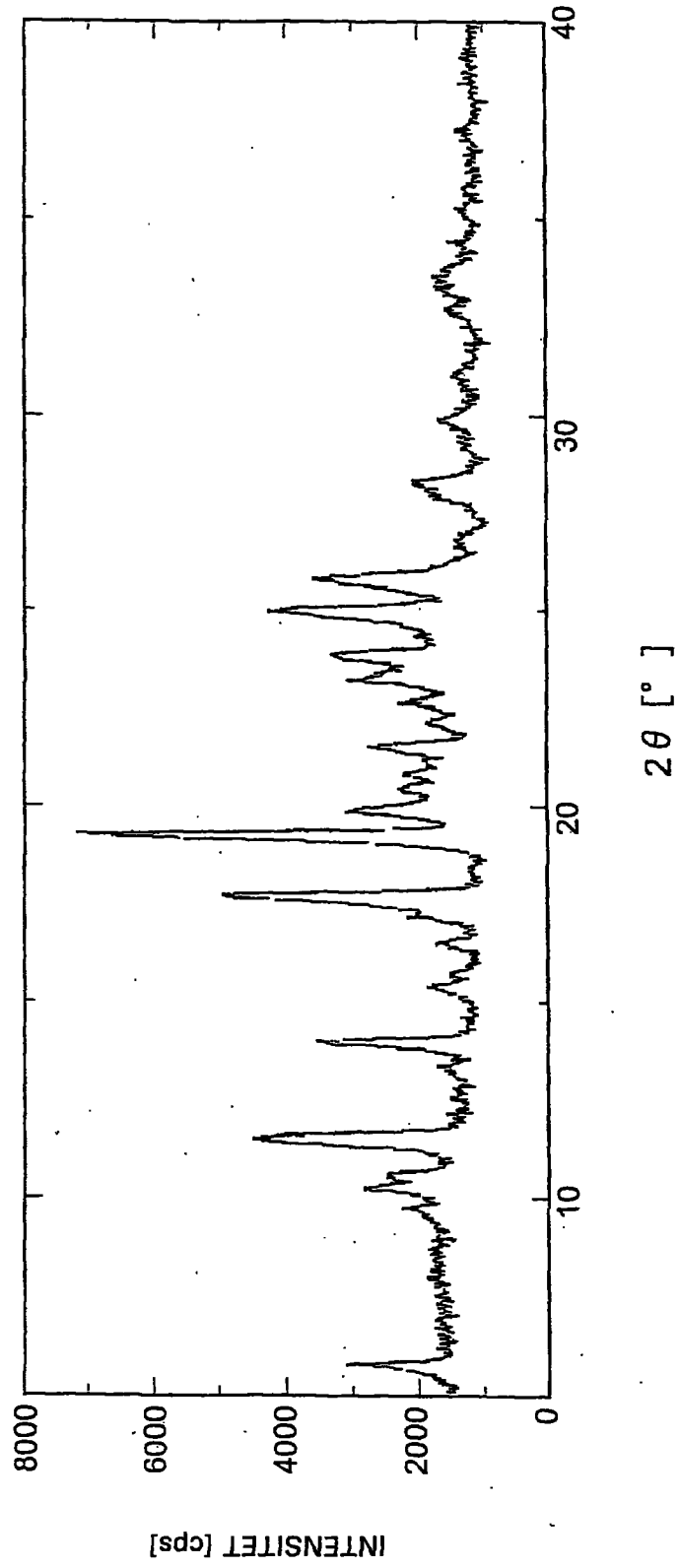
7/21

Fig.7



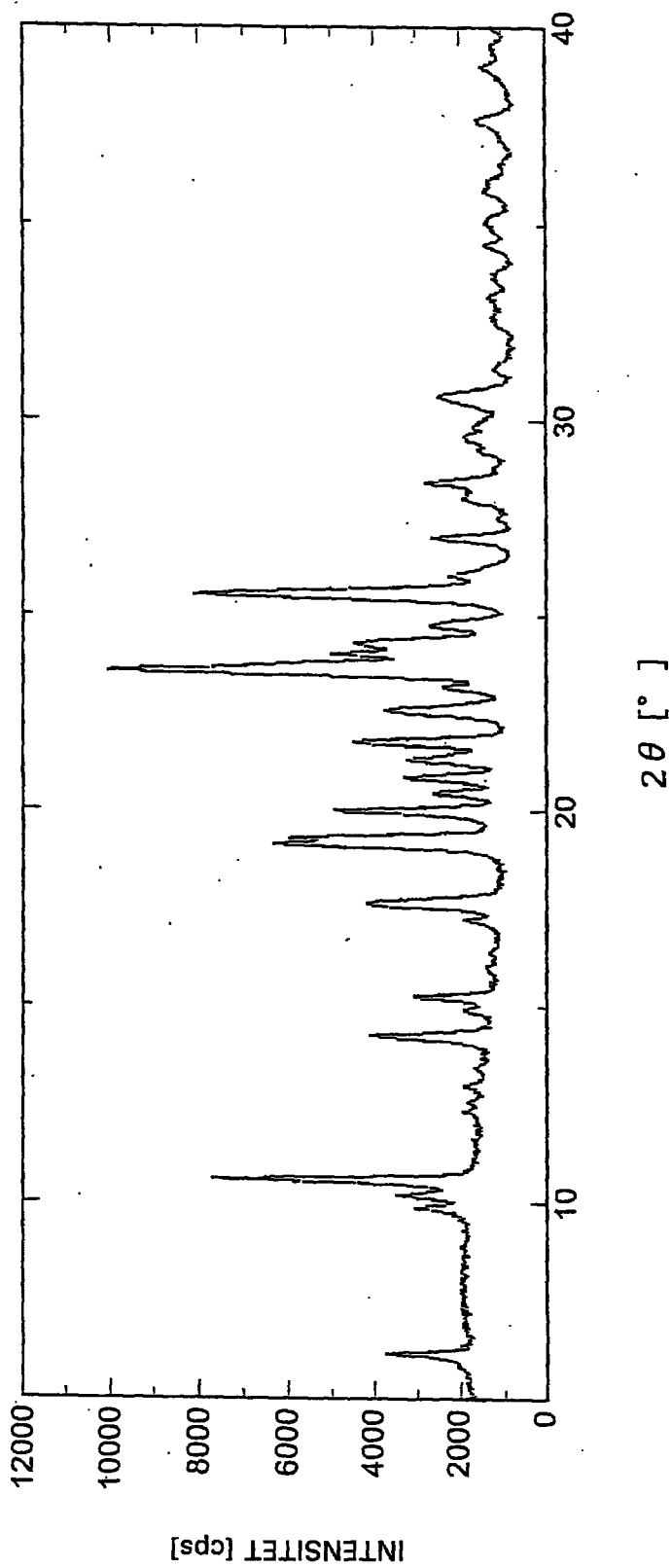
8/21

Fig.8



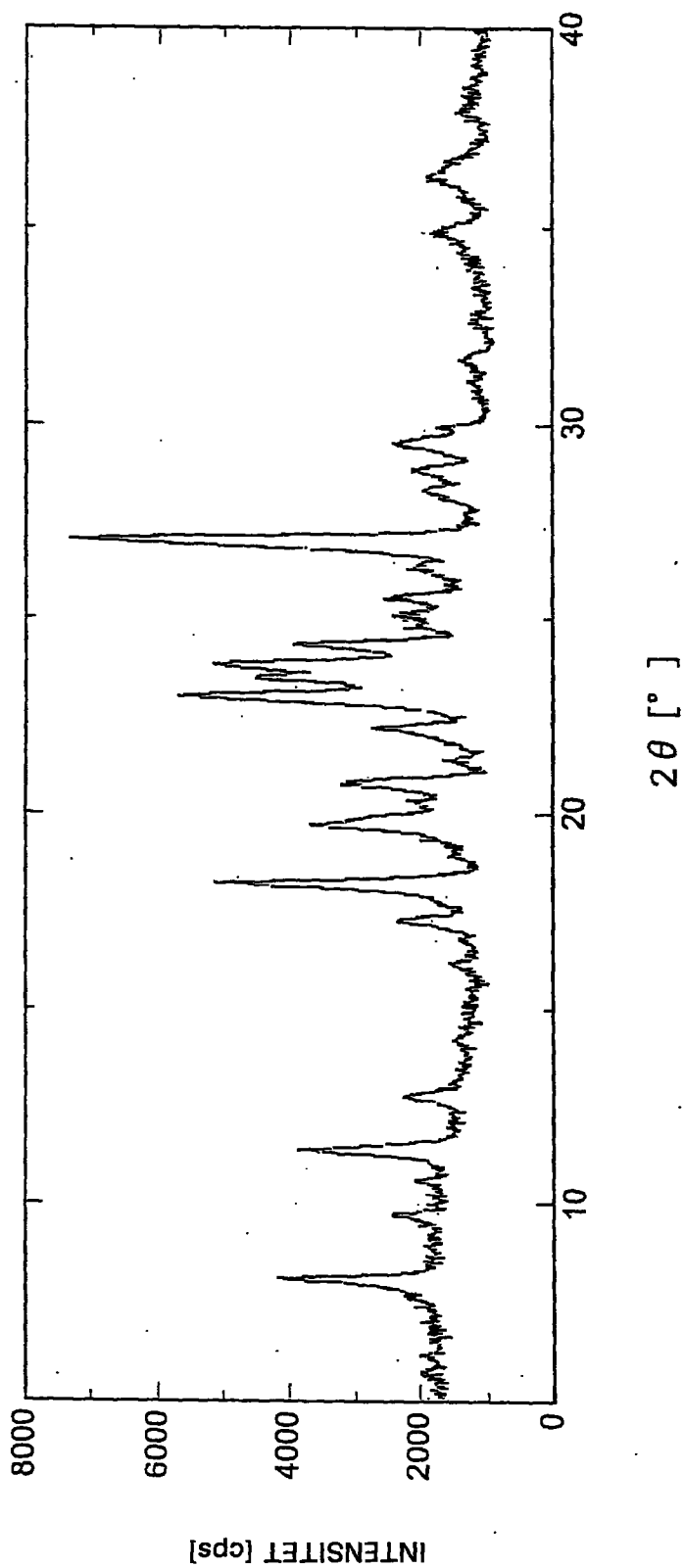
9/21

Fig.9



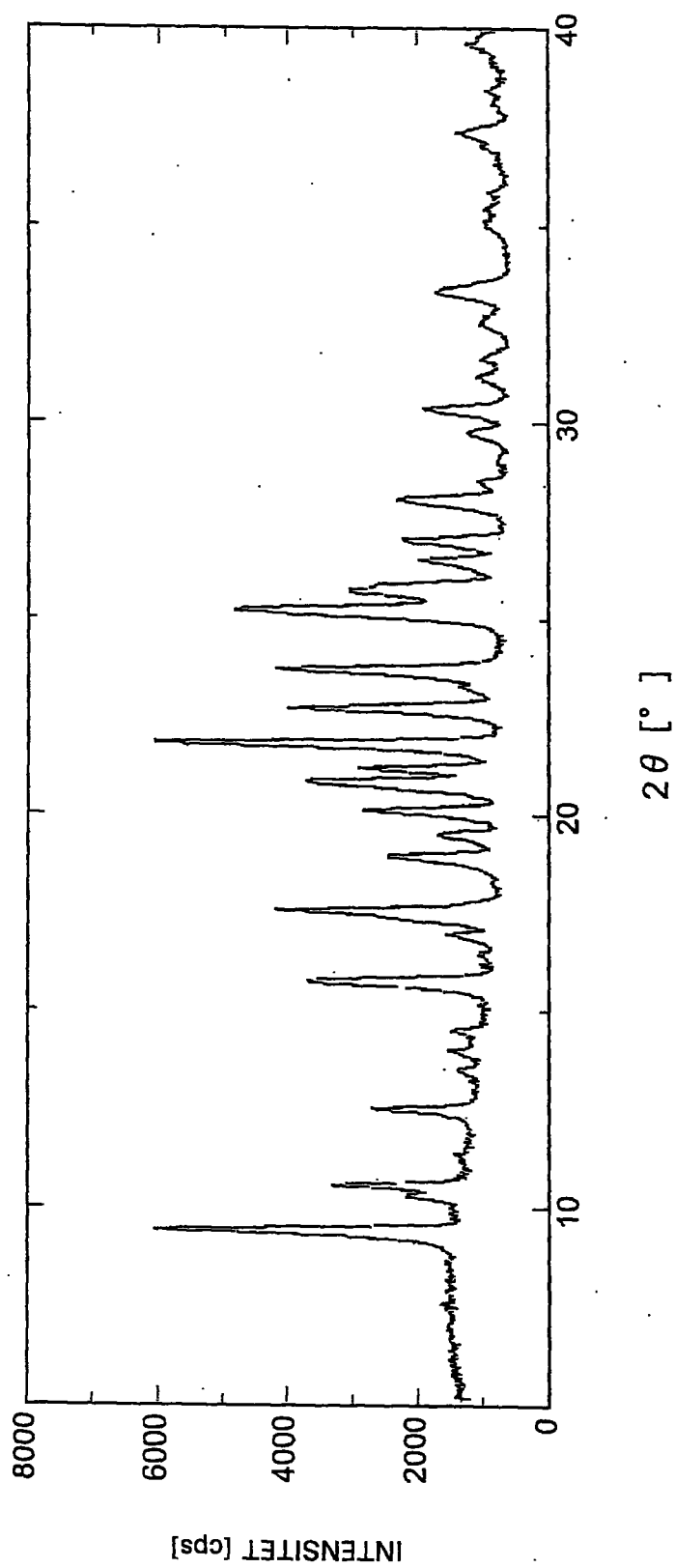
10/21

Fig.10



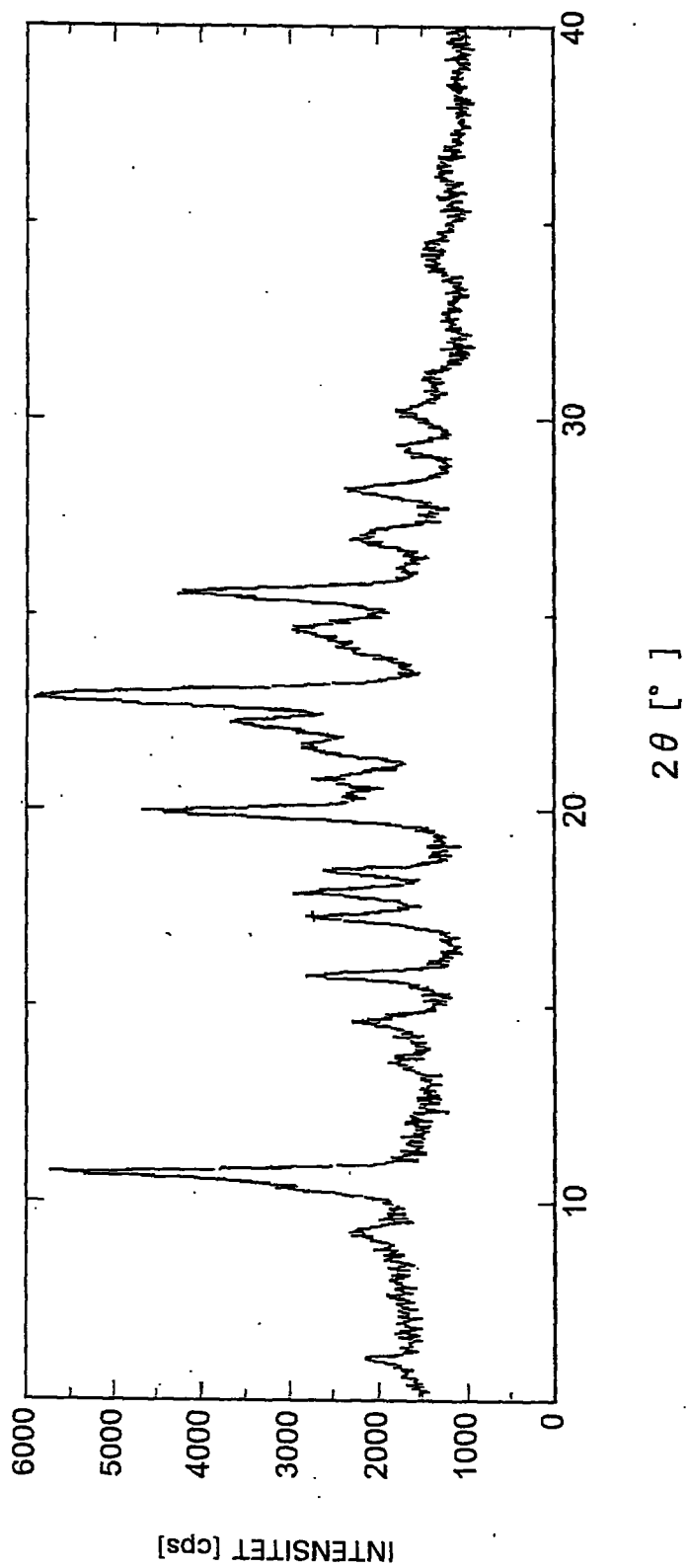
11/21

Fig. 11



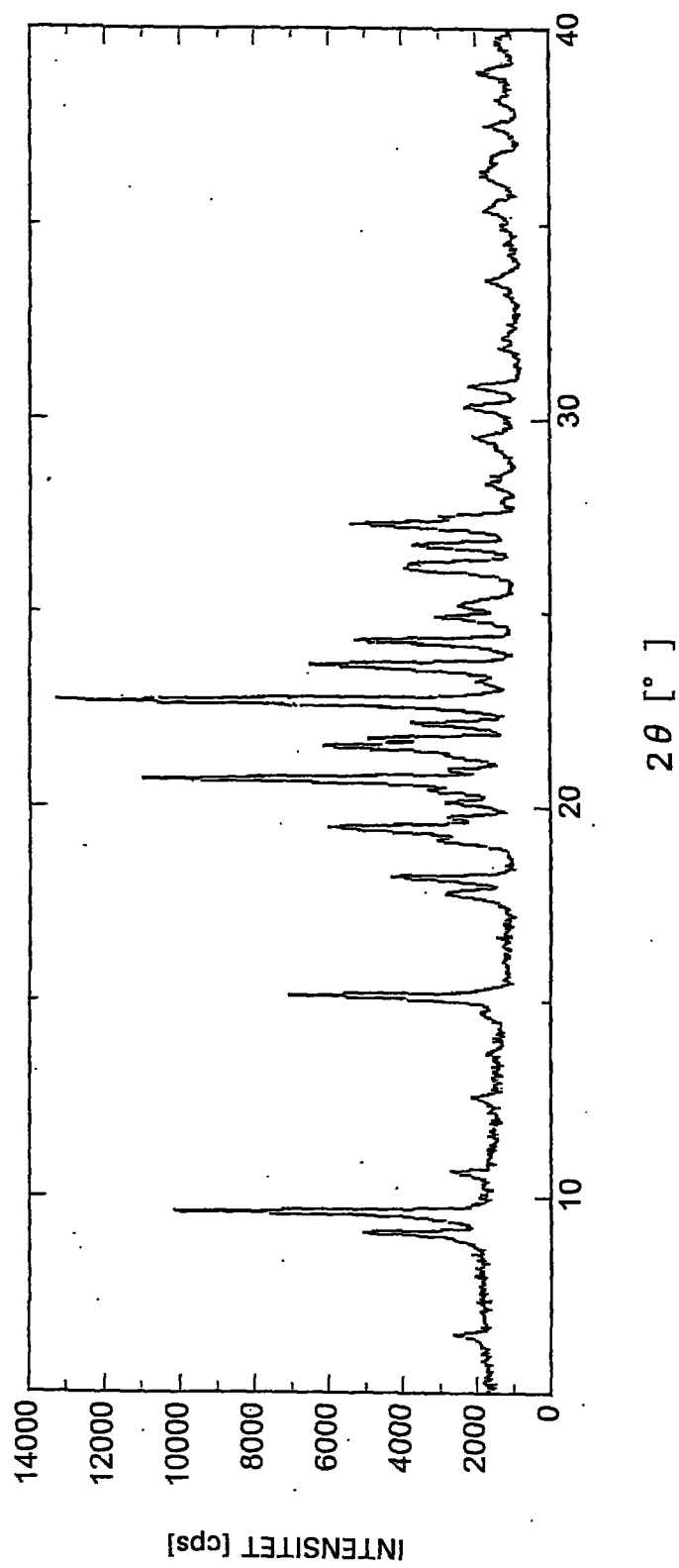
12/21

Fig.12



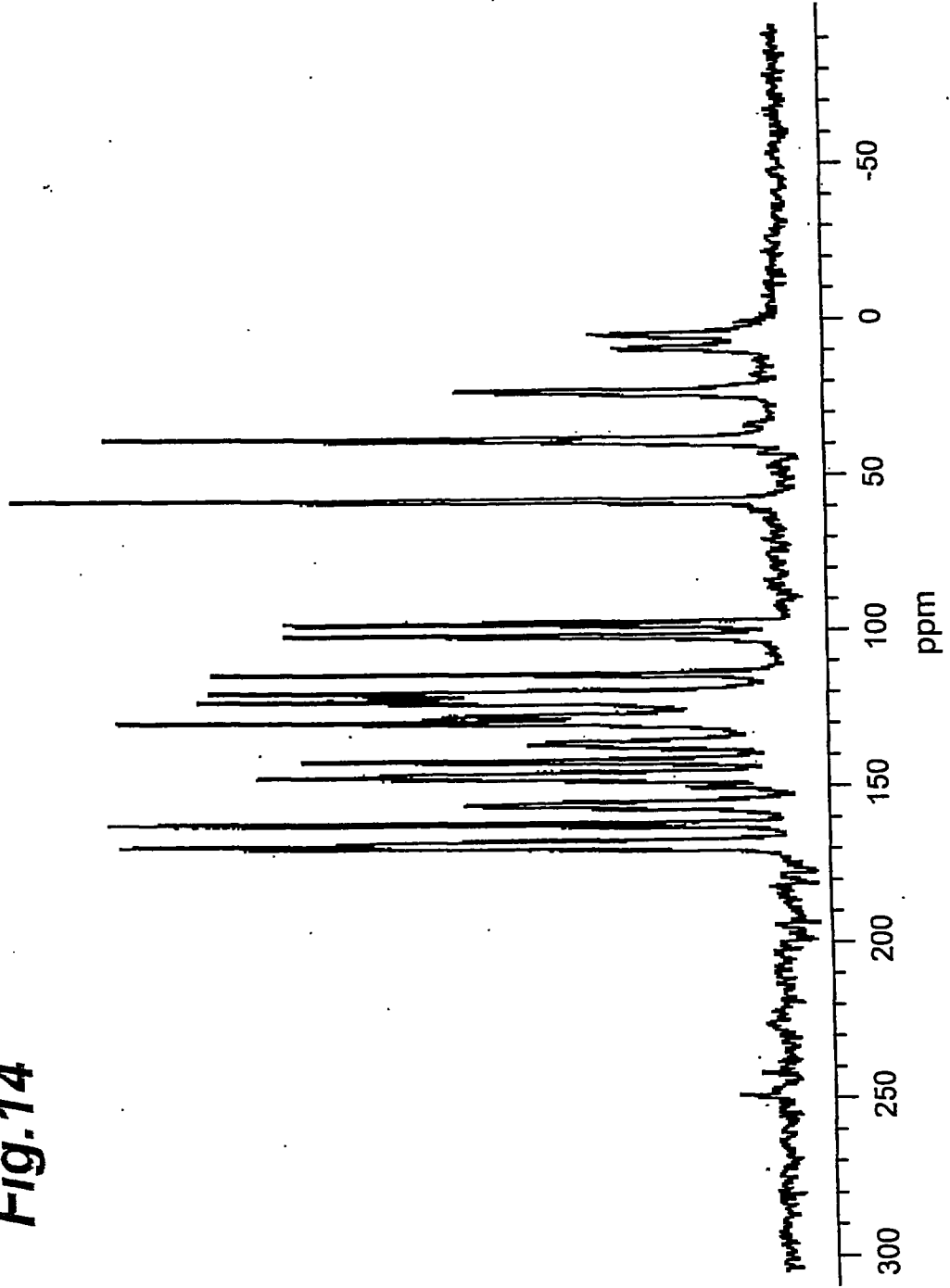
13/21

Fig. 13

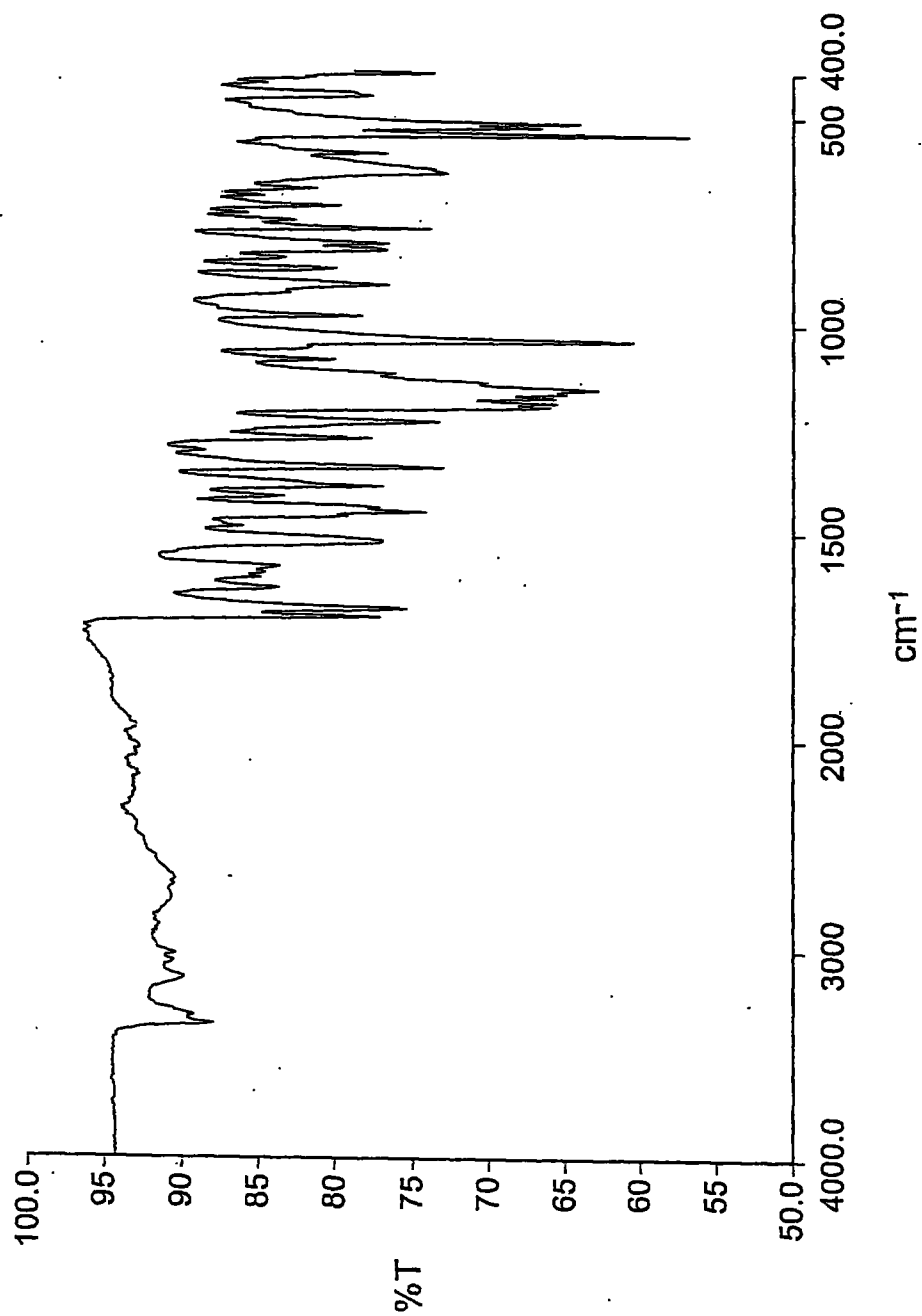


14/21

Fig. 14

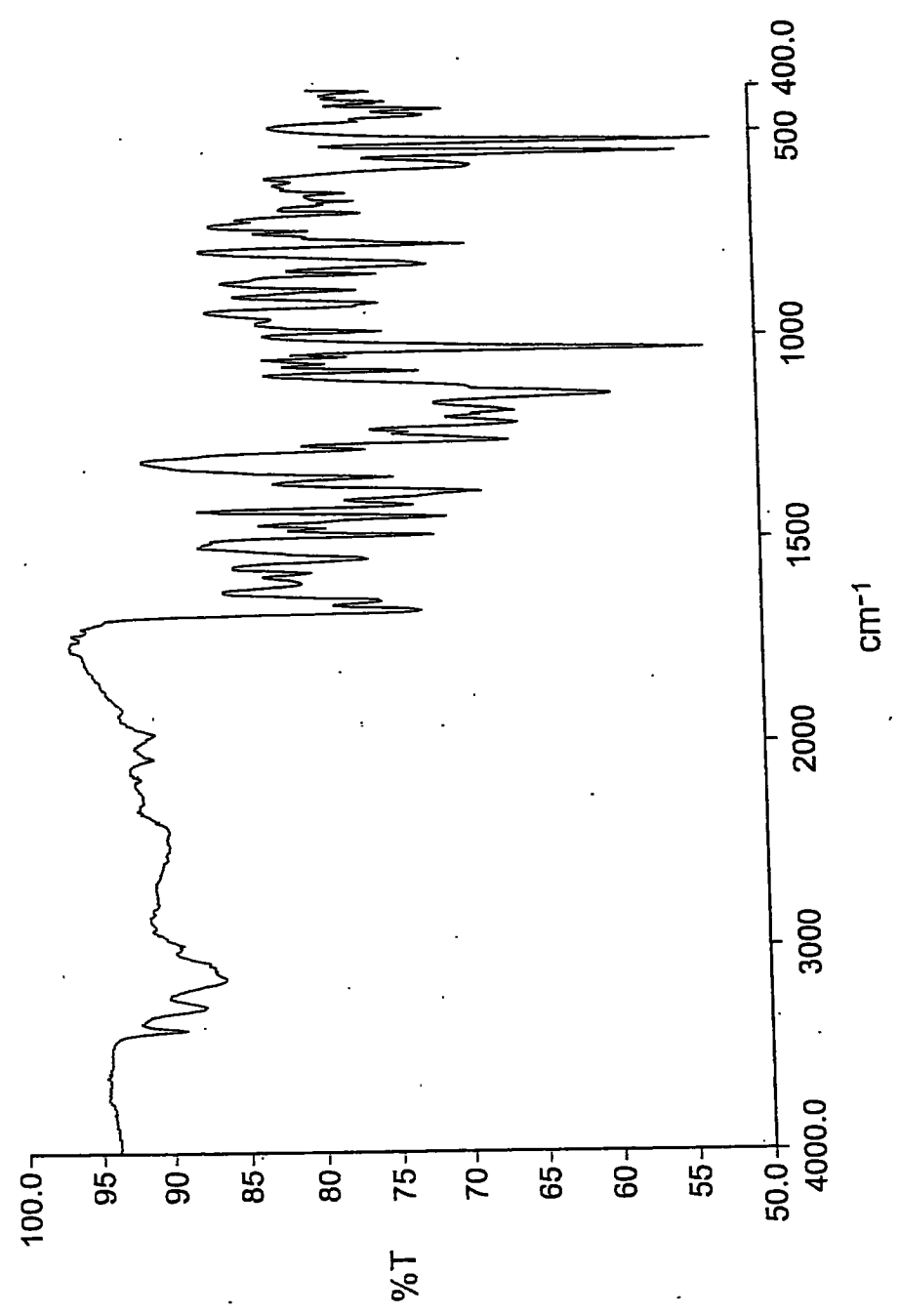


16/21

Fig.16

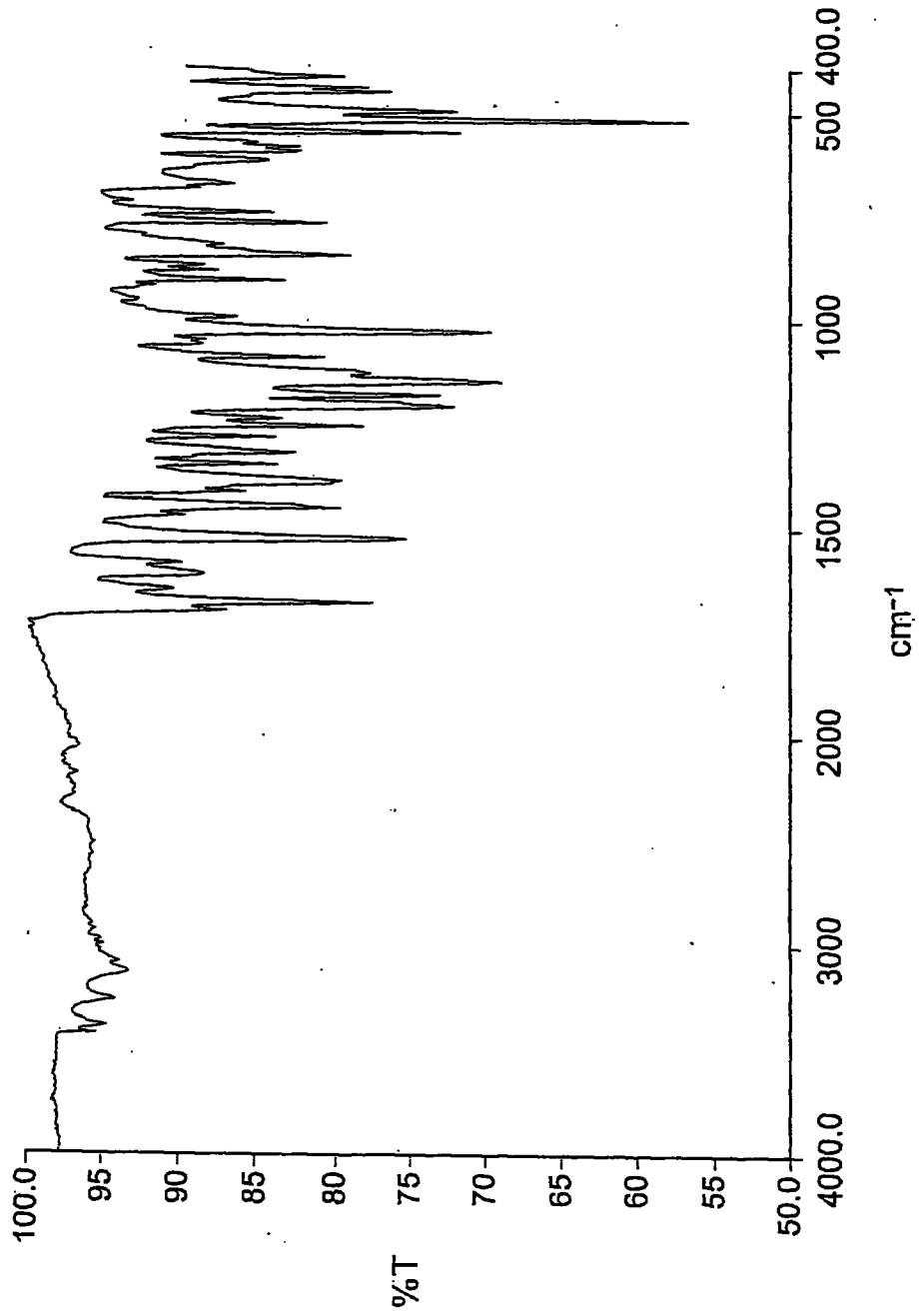
17/21

Fig.17



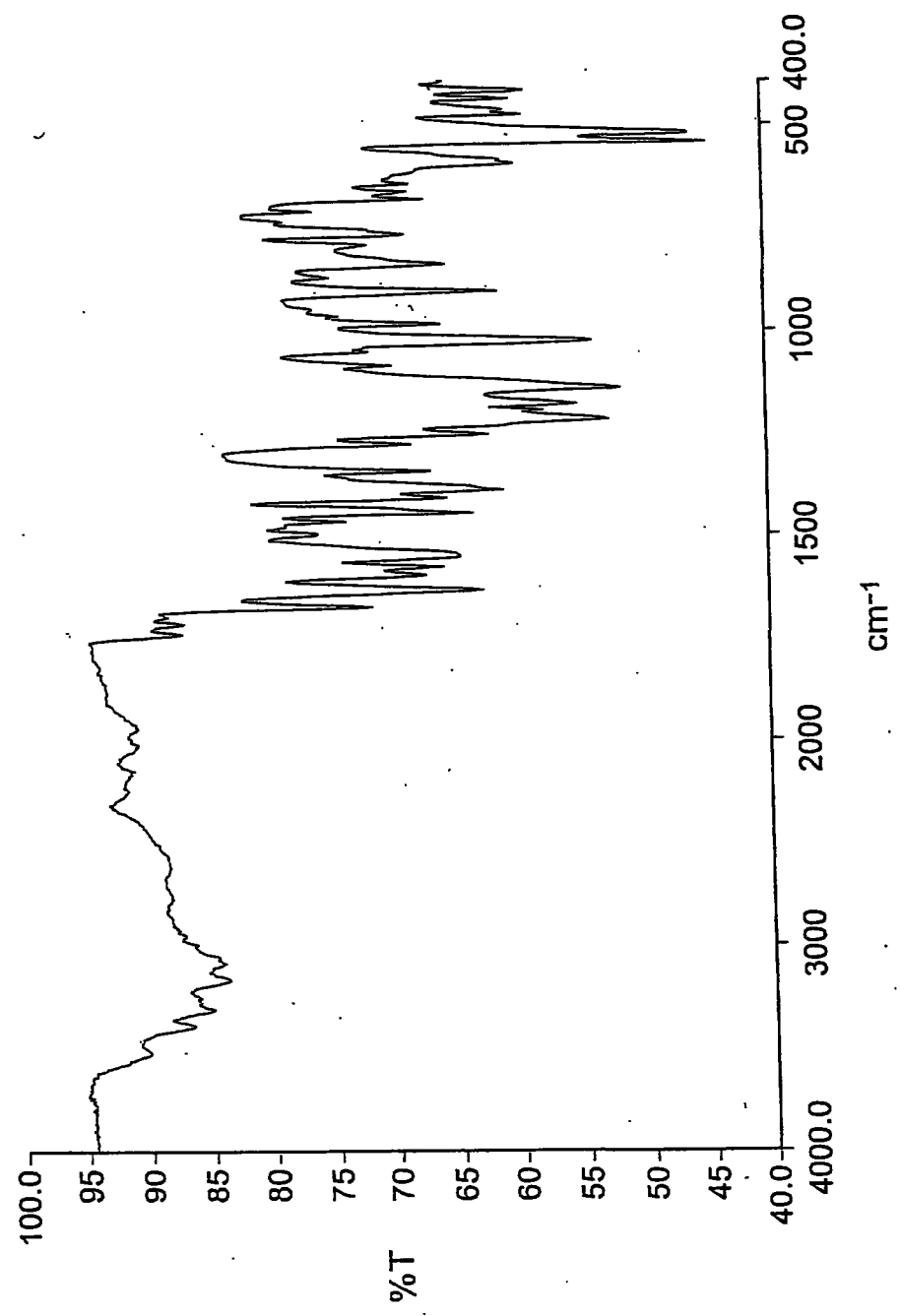
18/21

Fig. 18



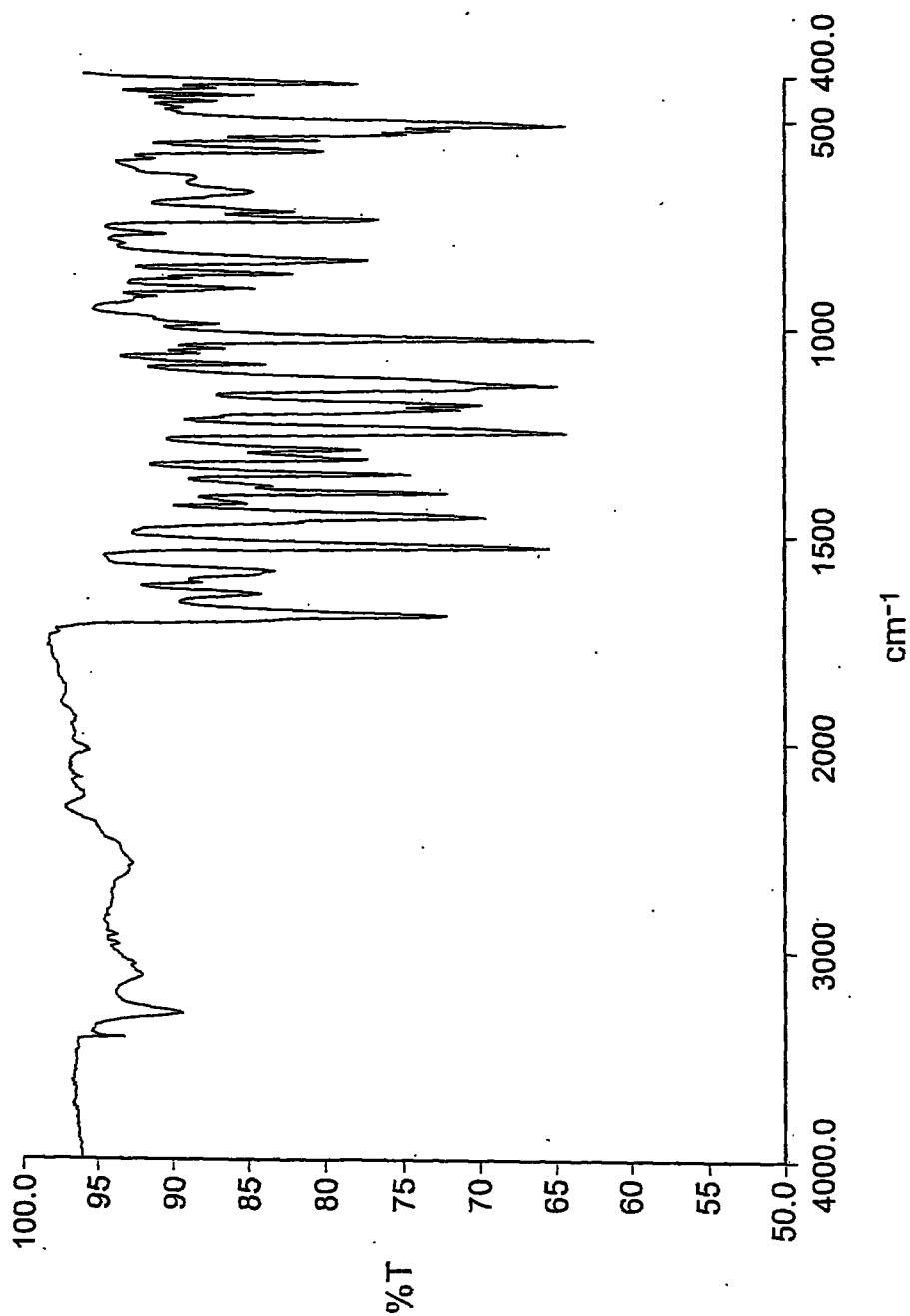
19/21

Fig.19



20/21

Fig. 20



21/21

Fig. 21