

發明專利說明書

97年11月27日

中文說明書替換本(97年11月)

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：094141939

※ 申請日期：94. 11. 29

※IPC 分類：C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/51 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-哌啶鹽酸鹽·
二水合物(S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-YL)SULFONYL-2-METHYL-
1,4-HOMOPIPERAZINE HYDROCHLORIDE DIHYDRATE

二、申請人：(共 2 人)

1. 日商興和股份有限公司
KOWA COMPANY LTD.
2. 日商D.西方治療學研究所股份有限公司
D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE

代表人：(中文/英文) (簽章)

1. 三輪 芳弘
MIWA, YOSHIHIRO
2. 井上 文夫
INOUE, FUMIO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國愛知縣名古屋市中區錦3丁目6番29號
6-29, NISHIKI 3-CHOME, NAKA-KU, NAGOYA-SHI, AICHI 460-8625, JAPAN
2. 日本國愛知縣名古屋市中區錦一丁目18番11號
18-11, NISHIKI 1-CHOME, NAKA-KU, NAGOYA-SHI, AICHI 460-0003, JAPAN

國籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN
2. 日本 JAPAN

三、發明人：(共 5 人)

1. 大島 武
OHSHIMA, TAKESHI
2. 日高 弘義
HIDAKA, HIROYOSHI
3. 白土 正三
SHIRATSUCHI, MASAMI
4. 小野木 和弘
ONOGI, KAZUHIRO
5. 小田 敏明
ODA, TOSHIAKI

國 籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN
2. 日本 JAPAN
3. 日本 JAPAN
4. 日本 JAPAN
5. 日本 JAPAN

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2004年11月29日；特願2004-344271

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

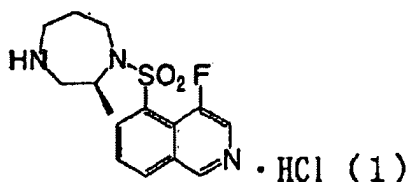
【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於吸濕安定性優良之(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物。

【先前技術】

(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽係下式(1)表示之化合物(參照專利文獻1)：

[化1]



其為水溶性的無水結晶。另外，已知化合物(1)係腦梗塞、腦出血、蜘蛛膜下出血、腦浮腫等的腦血管障礙之預防及治療劑，特別是其能用作為腦中風等的腦血管痙攣疾病的抑制劑(參照專利文獻1)。

以往，化合物(1)的結晶體僅知有(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽的無水結晶(以下，簡稱「無水結晶」)(參照專利文獻1)。該無水結晶的水分含量(卡氏法(Karl Fischer)法)為1重量%(以下簡單地以%表示)以下。

但是，該無水結晶在25°C、92%相對濕度(RH)的條件下，水分含量會隨著時間增加，最終增加至40%附近(圖5)。另外，該無水結晶保存於相對濕度超過50%的條件下，則會發生吸濕現象，無水結晶的結晶構造產生變化而

伴隨產生體積變化。亦即，該無水結晶因吸濕現象而變化結晶狀態。

一般而言，已知主藥或賦形劑顯示持有吸濕性等的問題時，則會產生重量變化、結晶形變化、或因該等引起的體積變化，而成為錠劑之硬度變化及裂開的原因。此種變化造成製造錠劑上的不便。因此，製劑化步驟或製劑的保存中，需要使用無預吸濕性等問題的化合物。此外，伴隨有吸濕之結晶形變化不僅成為原體本身之安定性或生物可用性降低之主要原因，特別是作為高純度之醫藥品原體，此種問題必需先解決。

因為即使是化合物(1)之無水結晶亦伴隨有吸濕問題，因此，必要有保存嚴密的濕度管理，但是，實際上非常困難，因此需要有吸濕性低且保存安定性優良之上記醫藥品原體。

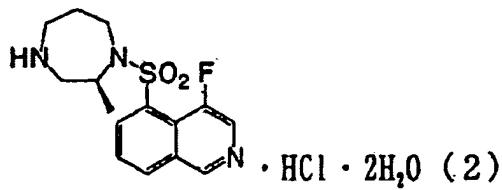
[專利文獻1]國際公開第99/20620號手冊

【發明內容】

因此，本發明目的係改善因(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽無水結晶所具有之吸濕性而引起醫藥品原體之重量變化、結晶形變化或伴隨該等的體積變化等的化學不安定性。

本發明者等，鑒於上述事態，努力研究結果發現以下式(2)表示之新穎(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物(以下亦簡稱「二水合物」或「二水合物結晶」)：

[化 2]



其吸濕安定性良好且為實質上非吸濕性的結晶，因而不會有因吸濕而帶來的重量變化及結晶形變化，或伴隨該等所產生的體積變化，且熱安定性亦良好，而得以完成本發明。

亦即，本發明係提供新穎(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽·二水合物者。

另外，本發明係提供(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽·二水合物的製造方法，其特徵為將(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽溶解於50~100°C的水，再添加親水性有機溶劑，並冷卻至0~30°C。

再者，本發明係提供含有(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽·二水合物及藥學上可容許之載體的醫藥組合物。

[發明的效果]

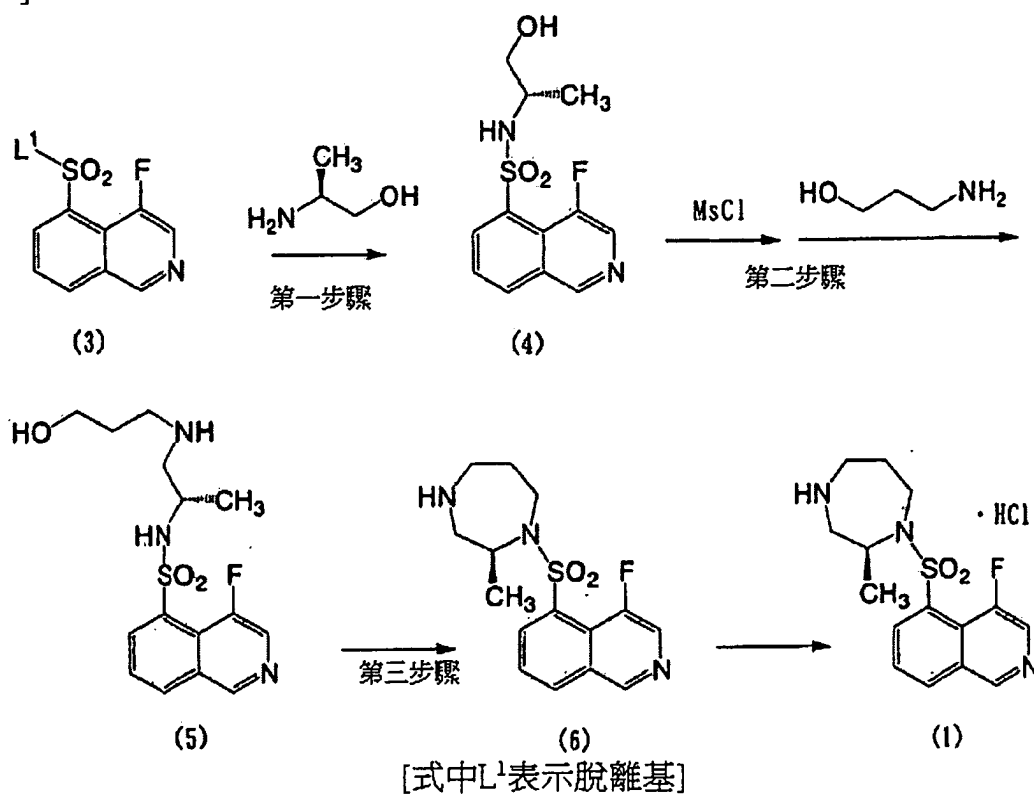
由於本發明之新穎(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽·二水合物係非吸濕性，因此可避免因吸濕所帶來之各種問題，且對熱的安定性亦佳。因此，本發明二水合物係保存及製劑製造上極有用之醫藥品原體。

【實施方式】

本發明之新穎(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物(2)可藉由以下方法製造。

首先，(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽(1)可依如同下式所示之專利文獻1上記載的方法製造：

[化3]



亦即，(S)-(+)-2-氨基丙醇和化合物(3)表示之磺酸衍生物在三乙胺存在下，藉由在二氯甲烷中反應而合成化合物(4)(第1步驟)，接著，化合物(4)在三乙胺存在下，在二氯甲烷中和甲磺醯氯反應，將羥基甲磺醯化，接著，和3-氨基丙醇反應而合成化合物(5) (第2步驟)，接著，化合物(5)置於四氫吡喃中使用三苯基膦、偶氮甲酸二異丙酯藉光延

反應而閉環，藉此合成化合物(6)(第3步驟)，所得化合物(6)在乙醇中，以1N-氯化氫醚溶液以鹽酸鹽製出(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽(1)。

將以上述方法所製造之(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽(1)溶解於50°C~100°C(較佳為80°C)的水中，接著，一面維持在此溫度一面添加親水性有機溶劑，將藉由冷卻至0~30°C而析出之結晶經由在0~30°C乾燥20~30小時而可製得成為結晶之本發明(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽·二水合物(2)。

水分含量相對於(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽(1)，宜使用1.0~2.0倍重量，較佳為1.3~1.7倍重量。另外，親水性有機溶劑的量相對於所添加的水，宜使用2~6倍量，較佳為用4倍量。

至於親水性有機溶劑，可列舉者有甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇等的醇類、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、二乙二醇二甲醚等，特別佳為乙醇、異丙醇、丙酮。冷卻溫度及乾燥溫度各為0~30°C，較佳為室溫左右，乾燥時間為20~30小時，較佳為24小時左右。

如此所得之本發明二水合物係含有8.80~9.40%之水分者(卡氏法)，較佳為含有8.87~9.13%之水分者(卡氏法)(表4及5)。此外，如圖7所示，在25°C、相對濕度92%RH條件下，在14日的經時變化中，本發明二水合物水分含量未變

化，而判定為安定者。此外，本發明二水合物即使保存在80℃、2星期之嚴苛條件下也不會產生分解等的問題，亦可判定熱安定性高者(表6)。

另一方面，(S)-(1)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽的無水結晶在相同條件下顯示隨著時間水分含量增加，7日後顯示高達40%之水分含量(圖6)。

本發明之二水合物作為基於腦血管障礙之疾病的預防或治療劑甚有用，該腦血管障礙為腦梗塞、腦出血、蜘蛛膜下出血、腦浮腫等。本發明二水合物的投與形態並未特別限定，經口投與或非經口投與(肌肉內、皮下、靜脈內、栓劑、眼藥等)之任一者均可。

調製經口用製劑時，在添加賦形劑、依需要之結合劑、崩散劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等的藥學上可容許之載體後，依常法可做成為錠劑、被覆錠劑、顆粒劑、膠囊劑、溶液劑、糖漿劑、醃劑、油性或水溶性的懸濁液劑等。

賦形劑可列舉者有例如乳糖、玉米粉、白糖、葡萄糖、山梨糖醇、結晶纖維素等。結合劑可列舉者有例如聚乙烯醇、聚乙烯醚、乙基纖維素、甲基纖維素、阿拉伯膠、西黃蓍膠、明膠、蟲膠、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、聚乙烯吡咯啶酮等。

崩散劑可列舉者有例如澱粉、洋菜、明膠粉末、結晶纖維素、碳酸鈣、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、葡聚糖、果膠等。

潤滑劑可列舉者有例如硬脂酸鈉、滑石、聚乙二醇、二氧

化砂、硬化植物油等。著色劑可使用容許添加於醫藥品者。矯味矯臭劑可使用可可粉、薄荷腦、芳香酸、薄荷油、龍腦、桂皮粉等。該等的錠劑可在顆粒劑上可具有糖衣、明膠衣或依據其他需要之包衣。

調製注射劑或眼藥時，可依需要添加pH調整劑、緩衝劑、安定化劑、保存劑等，依常法而製成皮下、肌肉內、靜脈內注射劑。注射劑或眼藥亦可將溶液放入容器後藉由冷凍乾燥等製成固形製劑，亦可製為使用時調製之製劑。此外，可將一次投與量放入容器中，亦可將多次投與量放入同一容器中。

本發明二水合物的投與量於用在人類時，成人每日通常為0.01~1000毫克，較佳為0.1~100毫克的範圍內，也可將一日量以一日一次投與或分成2~4次投與。

[實施例]

以下列舉實施例及試驗例以具體說明本發明，但是，並非將本發明限定於該等者。

實施例1

將依國際公開第99/20620號手冊上記載之方法所得之2.0克 (S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽(1)在80°C的加溫下溶解於水(3毫升)。接著，一面加溫一面添加異丙醇(12毫升)，確認為均勻後，放置於室溫一夜使之結晶化。濾取析出之結晶後，在室溫乾燥24小時，可製得1.76克(80.0%)(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物。

元素分析值： $C_{15}H_{18}N_3O_2FS \cdot HCl \cdot 2H_2O$

理論值：C 45.51%；H 5.86%；N 10.61%；Cl 8.96%

實測值：C 45.50%；H 5.84%；N 10.57%；Cl 8.93%

藉由紅外線分光光度計所得之紅外線吸收光譜 (Thermo Nicolet社製、AVATAR370；ATR法)於854、974、1146、1323及3418公分⁻¹附近有二水合物特有的吸收峯(圖1下段)。表1顯示詳細的吸收位置及強度。另外，一併顯示無水結晶的吸收峯(圖1上段、表2)。

[表1]

二水合物的紅外線吸收(位置：公分⁻¹、強度：%R)

| | | | |
|-----|---------|-----|--------|
| 位置： | 764.51 | 強度： | 80.630 |
| 位置： | 779.76 | 強度： | 91.146 |
| 位置： | 794.63 | 強度： | 91.621 |
| 位置： | 854.41 | 強度： | 90.857 |
| 位置： | 882.98 | 強度： | 91.724 |
| 位置： | 894.42 | 強度： | 89.039 |
| 位置： | 974.74 | 強度： | 86.245 |
| 位置： | 1020.91 | 強度： | 93.720 |
| 位置： | 1043.96 | 強度： | 90.273 |
| 位置： | 1074.70 | 強度： | 90.454 |
| 位置： | 1092.36 | 強度： | 94.291 |
| 位置： | 1130.49 | 強度： | 86.130 |
| 位置： | 1146.17 | 強度： | 81.445 |
| 位置： | 1178.81 | 強度： | 91.941 |
| 位置： | 1272.85 | 強度： | 89.759 |
| 位置： | 1323.30 | 強度： | 75.088 |
| 位置： | 1350.82 | 強度： | 91.048 |
| 位置： | 1377.13 | 強度： | 93.358 |
| 位置： | 1418.51 | 強度： | 94.514 |
| 位置： | 1448.58 | 強度： | 94.730 |
| 位置： | 1479.05 | 強度： | 94.217 |
| 位置： | 1494.35 | 強度： | 93.546 |
| 位置： | 1588.71 | 強度： | 93.721 |
| 位置： | 2774.45 | 強度： | 94.646 |
| 位置： | 2984.37 | 強度： | 95.357 |
| 位置： | 3418.71 | 強度： | 93.908 |

[表2]

無水結晶的紅外線吸收(位置：公分⁻¹、強度：%R)

| | | | |
|-----|---------|-----|--------|
| 位置： | 679.34 | 強度： | 99.252 |
| 位置： | 762.59 | 強度： | 92.637 |
| 位置： | 773.67 | 強度： | 97.136 |
| 位置： | 790.25 | 強度： | 97.978 |
| 位置： | 807.65 | 強度： | 99.013 |
| 位置： | 840.68 | 強度： | 98.725 |
| 位置： | 871.31 | 強度： | 97.249 |
| 位置： | 898.03 | 強度： | 96.797 |
| 位置： | 939.89 | 強度： | 98.506 |
| 位置： | 954.86 | 強度： | 97.913 |
| 位置： | 992.25 | 強度： | 93.757 |
| 位置： | 1044.93 | 強度： | 99.087 |
| 位置： | 1061.07 | 強度： | 98.394 |
| 位置： | 1073.37 | 強度： | 99.155 |
| 位置： | 1098.17 | 強度： | 99.056 |
| 位置： | 1112.48 | 強度： | 97.383 |
| 位置： | 1129.22 | 強度： | 96.590 |
| 位置： | 1151.65 | 強度： | 93.492 |
| 位置： | 1205.14 | 強度： | 96.423 |
| 位置： | 1221.03 | 強度： | 97.745 |
| 位置： | 1273.55 | 強度： | 95.943 |
| 位置： | 1301.49 | 強度： | 97.917 |
| 位置： | 1314.42 | 強度： | 97.117 |
| 位置： | 1329.07 | 強度： | 92.494 |
| 位置： | 1354.18 | 強度： | 97.487 |
| 位置： | 1381.27 | 強度： | 98.752 |
| 位置： | 1414.12 | 強度： | 99.324 |
| 位置： | 1455.71 | 強度： | 97.838 |
| 位置： | 1497.05 | 強度： | 99.039 |
| 位置： | 1586.02 | 強度： | 97.437 |
| 位置： | 1623.73 | 強度： | 99.643 |
| 位置： | 2534.92 | 強度： | 98.913 |
| 位置： | 2648.09 | 強度： | 98.692 |
| 位置： | 2797.78 | 強度： | 99.062 |
| 位置： | 2945.10 | 強度： | 99.554 |

粉末X光繞射(理學電機工業社製；Miniflex；以下亦同)

顯示圖2的圖形，如表3所示，其在8.660、15.240、
17.180、25.100、25.780、26.780、28.100、30.060、

33.200°有二水合物特有的繞射角度(2θ)。一併於表3顯示X光繞射峯之1/2強度中繞射線的寬度(半高寬)、結晶面間隔(d值)、繞射X光強度(強度)及繞射X光相對強度(相對強度)。

另外，無水結晶的粉末X光繞射圖示於圖3，繞射角度、半高寬、d值、強度及相對強度表示於表4。

[表3]

二水合物的繞射角度

| 峯編號 | 2θ | 半高寬 | d值 | 強度 | 相對強度 | 峯編號 | 2θ | 半高寬 | d值 | 強度 | 相對強度 |
|-----|-----------|-------|---------|------|------|-----|-----------|-------|--------|------|------|
| 1 | 3.420 | 0.141 | 25.8122 | 571 | 26 | 31 | 29.840 | 0.141 | 2.9916 | 1079 | 48 |
| 2 | 3.700 | 0.118 | 23.8595 | 1002 | 45 | 32 | 30.060 | 0.188 | 2.9702 | 1157 | 52 |
| 3 | 3.900 | 0.165 | 22.6364 | 991 | 44 | 33 | 30.700 | 0.188 | 2.9098 | 745 | 33 |
| 4 | 4.140 | 0.212 | 21.3246 | 878 | 39 | 34 | 30.980 | 0.141 | 2.8841 | 628 | 28 |
| 5 | 8.060 | 0.118 | 10.9600 | 360 | 16 | 35 | 32.160 | 0.165 | 2.7809 | 732 | 15 |
| 6 | 8.660 | 0.165 | 10.2019 | 2151 | 96 | 36 | 32.800 | 0.118 | 2.7281 | 575 | 26 |
| 7 | 12.780 | 0.118 | 8.9208 | 469 | 21 | 37 | 33.200 | 0.282 | 2.6961 | 1339 | 60 |
| 8 | 13.240 | 0.165 | 6.6814 | 487 | 22 | 38 | 34.260 | 0.118 | 2.6151 | 577 | 26 |
| 9 | 13.540 | 0.165 | 6.5340 | 543 | 25 | 39 | 35.840 | 0.188 | 2.5034 | 738 | 33 |
| 10 | 15.020 | 0.188 | 5.8933 | 1269 | 57 | 40 | 36.100 | 0.165 | 2.4859 | 669 | 30 |
| 11 | 15.240 | 0.165 | 5.8088 | 1955 | 87 | 41 | 36.620 | 0.118 | 2.4518 | 739 | 33 |
| 12 | 15.460 | 0.141 | 5.7266 | 1759 | 78 | 42 | 37.700 | 0.235 | 2.4275 | 806 | 36 |
| 13 | 17.180 | 0.188 | 5.1569 | 1184 | 53 | 43 | 38.320 | 0.212 | 2.3469 | 823 | 37 |
| 14 | 19.560 | 0.212 | 4.5345 | 520 | 24 | 44 | 38.900 | 0.165 | 2.3122 | 750 | 34 |
| 15 | 20.040 | 0.235 | 4.4270 | 596 | 27 | 45 | 39.340 | 0.118 | 2.2883 | 605 | 27 |
| 16 | 21.180 | 0.188 | 4.1912 | 916 | 41 | 46 | 39.480 | 0.212 | 2.2805 | 628 | 28 |
| 17 | 21.540 | 0.165 | 4.1219 | 674 | 30 | 47 | 39.580 | 0.118 | 2.2750 | 595 | 27 |
| 18 | 21.980 | 0.188 | 4.0404 | 1757 | 78 | 48 | 40.900 | 0.306 | 2.2046 | 674 | 30 |
| 19 | 22.380 | 0.188 | 3.9691 | 1100 | 49 | 49 | 42.260 | 0.118 | 2.1367 | 637 | 29 |
| 20 | 23.000 | 0.212 | 3.8635 | 653 | 29 | 50 | 44.160 | 0.235 | 2.0491 | 610 | 27 |
| 21 | 24.860 | 0.118 | 3.5785 | 714 | 32 | 51 | 46.240 | 0.212 | 1.9646 | 614 | 28 |
| 22 | 25.100 | 0.212 | 3.5448 | 1471 | 66 | 52 | 46.460 | 0.118 | 1.9529 | 563 | 25 |
| 23 | 25.460 | 0.165 | 3.4955 | 1031 | 46 | 53 | 46.940 | 0.235 | 1.9340 | 627 | 28 |
| 24 | 25.780 | 0.165 | 3.4528 | 2258 | 100 | | | | | | |
| 25 | 26.780 | 0.165 | 3.3261 | 1425 | 64 | | | | | | |
| 26 | 27.060 | 0.188 | 3.2923 | 875 | 39 | | | | | | |
| 27 | 27.600 | 0.165 | 3.2291 | 1112 | 50 | | | | | | |
| 28 | 28.100 | 0.212 | 3.1728 | 1219 | 54 | | | | | | |
| 29 | 29.000 | 0.141 | 3.0763 | 610 | 27 | | | | | | |
| 30 | 29.100 | 0.118 | 3.0660 | 570 | 26 | | | | | | |

[表4]

無水結晶的繞射角度

| 峯編號 | 2 θ | 半高寬 | d值 | 強度 | 相對強度 | 峯編號 | 2 θ | 半高寬 | d值 | 強度 | 相對強度 |
|-----|------------|-------|---------|------|------|-----|------------|-------|--------|-----|------|
| 1 | 3.520 | 0.165 | 25.0791 | 488 | 11 | 31 | 27.700 | 0.118 | 3.2177 | 704 | 15 |
| 2 | 3.800 | 0.118 | 23.2318 | 719 | 16 | 32 | 28.180 | 0.165 | 3.1640 | 569 | 13 |
| 3 | 4.120 | 0.259 | 21.4281 | 698 | 15 | 33 | 28.700 | 0.141 | 3.1078 | 892 | 19 |
| 4 | 8.700 | 0.212 | 10.1551 | 729 | 16 | 34 | 29.000 | 0.118 | 3.0763 | 879 | 19 |
| 5 | 9.720 | 0.235 | 9.0916 | 389 | 9 | 35 | 29.320 | 0.165 | 3.0435 | 695 | 15 |
| 6 | 11.240 | 0.118 | 7.8653 | 386 | 9 | 36 | 29.880 | 0.188 | 2.9877 | 643 | 14 |
| 7 | 11.560 | 0.118 | 7.6483 | 452 | 10 | 37 | 30.940 | 0.188 | 2.8877 | 654 | 14 |
| 8 | 11.880 | 0.212 | 7.4430 | 973 | 21 | 38 | 31.560 | 0.259 | 2.8324 | 677 | 15 |
| 9 | 12.040 | 0.141 | 7.3445 | 972 | 21 | 39 | 32.480 | 0.235 | 2.7542 | 837 | 18 |
| 10 | 12.780 | 0.212 | 6.9208 | 1140 | 25 | 40 | 32.980 | 0.118 | 2.7136 | 595 | 13 |
| 11 | 13.140 | 0.141 | 6.7320 | 414 | 9 | 41 | 34.800 | 0.141 | 2.5758 | 590 | 13 |
| 12 | 13.340 | 0.118 | 6.6315 | 424 | 9 | 42 | 36.560 | 0.118 | 2.4557 | 620 | 14 |
| 13 | 14.480 | 0.188 | 6.1119 | 1696 | 36 | 43 | 36.980 | 0.165 | 2.4288 | 710 | 16 |
| 14 | 15.320 | 0.165 | 5.7786 | 812 | 18 | 44 | 38.520 | 0.259 | 2.3351 | 623 | 14 |
| 15 | 15.560 | 0.165 | 5.6900 | 712 | 16 | 45 | 41.300 | 0.353 | 2.1841 | 653 | 14 |
| 16 | 17.260 | 0.188 | 5.1332 | 569 | 13 | 46 | 45.820 | 0.235 | 1.9786 | 559 | 12 |
| 17 | 17.920 | 0.212 | 4.9456 | 1310 | 28 | | | | | | |
| 18 | 18.680 | 0.212 | 4.7461 | 1003 | 22 | | | | | | |
| 19 | 19.120 | 0.212 | 4.6378 | 712 | 16 | | | | | | |
| 20 | 20.400 | 0.188 | 4.3496 | 582 | 13 | | | | | | |
| 21 | 21.020 | 0.259 | 4.2227 | 650 | 14 | | | | | | |
| 22 | 21.340 | 0.118 | 4.1601 | 561 | 12 | | | | | | |
| 23 | 21.840 | 0.259 | 4.0660 | 1668 | 36 | | | | | | |
| 24 | 21.860 | 0.118 | 4.0623 | 1643 | 35 | | | | | | |
| 25 | 22.500 | 0.212 | 3.9482 | 607 | 13 | | | | | | |
| 26 | 25.480 | 0.212 | 3.4928 | 4713 | 100 | | | | | | |
| 27 | 25.840 | 0.165 | 3.4449 | 957 | 21 | | | | | | |
| 28 | 26.220 | 0.141 | 3.3959 | 768 | 17 | | | | | | |
| 29 | 26.620 | 0.188 | 3.3457 | 1125 | 24 | | | | | | |
| 30 | 27.160 | 0.235 | 3.2804 | 1044 | 23 | | | | | | |

此外，熱分析(理學電機工業社製，XRD-DSC)的結果示於圖4及5。

實施例2

除了使用乙醇代替異丙醇外，和實施例1相同，製造(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物(2)。

實施例3

將 50.0 克 (S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽(1)在 80°C 的加溫下溶解於水(75 毫升)。接著，一面加溫一面添加丙酮(300 毫升)，確認為均勻後，放置於室溫一夜使之結晶化。濾取析出之結晶後，在室溫乾燥 24 小時，可製得 45.4 克(82.5%) (S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物(2)。

mp 258°C

元素分析值： $C_{15}H_{18}N_3O_2FS \cdot HCl \cdot 2H_2O$

理論值：C 45.51%；H 5.86%；N 10.61%；Cl 8.96%

實測值：C 45.49%；H 5.82%；N 10.56%；Cl 8.95%

試驗例1(熱安定性)

將實施例1所製得之1克本發明二水合物置於密封容器內測量，於 40、60、及 80°C 的恆溫器內，保溫 7 及 14 日，評估熱安定性。結果示於表 5。

[表5]

| 保存溫度 | 保存期間 | 殘存率(%) |
|------|------|--------|
| 40°C | 7日 | 100.0 |
| | 14日 | 99.6 |
| 60°C | 7日 | 99.6 |
| | 14日 | 99.8 |
| 80°C | 7日 | 99.8 |
| | 14日 | 99.8 |

由表 5 可知，本發明二水合物在 40°C、60°C、80°C 各個溫度條件下，即使保存 2 星期，亦顯示良好的熱安定性。

試驗例2(吸濕性)

將實施例1所製得之本發明二水合物及(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽無水結晶各100毫克裝入測量瓶中，以開封狀態放置於保持於25℃、33%及92%RH的容器內。接著，經時地測量測量瓶，經由求出重量增加以評估吸濕性。結果示於圖6及7。

由圖6及7明顯可知，無水結晶隨著時間經過，水分含量變化成0~40%，吸濕安定性低。相對於此，本發明二水合物水分含量未變化，顯示良好的吸濕安定性。另外，本發明二水合物在同一條件下經過2星期後仍安定。

於實施例1~3所製得之本發明二水合物的元素分析、水分含量、粉末X光繞射及紅外線吸收光譜結果統整地示於表6。

[表6]

| 有機溶劑 | 異丙醇 | 乙醇 | 丙酮 |
|----------------|---------|---------|---------|
| 元素分析(C、H、N、Cl) | 記載於實施例1 | 和實施例1一致 | 記載於實施例3 |
| 水分含量(%) | 9.05 | 9.13 | 8.94 |
| 粉末X光繞射 | 記載於實施例1 | 和實施例1一致 | 和實施例1一致 |
| 紅外線吸收光譜 | 記載於實施例1 | 和實施例1一致 | 和實施例1一致 |

從表6可看出除異丙醇以外的乙醇及丙酮作為有機溶劑時，元素分析、水分含量、粉末X光繞射及紅外線吸收光譜顯示出二水合物的物性值。

實施例4 (大規模之再現性)

和實施例3同樣地，更進一步製造二組本發明二水合物以確認再現性。結果示於表7。

[表7]

| 組別 | 1(實施例3) | 2 | 3 |
|----------------|---------|---------|---------|
| 元素分析(C、H、N、Cl) | 記載於實施例3 | 和實施例3一致 | 和實施例3一致 |
| 水分含量(%) | 8.87 | 8.89 | 8.90 |
| 粉末X光繞射 | 和實施例1一致 | 和實施例1一致 | 和實施例1一致 |
| 紅外線吸收光譜 | 和實施例1一致 | 和實施例1一致 | 和實施例1一致 |

組別1係表示實施例3

從表7可明顯看到全部組別之元素分析、水分含量、粉末X光繞射及紅外線吸收光譜均顯示出二水合物物性值，即使是大量規模亦能製得再現性好的本發明二水合物。

【圖式簡單說明】

圖1表示(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽(無水結晶)之紅外線吸收光譜(上段)及(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽·二水合物之紅外線吸收光譜(下段)。

圖2表示(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽·二水合物之粉末X光繞射圖。

圖3表示(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽(無水結晶)之粉末X光繞射圖。

圖4表示(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽·二水合物之熱分析圖。

圖5表示(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽(無水結晶)之熱分析圖。

圖6表示(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌吡鹽酸鹽(無水結晶)於25°C、相對濕度92%之吸濕行動的經時變化圖。

圖 7 表示 (S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物之吸濕行動的經時變化圖。

圖 8 表示一面將 (S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物升溫一面測定水分量變化時之經時變化的粉末 X 光繞射圖及熱分析圖。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-哌啶鹽酸鹽·二水合物、其製造方法及其醫藥組合物。

本發明化合物與(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-哌啶鹽酸鹽無水結晶比較，其無吸濕性，且化學安定性優良。

六、英文發明摘要：

The present invention is directed to (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate, to a method producing the dihydrate, and to a drug composition containing the dihydrate.

The compound of the present invention has less hygroscopicity as compared with (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrous crystals and thus, exhibits excellent chemical stability.

十、申請專利範圍：

1. 一種(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物。
2. 如請求項1之(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物，其水分含量為8.80~9.40%(卡氏法)。
3. 如請求項1之(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物，其在粉末X光繞射圖中，於繞射角度(2 θ)8.660、15.240、17.180、25.100、25.780、26.780、28.100、30.060及33.200°具有特徵峯。
4. 如請求項2之(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物，其在粉末X光繞射圖中，於繞射角度(2 θ)8.660、15.240、17.180、25.100、25.780、26.780、28.100、30.060及33.200°具有特徵峯。
5. 如請求項1~4中任一項之(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物，其在紅外線吸收光譜中，於854、974、1146、1323及3418公分⁻¹附近有特徵吸收峯。
6. 一種如請求項1~5中任一項之(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物的製造方法，其特徵為將(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽溶解於50~100°C的水中，接著添加親水性有機溶劑並冷卻至0~30°C。
7. 如請求項6之(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲

基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物的製造方法，其中水的使用量相對於(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽為1.0~2.0重量倍。

8. 如請求項6或7項之(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物的製造方法，其中水和親水性有機溶劑的重量比率為1:2~1:6。
9. 一種醫藥組合物，其含有(S)-(-)-1-(4-氟基異喹啉-5-基)磺醯基-2-甲基-1,4-升哌啶鹽酸鹽·二水合物及藥學上可容許的載體。
10. 如請求項9之醫藥組合物，其係腦血管障礙治療用醫藥組合物。

十一、圖式：

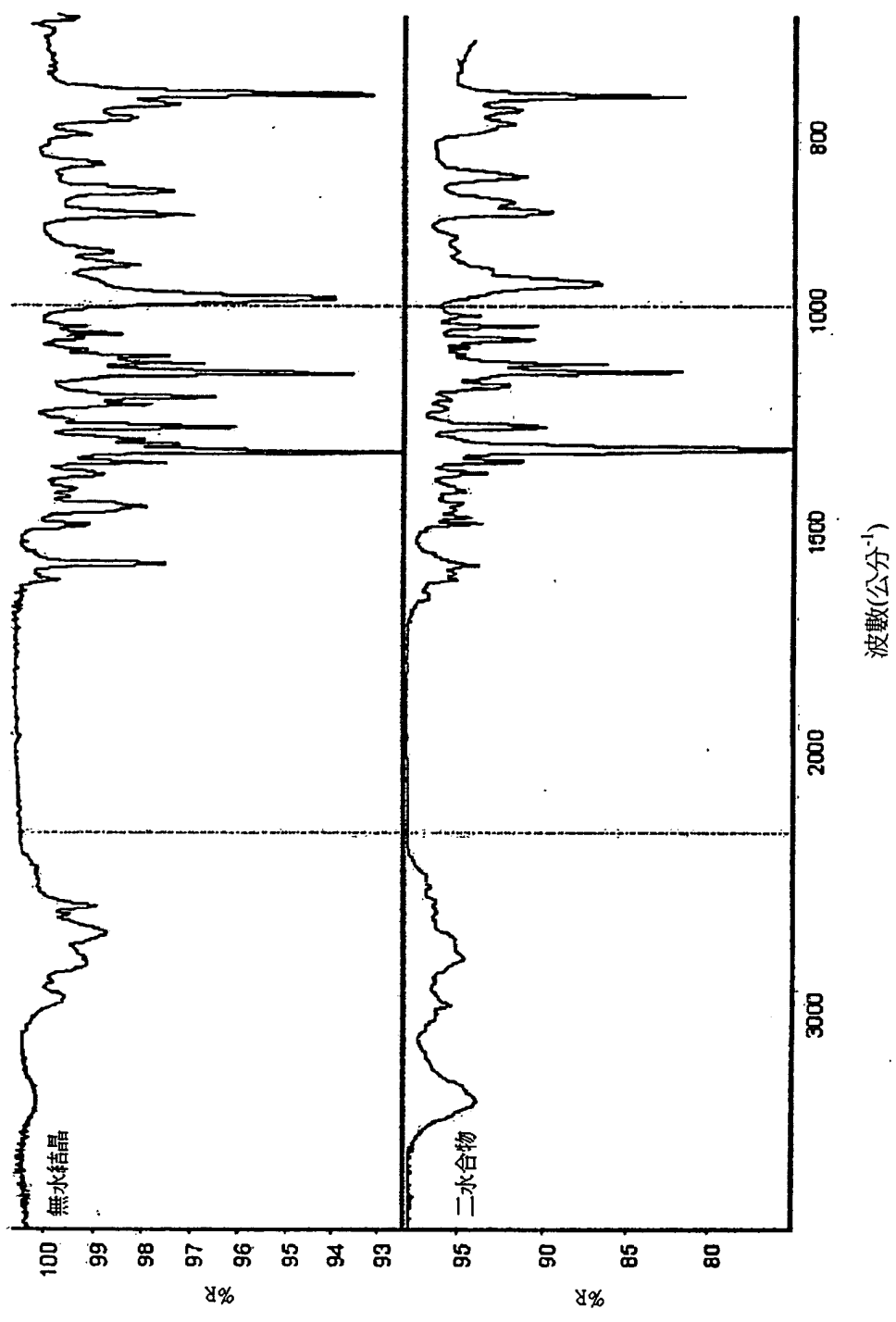


圖 1



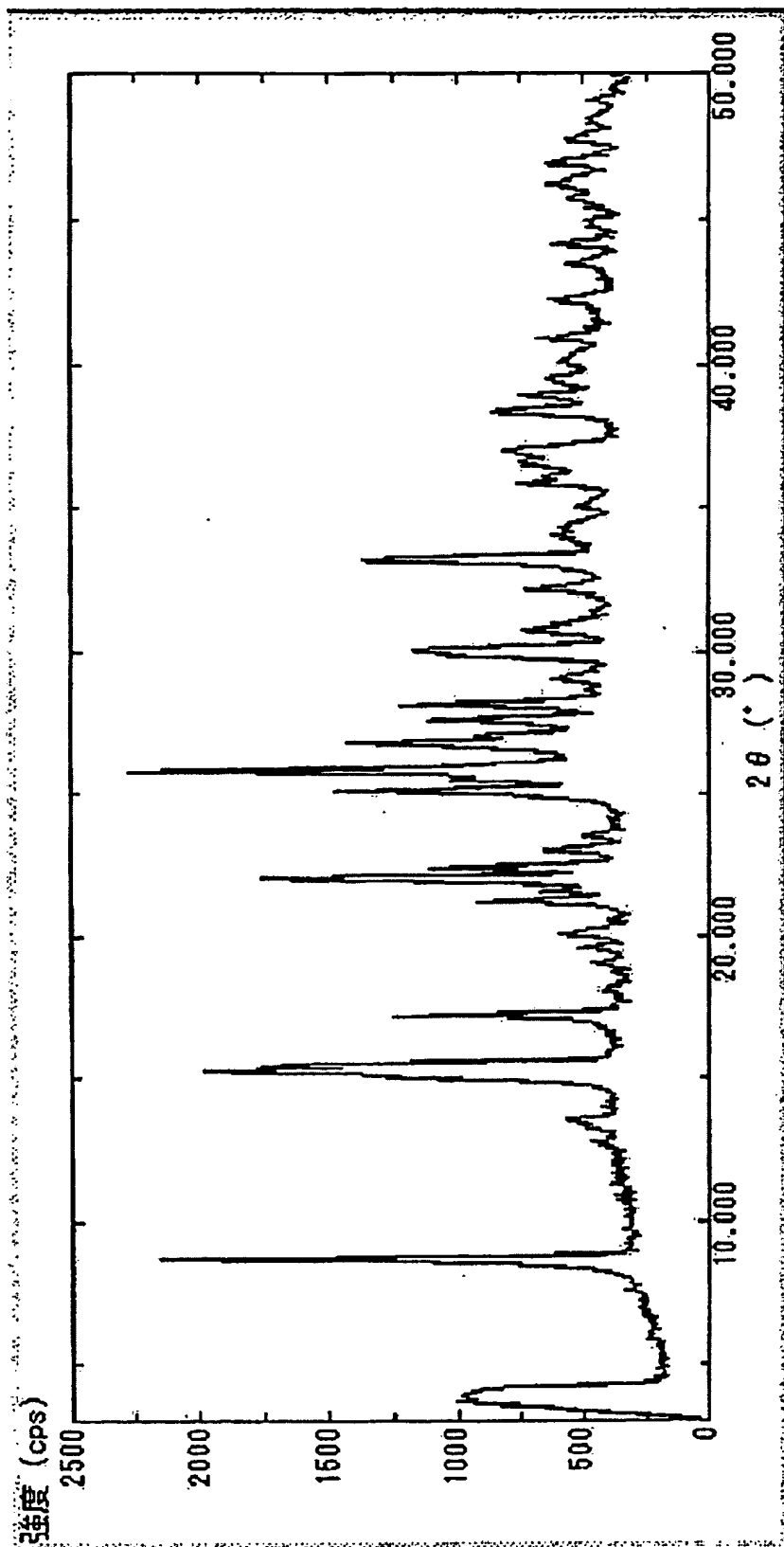


圖 2



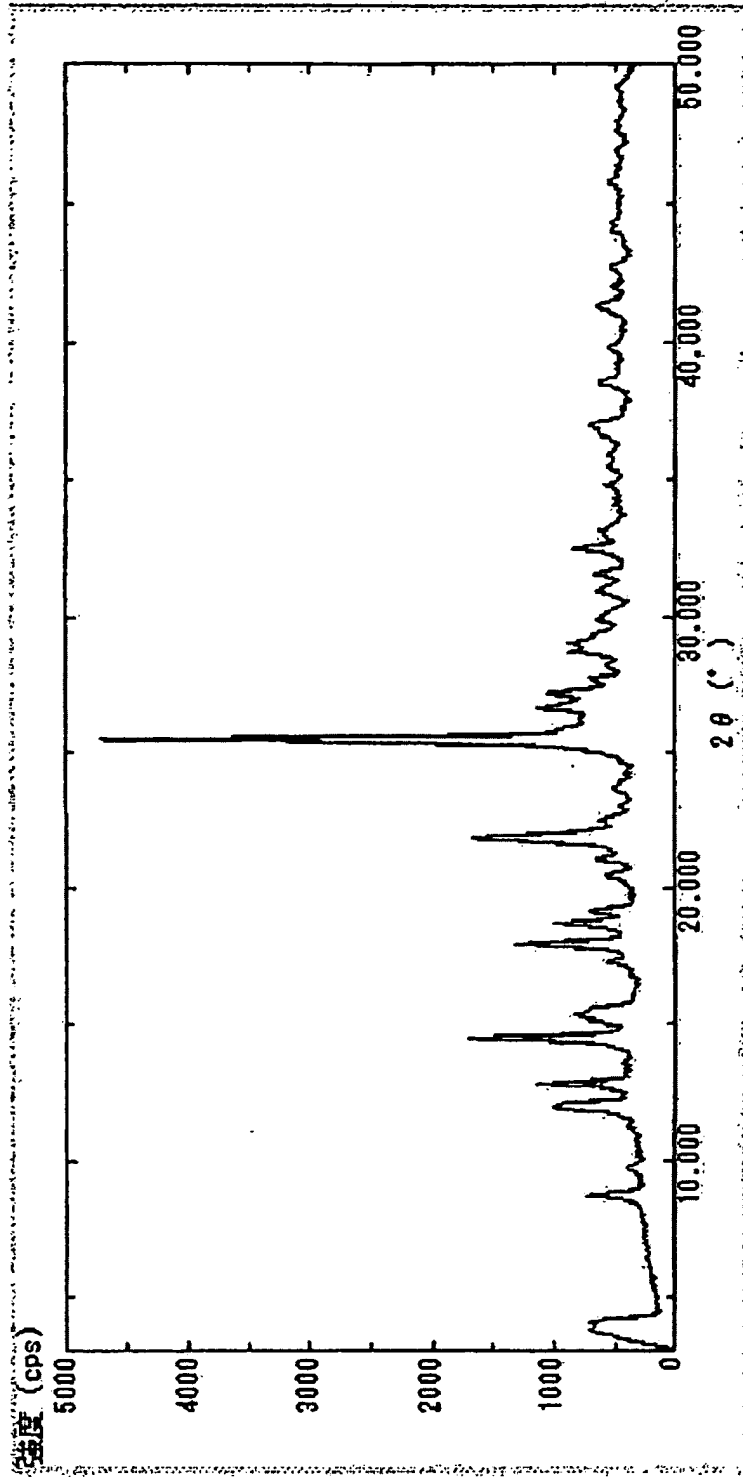


圖 3



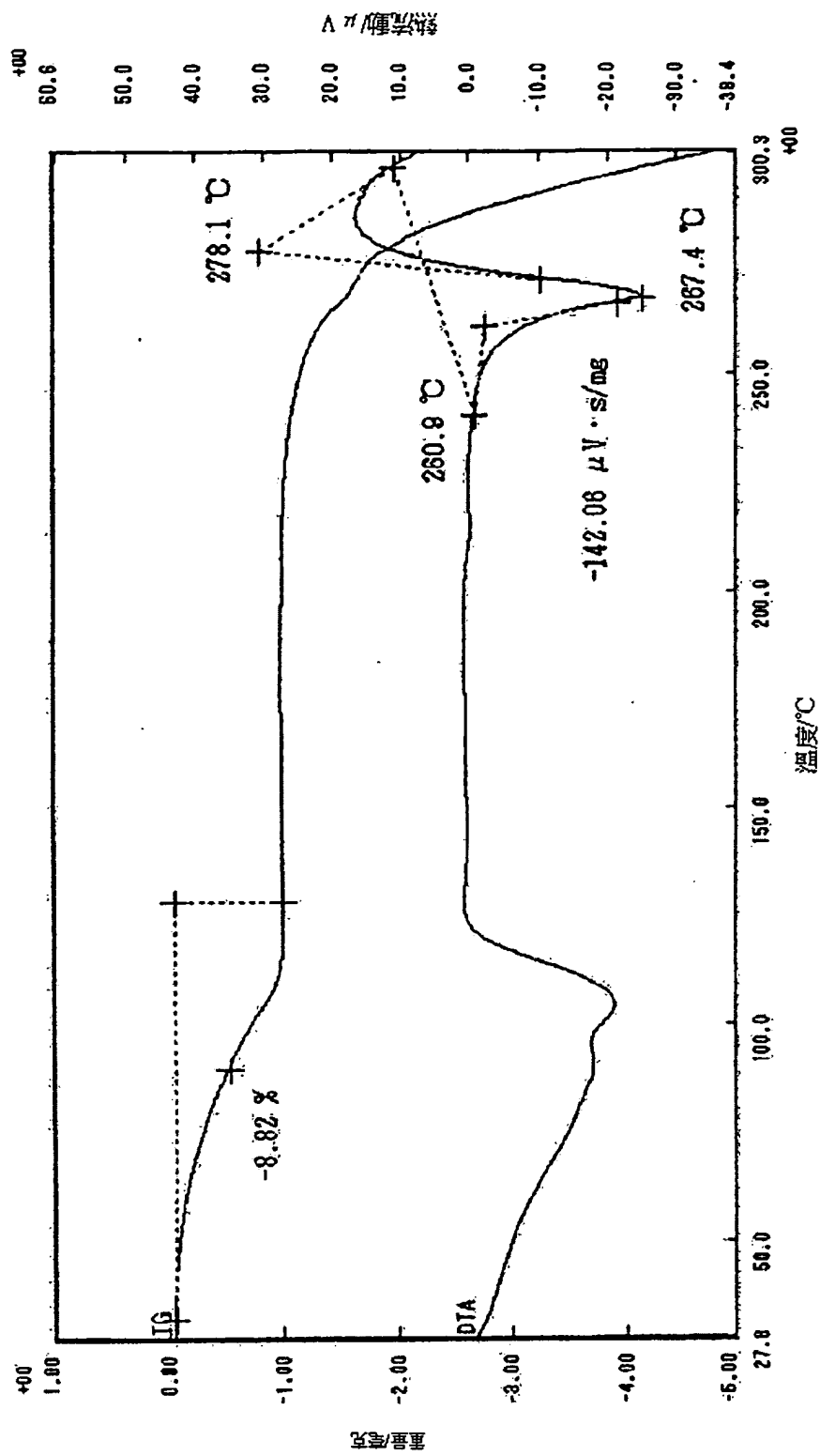


圖 4



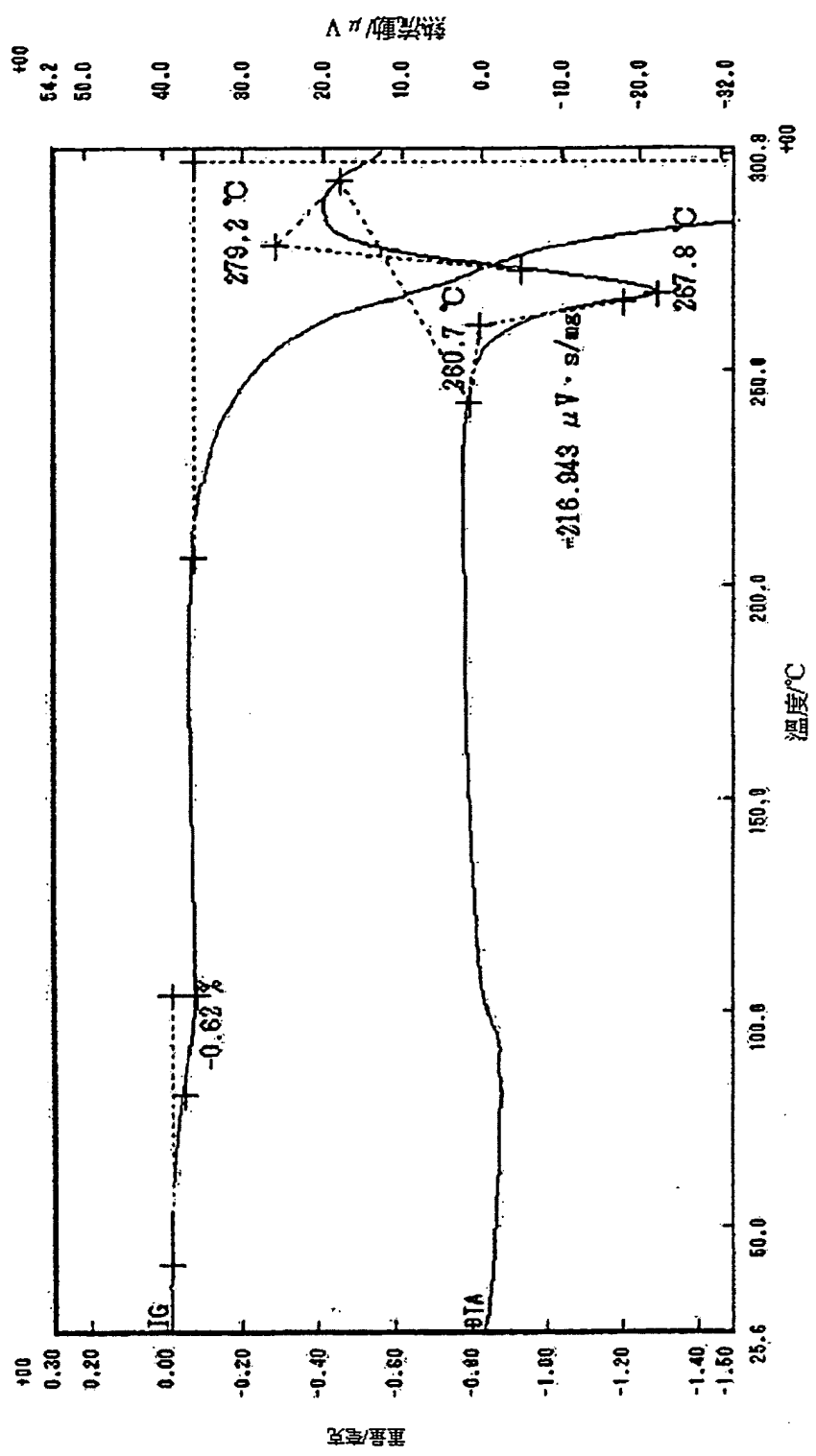


圖 5



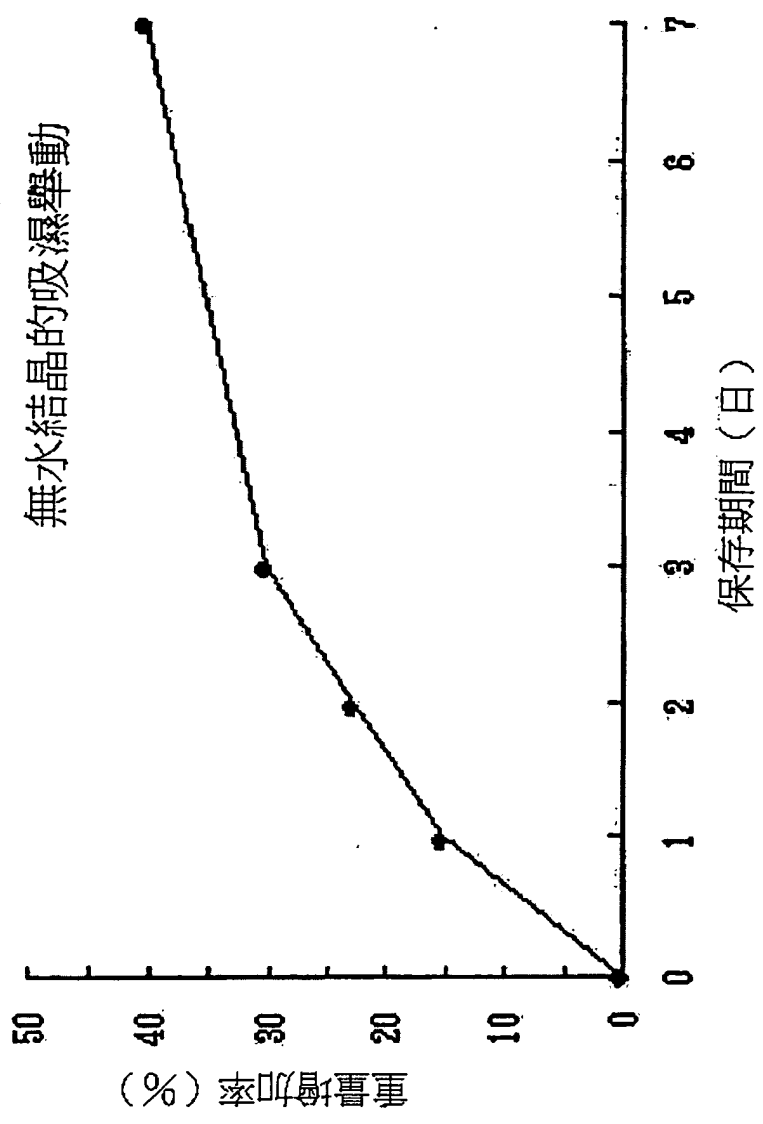


圖 6



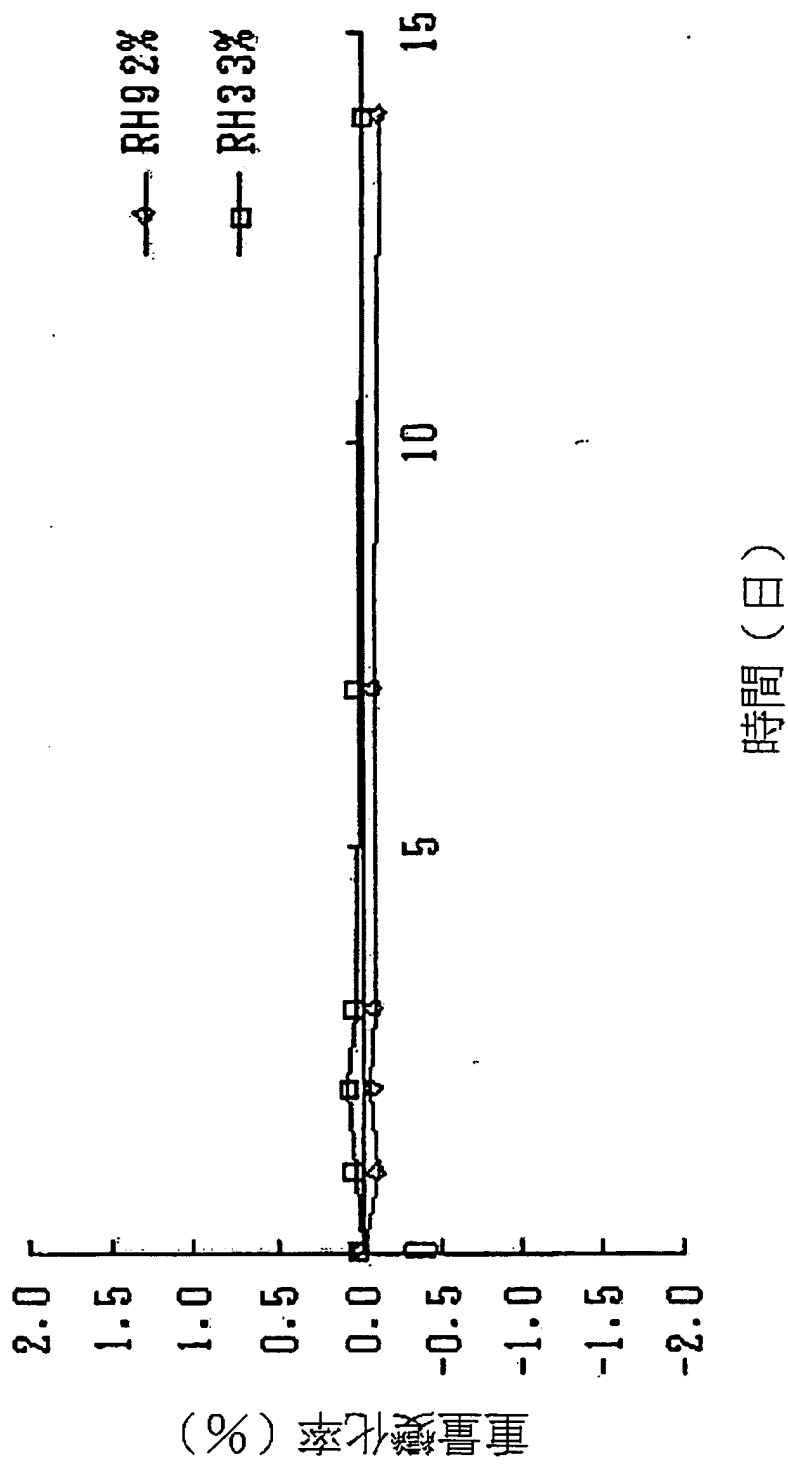


圖 7

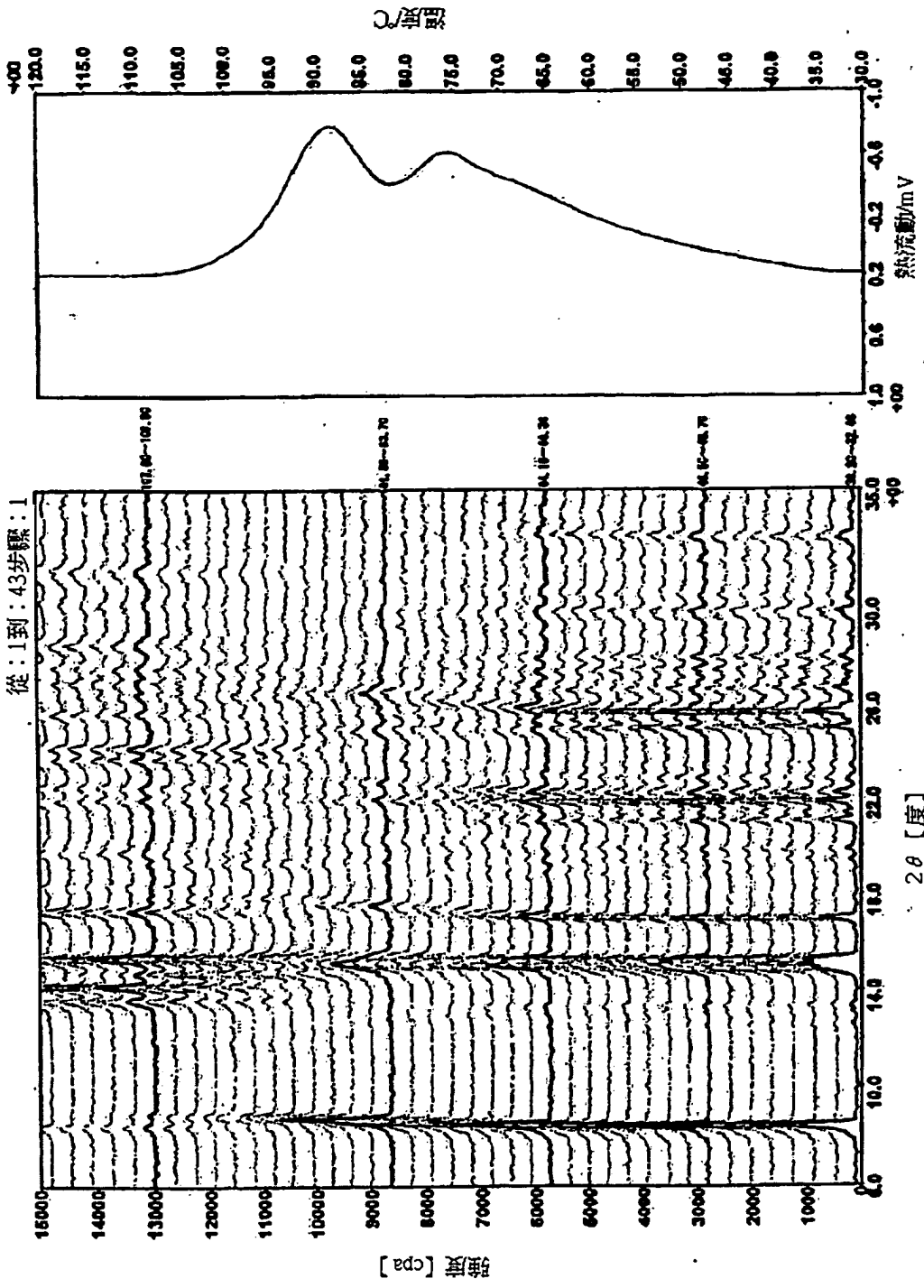


圖 8



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

【化1】

