

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580040971.8

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

[43] 公开日 2007年11月7日

[11] 公开号 CN 101068806A

[22] 申请日 2005.11.29

[21] 申请号 200580040971.8

[30] 优先权

[32] 2004.11.29 [33] JP [31] 344271/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/021844 2005.11.29

[87] 国际公布 WO2006/057397 日 2006.6.1

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.29

[71] 申请人 兴和株式会社

地址 日本爱知县

共同申请人 株式会社迪韦斯顿疗法研究所

[72] 发明人 大岛武 日高弘义 白土正三

小野木和弘 小田敏明

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 龙 淳

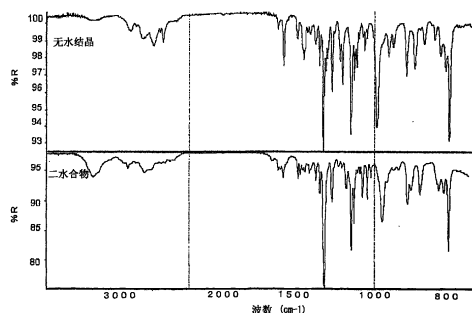
权利要求书2页 说明书13页 附图8页

## [54] 发明名称

(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - 氟代异喹啉 - 5 - 基 ) 磺酰基 - 2 - 甲基 - 1,4 - 高哌嗪盐酸盐 - 二水合物

## [57] 摘要

本发明提供一种(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - 氟代异喹啉 - 5 - 基 ) 磺酰基 - 2 - 甲基 - 1,4 - 高哌嗪盐酸盐 - 二水合物、其制造方法以及含有其的医药组合物。由于本发明的化合物相比于(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - 氟代异喹啉 - 5 - 基 ) 磺酰基 - 2 - 甲基 - 1,4 - 高哌嗪盐酸盐无水结晶, 没有吸湿性, 化学稳定性优异, 因此作为医药品是有用的。



1. 一种 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物。

2. 如权利要求 1 所述的 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物, 其特征在于: 以卡尔费休法测定水分含量为 8.80~9.40%。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物, 其特征在于: 在粉末 X 射线衍射图案中, 在衍射角度 ( $2\theta$ ) 8.660、15.240、17.180、25.100、25.780、26.780、28.100、30.060 和 33.200° 具有特征峰。

4. 如权利要求 1~3 中任一项所述的 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物, 其特征在于:

在红外吸收光谱中, 在 854、974、1146、1323 和 3418 $\text{cm}^{-1}$  附近具有特征吸收峰。

5. 一种如权利要求 1~4 中任一项所述的 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的制造方法, 其特征在于:

将 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐溶解于 50~100°C 的水中, 然后添加亲水性有机溶剂, 并冷却至 0~30°C。

6. 如权利要求 5 所述的 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的制造方法, 其特征在于:

水的使用量相对于 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基)

磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐为 1.0~2.0 重量倍。

7. 如权利要求 5 或 6 所述的 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的制造方法, 其特征在于:

水与亲水性有机溶剂的重量比率为 1:2~1:6。

8. 一种含有 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物和药学上允许的载体的医药组合物。

9. 如权利要求 8 所述的医药组合物, 其特征在于:

其为脑血管障碍治疗用医药组合物。

10. 一种含有 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的医药。

11. (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物在医药制造中的使用。

12. 一种脑血管障碍的预防和/或治疗方法, 其特征在于:

给药有效量的 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物。

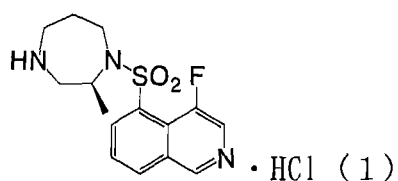
(S) - (-) -1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物

### 技术领域

本发明涉及吸湿稳定性优异的(S) - (-) -1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物。

### 背景技术

(S) - (-) -1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐为以下式(1)表示的化合物(参照专利文献1),为水溶性的无水结晶。而且,已知化合物(1)作为脑梗塞、脑出血、蛛网膜下腔出血、脑水肿等脑血管障碍的预防和治疗剂,特别是作为脑卒中等脑血管痉挛疾病的抑制剂是有用的(参照专利文献1)。



目前,作为化合物(1)的结晶体,仅已知(S) - (-) -1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐的无水结晶(以下有时简记作“无水结晶”(参照专利文献1)。该无水结晶的水分含量(Karl Fischer's method: 卡尔费休法)在1重量%(以下简记作%)以下。

但是,该无水结晶处于25℃、92%相对湿度(RH)的条件下,水分含量就会经时增加,最终增加到40%附近为止(图5)。而且,如果将该无水结晶在相对湿度超过50%的条件下保存,则发生吸湿现象,无水结晶的结晶结构发生变化,体积也随之发生变化。即,该无水结晶因吸湿现象而引起结晶状态发生变化。

一般来说,已知当存在有主药或者赋形剂表现吸湿性等问题时,产生重量变化、晶形变化、或其引起的体积变化,而成为片剂硬度变化或破裂的原因。这样的变化在片剂制造上是不合适的现象。因此,

在制剂化工序或制剂的保存中，首先要求使用不存在吸湿性等问题的化合物。此外，伴随吸湿而发生的晶形变化也可能会成为使原体自身的稳定性或生物药效率降低的原因，特别是作为要求高纯度的医药品的原体，这样的问题是必须要解决的。

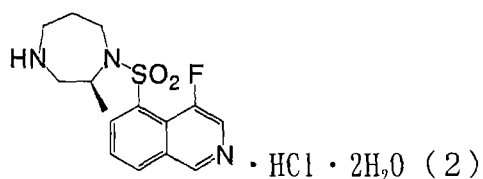
由于化合物（1）的无水结晶也伴有吸湿的问题，因此在保存时需要严密的湿度管理，但这在现实中是非常难做到的，这就要求吸湿性低、保存稳定性优异的上述医药品原体。

专利文献 1：国际公开第 99/20620 号小册子

## 发明内容

因此，本发明的目的在于改善因（S）-（-）-1-（4-氟代异喹啉-5-基）磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐的无水结晶所具有的吸湿性而引起医药品原体的重量变化、晶形变化或其伴随的体积变化等化学不稳定性。

本发明人鉴于上述情况进行了深入研究，发现：下式（2）表示的新的（S）-（-）-1-（4-氟代异喹啉-5-基）磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物（以下有时也简记作“二水合物”或“二水合物结晶”）的吸湿稳定性良好，是实质上非吸湿性的结晶，不发生因吸湿所带来的重量变化、晶形变化或其伴随的体积变化，并且热稳定性也良好，从而完成本发明。



即，本发明提供一种新的（S）-（-）-1-（4-氟代异喹啉-5-基）磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物。

此外，本发明提供一种（S）-（-）-1-（4-氟代异喹啉-5-基）磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的制造方法，其特征在于，将（S）-（-）-1-（4-氟代异喹啉-5-基）磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐溶解于 50~100℃ 的水中，然后添加亲水性有机溶剂，并冷却至 0~30℃。

进而，本发明还提供一种含有(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物和药学上允许的载体的医药组合物。

进而，本发明还提供一种含有(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的医药。

进而，本发明还提供(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物在医药制造中的使用。

进而，本发明还提供一种脑血管障碍的预防或治疗方法，其特征在于，给药有效量的(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物。

发明的效果

由于本发明的新的(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物为非吸湿性，因此能够避免因吸湿而带来的各种问题，对热的稳定性也是良好的。因此，本发明的二水合物是在保存和制剂制造上极为有用的医药品原体。

## 附图说明

图1为表示(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐(无水结晶)的红外线吸收光谱(上段)和(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的红外线吸收光谱(下段)的图。

图2为表示(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的粉末X射线衍射图案的图。

图3为表示(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐(无水结晶)的粉末X射线衍射图案的图。

图4为表示(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的热分析图表的图。

图5为表示(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰

基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐（无水结晶）的热分析图表的图。

图 6 为表示 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐（无水结晶）在 25℃、相对湿度 92% 下的吸湿特性的经时变化的图。

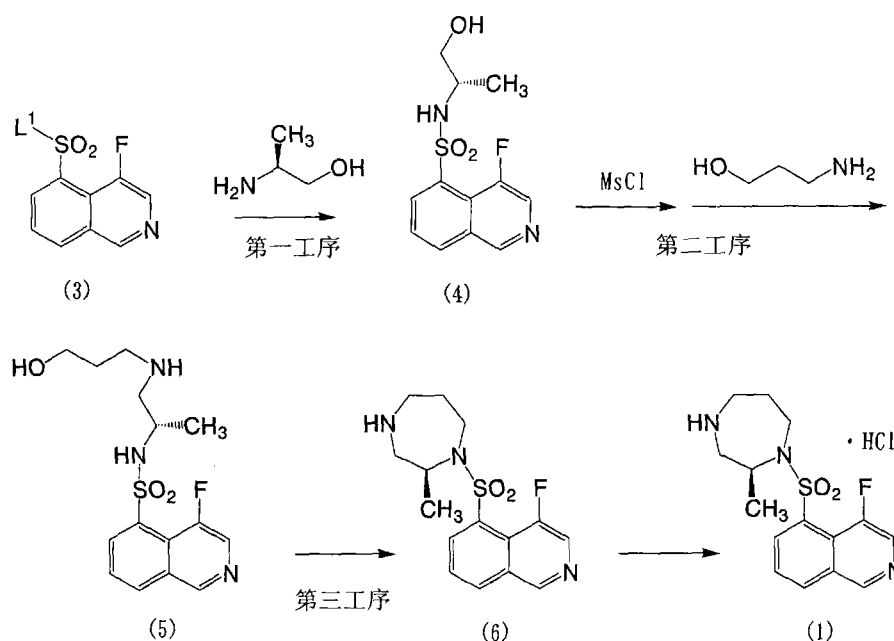
图 7 为表示 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物的吸湿特性的经时变化的图。

图 8 为测定在将 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物升温的同时使水分量变化时的经时变化的粉末 X 射线衍射图案和热分析图。

### 具体实施方式

本发明的新的 (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物 (2) 能够通过以下方法制造。

首先, (S) - (-) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐 (1) 能够如下述式中所表示的那样, 按照专利文献 1 所述的方法制造。



[式中, L' 表示脱离基]

即，在三乙胺的存在下，使(S) - (+) - 2-氨基丙醇与以化合物(3)表示的磺酸衍生物在二氯甲烷(methylene chloride)中反应，合成化合物(4)(第一工序)，然后，在三乙胺的存在下，在二氯甲烷中使化合物(4)与甲基磺酰氯反应，使羟基甲磺酰基化，然后与3-氨基丙醇反应，合成化合物(5)(第二工序)，进而，在四氢呋喃中，利用使用三苯基膦和偶氮二羧酸二异丙酯的光延反应将化合物(5)进行闭环，合成化合物(6)(第三工序)，在乙醇中以1N-氯化氢乙醚溶液使得到的化合物(6)成为盐酸盐，由此能够制造(S) - (-) - 1 - (4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐(1)。

将用上述方法制造的(S) - (-) - 1 - (4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐(1)溶解于50℃~100℃、优选为80℃的水中，然后在维持该温度的同时添加亲水性有机溶剂，并冷却至0~30℃，由此析出结晶，通过将该析出的结晶在0~30℃下干燥20~30小时，能够得到本发明的(S) - (-) - 1 - (4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物(2)的结晶。

水的量相对于(S) - (-) - 1 - (4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐(1)为1.0~2.0倍重量，优选使用1.3~1.7倍重量。此外，亲水性有机溶剂的量相对于添加的水为2~6倍量，优选使用4倍量。

作为亲水性有机溶剂，能够举出甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇等醇类、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二乙二醇二甲醚等，特别优选乙醇、异丙醇、丙酮。冷却温度和干燥温度均为0~30℃，优选为室温左右，干燥时间为20~30小时，优选为24小时左右。

这样得到的本发明的二水合物含有8.80~9.40%的水分(卡尔费休法)，优选含有8.87~9.13%的水分(卡尔费休法)(表4和表5)。此外，如图7所示的那样，在25℃、相对湿度92%RH的条件下，在14天的经时变化中，确认本发明的二水合物为水分含量不发生变化的稳



定的物质。而且确认，即使将本发明的二水合物在 80℃、2 周这样过于严峻的条件下保存，也不发生分解等问题，热稳定性也很高（表 6）。

另一方面，(S) - (-) - 1 - (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐的无水结晶在相同条件下，水分含量经时增加，在 7 天后显示了 40% 这样的高水分含量（图 6）。

本发明的二水合物作为脑梗塞、脑出血、蛛网膜下腔出血、脑水肿等脑血管障碍的预防或治疗剂的有效成分是有用的。本发明的二水合物的给药方式没有特别限定，经口给药或非经口给药（肌肉、皮下、静脉、栓剂、滴眼药等）均可。

当制备经口用制剂时，在添加了赋形剂，根据需要添加了粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味矫臭剂等药学上允许的载体后，能够通过常规方法制成片剂、包衣片剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、糖浆剂、酞剂、油性或水溶性的悬浮液剂等。

作为赋形剂，例如，能够举出乳糖、玉米淀粉、白糖、葡萄糖、山梨糖醇、结晶纤维素等。作为粘合剂，例如，能够举出聚乙烯醇、聚乙烯醚、乙基纤维素、甲基纤维素、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、紫胶、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、聚乙烯吡咯烷酮等。

作为崩解剂，例如，能够举出淀粉、琼脂、明胶粉、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、右旋糖苷、果胶等。作为润滑剂，例如，能够举出硬脂酸钠、滑石、聚乙二醇、二氧化硅、硬化植物油等。作为着色剂，可以使用允许添加在医药品中的物质。作为矫味矫臭剂，能够使用可可粉、薄荷脑、芳香酸、薄荷油、龙脑、桂皮粉等。根据需要，这些片剂、颗粒剂也可以用糖衣、明胶衣或其他物质适当地包衣。

当制备注射剂或滴眼药时，根据需要，添加 pH 调节剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂等，利用常规方法制成皮下、肌肉、静脉注射剂。注射剂或滴眼药也可以作为在将溶液收纳于容器中后，通过冷冻干燥等制成固态制剂，现用现配的制剂。此外，可以将一次给药量收纳于容器中，也可以将多次给药量收纳于同一容器中。

本发明的二水合物的给药量为，当用于人时，成人每天通常在 0.01~1000mg 的范围内，优选在 0.1~100mg 的范围内，可以将 1 日量

1天1次给药，或者分为2~4次给药。

### 实施例

下面，例举实施例和试验例对本发明作更具体的说明，但是本发明并不限于此。

#### 实施例 1

将 2.0g 根据国际公开第 99/20620 号小册子所述方法得到的 (S) - (一) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐 (1) 在 80°C 的加温下溶解于水 (3mL) 中。然后，在加温的同时添加异丙醇 (12mL)，确认均匀后，在室温下放置一夜，使其结晶化。将析出的结晶滤取后，在室温下干燥 24 小时，得到 1.76g (80.0%) 的 (S) - (一) -1- (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物。

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

理论值：C 45.51%；H 5.86%；N 10.61%；Cl 8.96%

实测值：C 45.50%；H 5.84%；N 10.57%；Cl 8.93%

以红外分光光度计测定的红外吸收光谱 (Thermo Nicolet 社制，AVATAR370；ATR 法) 在 854、974、1146、1323 和  $3418\text{cm}^{-1}$  附近具有二水合物特有的吸收峰 (图 1 下段)。吸收位置和强度的详细内容表示在表 1 中。此外，一并表示了无水结晶的吸收峰 (图 1 上段，表 2)。

[表 1]

二水合物的红外吸收 (位置:  $\text{cm}^{-1}$ , 强度: %R)

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

[表 2]

无水结晶的红外吸收 (位置:  $\text{cm}^{-1}$ , 强度: %R)

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

粉末 X 射线衍射 (理学电机工业社制; Miniflex; 以下相同), 显示图 2 的图案, 如表 3 所示的那样, 在  $8.660$ 、 $15.240$ 、 $17.180$ 、 $25.100$ 、 $25.780$ 、 $26.780$ 、 $28.100$ 、 $30.060$ 、 $33.200^\circ$  具有二水合物特有的衍射角度 ( $2\theta$ )。在 X 射线衍射峰的 1/2 强度的衍射线宽度 (半值宽度)、结

晶面间距 (d 值)、衍射 X 射线强度 (强度) 和衍射 X 射线相对强度 (相对强度) 一并表示在表 3 中。

此外, 将无水结晶的粉末 X 射线衍射图案表示在图 3 中, 将衍射角度、半值宽度、d 值、强度和相对强度表示在表 4 中。

[表 3]

二水合物的衍射角度

峰序号	2θ	半值宽度	d值	强度	相对强度	峰序号	2θ	半值宽度	d值	强度	相对强度
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	6.9208	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]

## 无水结晶的衍射角度

峰序号	2θ	半值宽度	d值	强度	相对强度	峰序号	2θ	半值宽度	d值	强度	相对强度	
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，将热分析（理学电机工业社制，XRD-DSC）的结果表示在图 4 和图 5 中。

### 实施例 2

除了使用乙醇代替异丙醇以外，其余的和实施例 1 相同进行，制造了 (S) - (-) - 1 - (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐-二水合物 (2)。

### 实施例 3

将 50.0g (S) - (-) - 1 - (4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基

—2—甲基—1,4—高哌嗪盐酸盐(1)在 80℃的加温下溶解于水(75mL)中。然后,在加温的同时添加丙酮(300mL),确认均匀后,在室温下放置一夜,使其结晶化。将析出的结晶滤取后,在室温下干燥 24 小时,得到 45.4g (82.5%)的(S)—(—)—1—(4—氟代异喹啉—5—基)磺酰基—2—甲基—1,4—高哌嗪盐酸盐-二水合物(2)。

mp: 258℃

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

理论值: C 45.51%; H 5.86%; N 10.61%; Cl 8.96%

实测值: C 45.49%; H 5.82%; N 10.56%; Cl 8.95%

试验例 1 (热稳定性)

量取 1g 实施例 1 中得到的本发明的二水合物加入密封容器内,在 40、60、80℃的恒温器内保温 7 和 14 天,评价热稳定性。结果表示在表 5 中。

[表 5]

保存温度	保存时间	残存率 (%)
40℃	7 天	100.0
	14 天	99.6
60℃	7 天	99.6
	14 天	99.8
80℃	7 天	99.8
	14 天	99.8

如表 5 所明确的那样,本发明的二水合物分别在 40℃、60℃、80℃的条件下,即使保存 2 周也显示了良好的热稳定性。

试验例 2 (吸湿性)

分别向称量瓶中加入 100mg 在实施例 1 中得到的本发明的二水合物和(S)—(—)—1—(4—氟代异喹啉—5—基)磺酰基—2—甲基—1,4—高哌嗪盐酸盐的无水结晶,以开封的状态放置在保持 25℃、33%和 92%RH 的容器内。然后,经时称量称量瓶,求出重量增加,由此评价吸湿性。结果表示在图 6 和 7 中。

如图 6 和 7 所明确的那样,随着时间的推移,无水结晶的水分含

量在 0~40%变化,吸湿稳定性低。与此相对,本发明的二水合物的水分含量没有发生变化,显示了良好的吸湿稳定性。此外,本发明的二水合物在相同条件下即使经过 2 周后也仍然是稳定的。

总结实施例 1~3 中得到的本发明的二水合物的元素分析、水分含量、粉末 X 射线衍射和红外线吸收光谱的结果,表示在表 6 中。

[表 6]

有机溶剂	异丙醇	乙醇	丙酮
元素分析 (C、H、N、Cl)	记载于实施例 1 中	与实施例 1 一致	记载于实施例 3 中
水分含量 (%)	9.05	9.13	8.94
粉末 X 射线衍射	记载于实施例 1 中	与实施例 1 一致	与实施例 1 一致
红外线吸收光谱	记载于实施例 1 中	与实施例 1 一致	与实施例 1 一致

表 6 显示,使用异丙醇以外的乙醇或丙酮作为有机溶剂时,元素分析、水分含量、粉末 X 射线衍射和红外线吸收光谱也显示了二水合物的物性值。

#### 实施例 4 (大规模的再现性)

与实施例 3 相同再制造 2 批本发明的二水合物,确认再现性。结果表示在表 7 中。

[表 7]

Lot	1 (实施例 3)	2	3
元素分析 (C、H、N、Cl)	记载于实施例 3 中	与实施例 3 一致	与实施例 3 一致
水分含量 (%)	8.87	8.89	8.90
粉末 X 射线衍射	与实施例 1 一致	与实施例 1 一致	与实施例 1 一致
红外线吸收光谱	与实施例 1 一致	与实施例 1 一致	与实施例 1 一致

\*Lot No.1 表示实施例 3

如表 7 所明确的那样,在所有批次中,元素分析、水分含量、粉末 X 射线衍射和红外线吸收光谱均显示了二水合物的物性值,即使在大规模中也能够以优良的再现性得到本发明的二水合物。



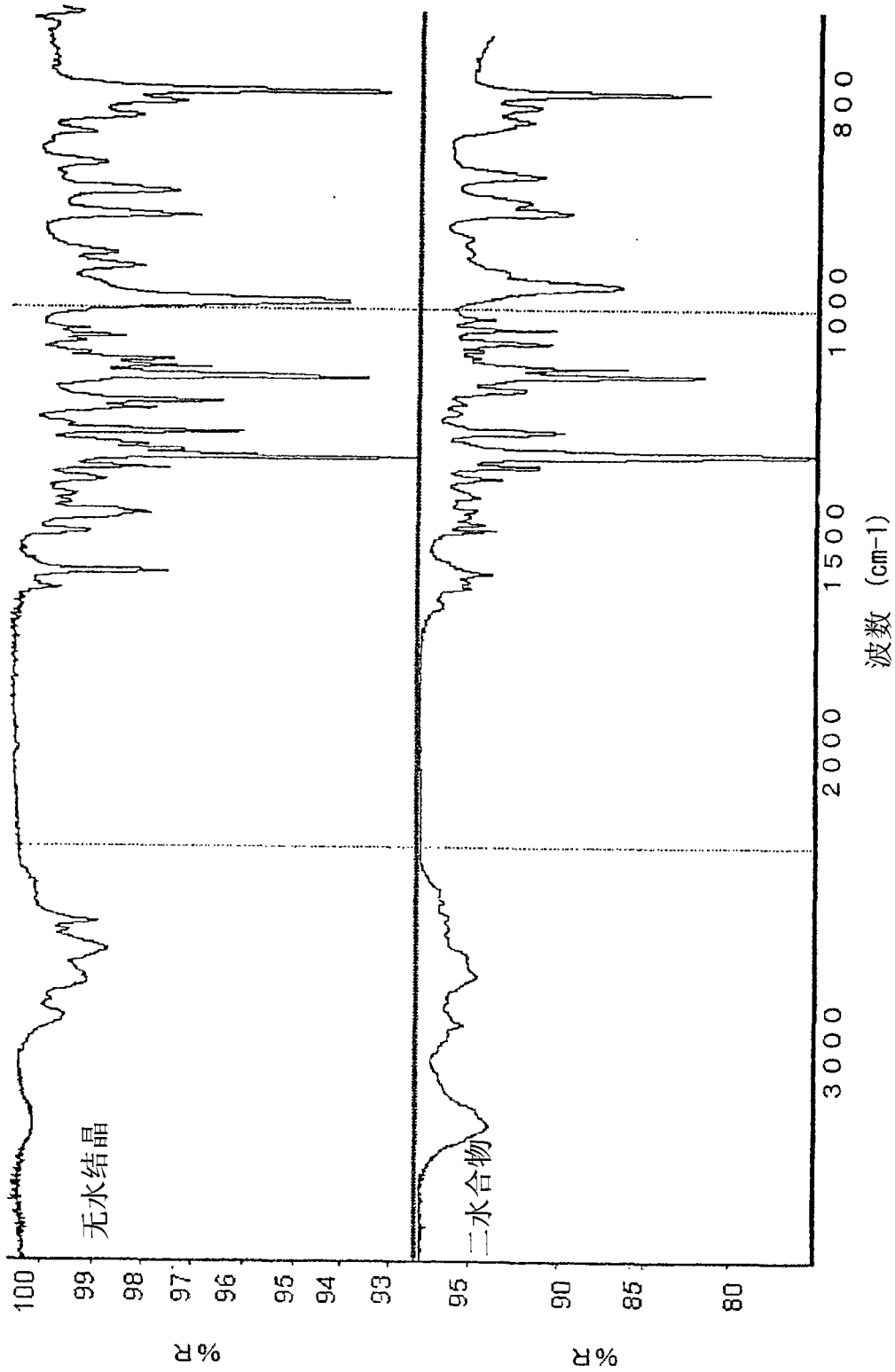


图1

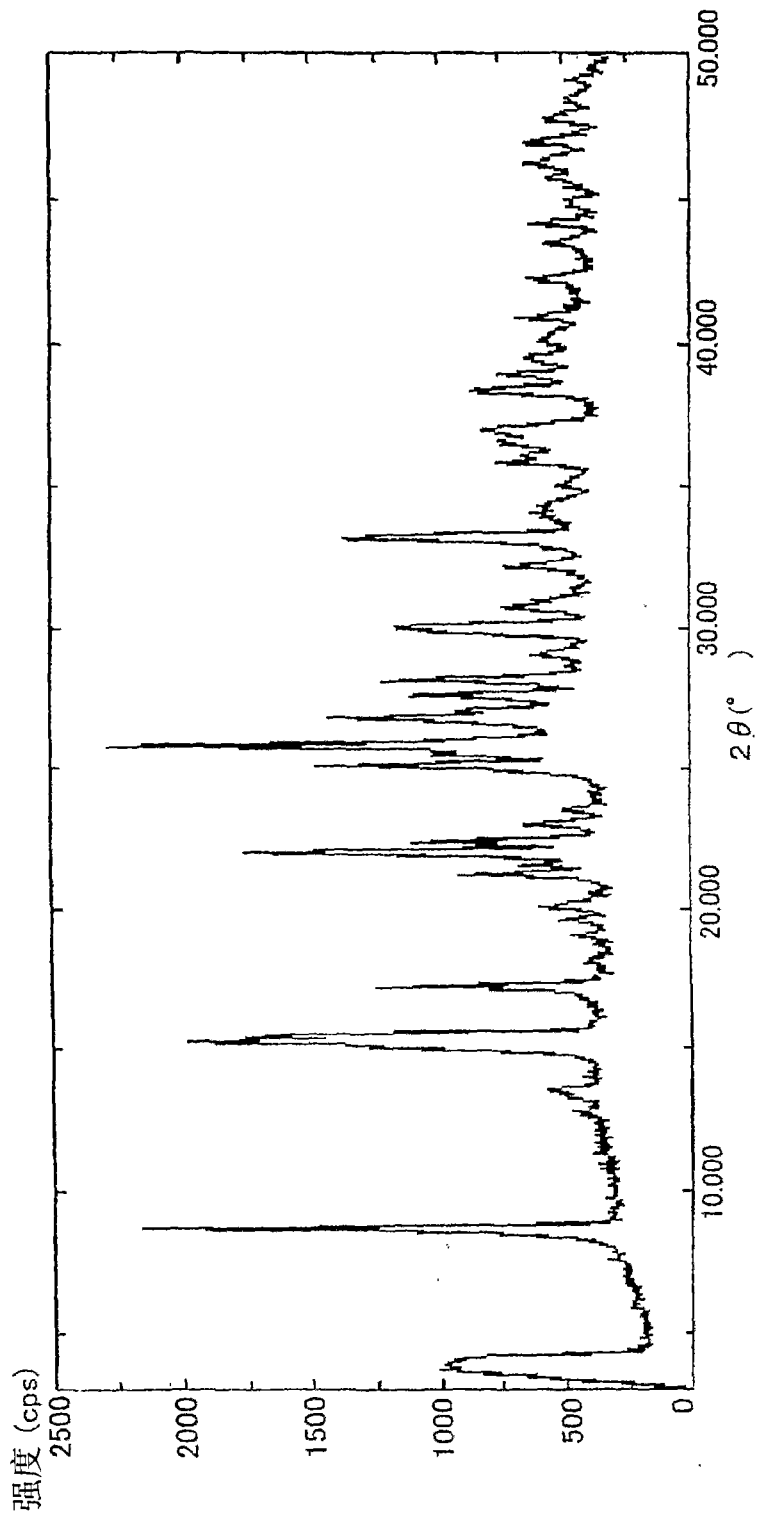


图2

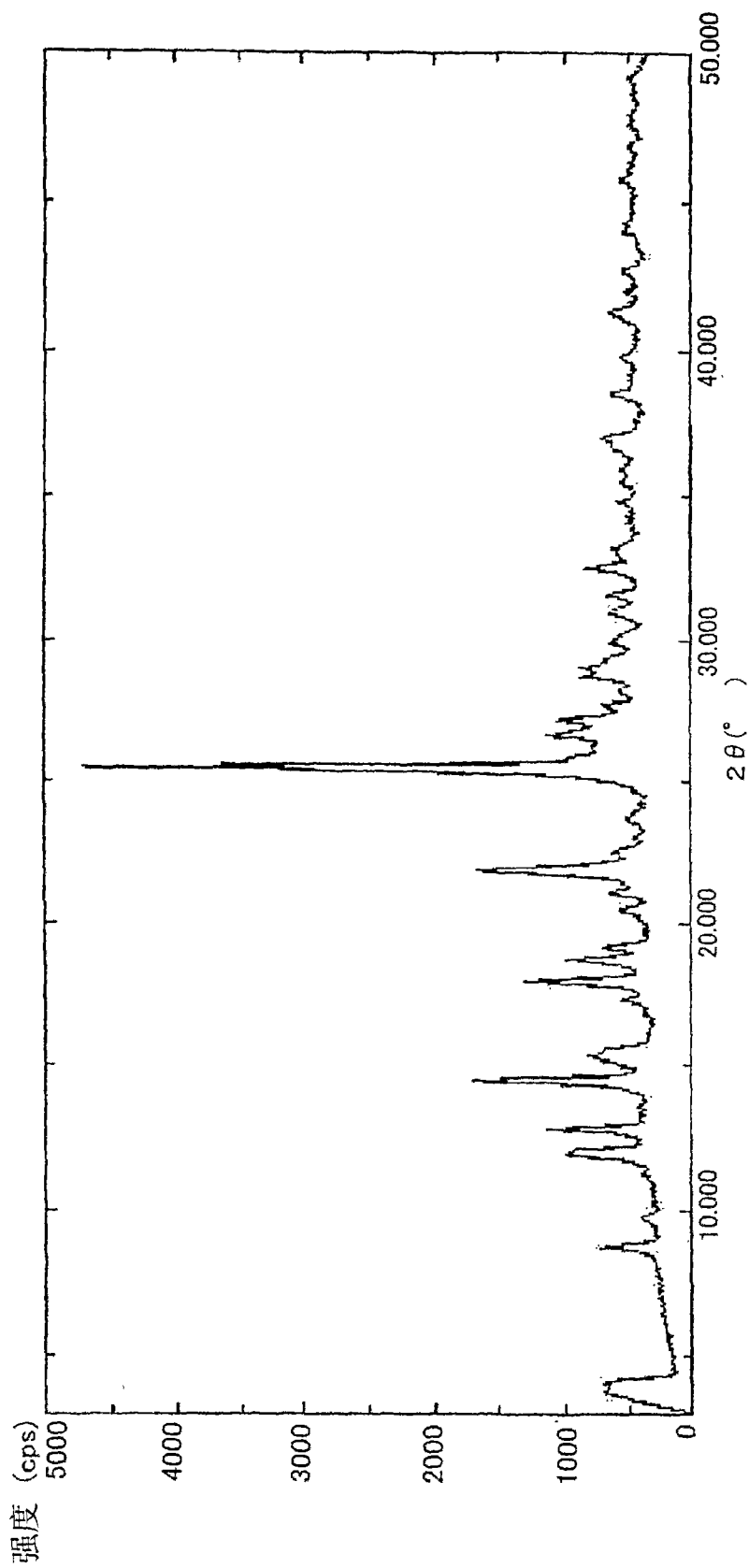


图3

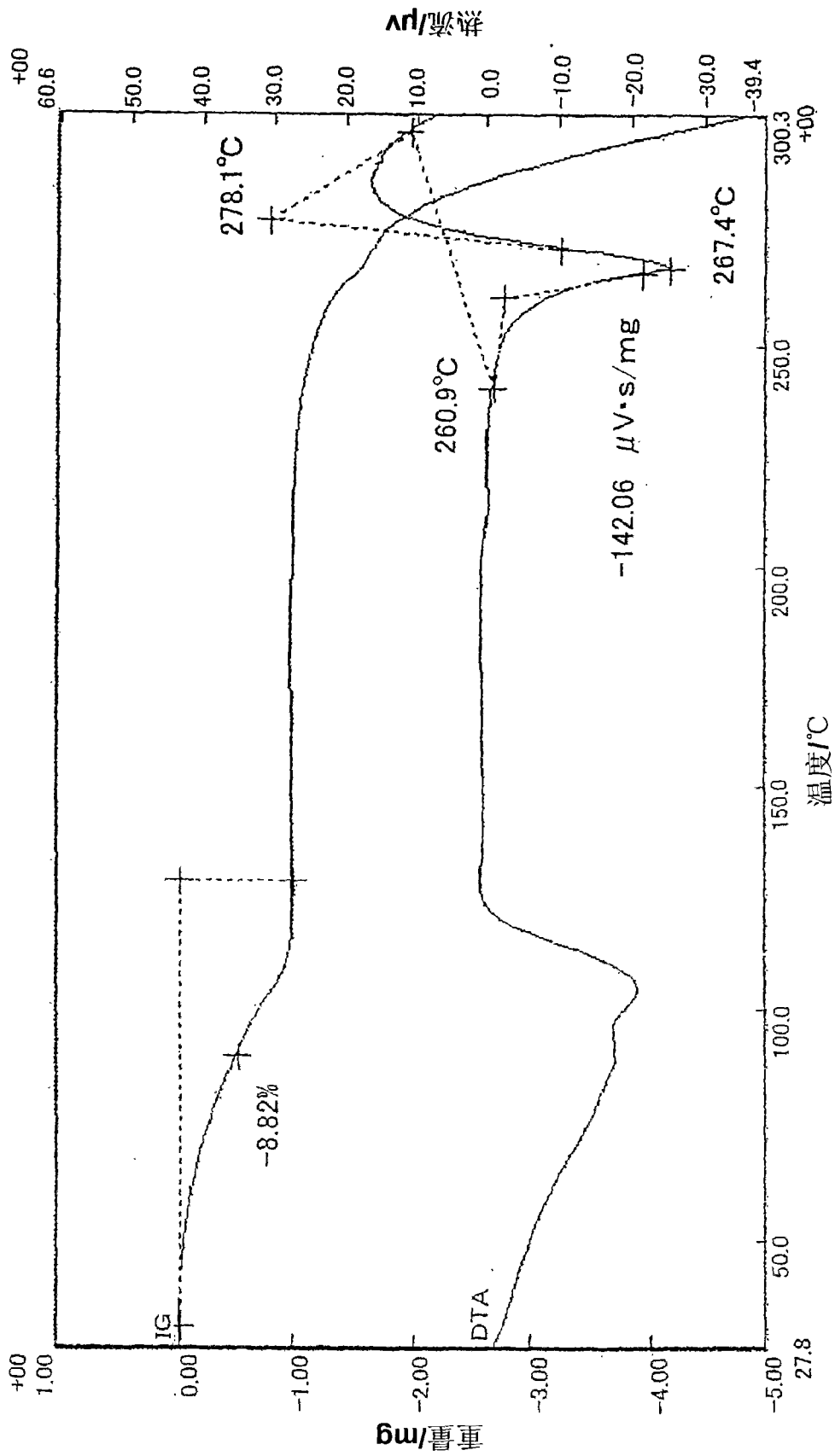


图4

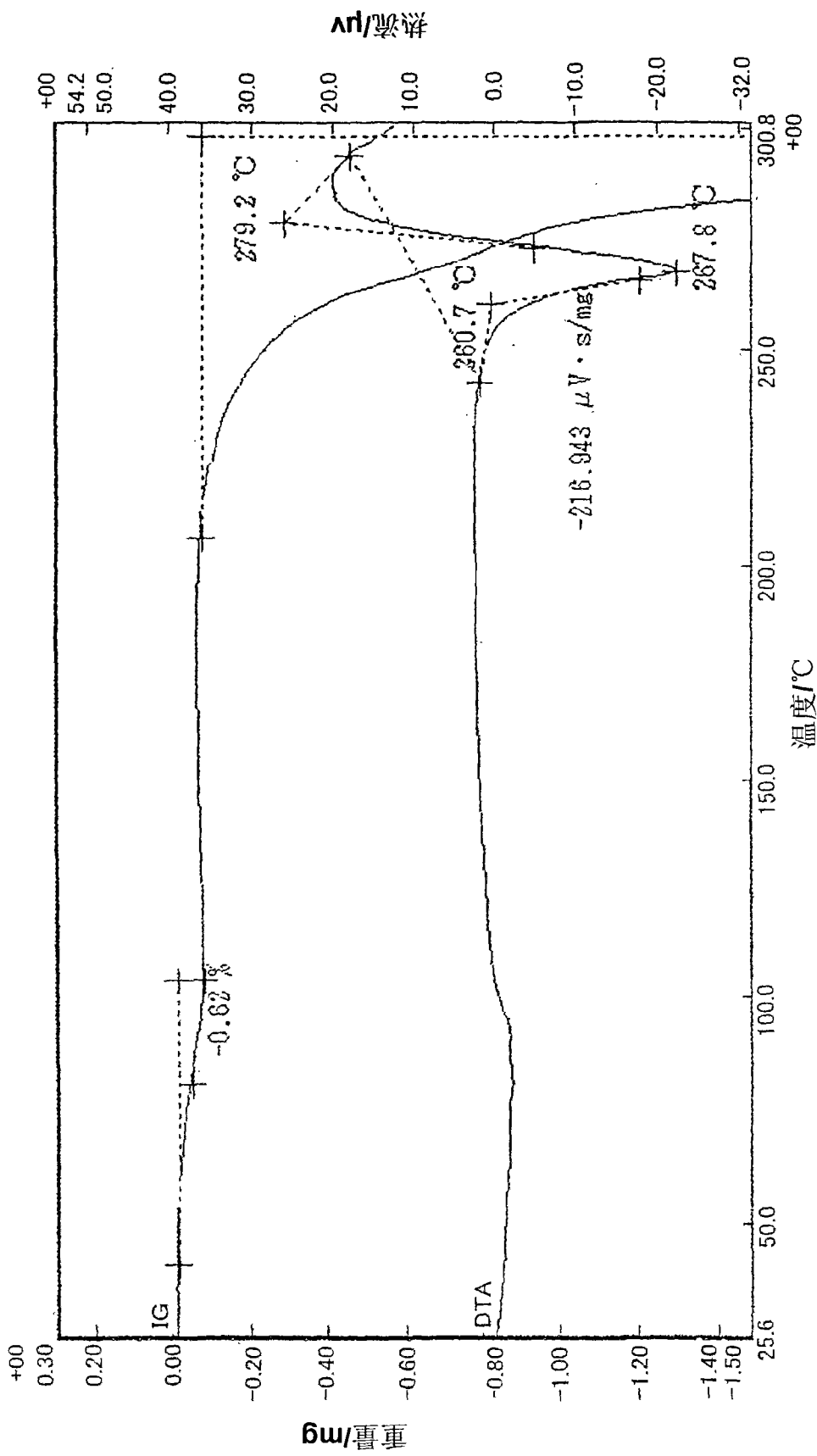


图5

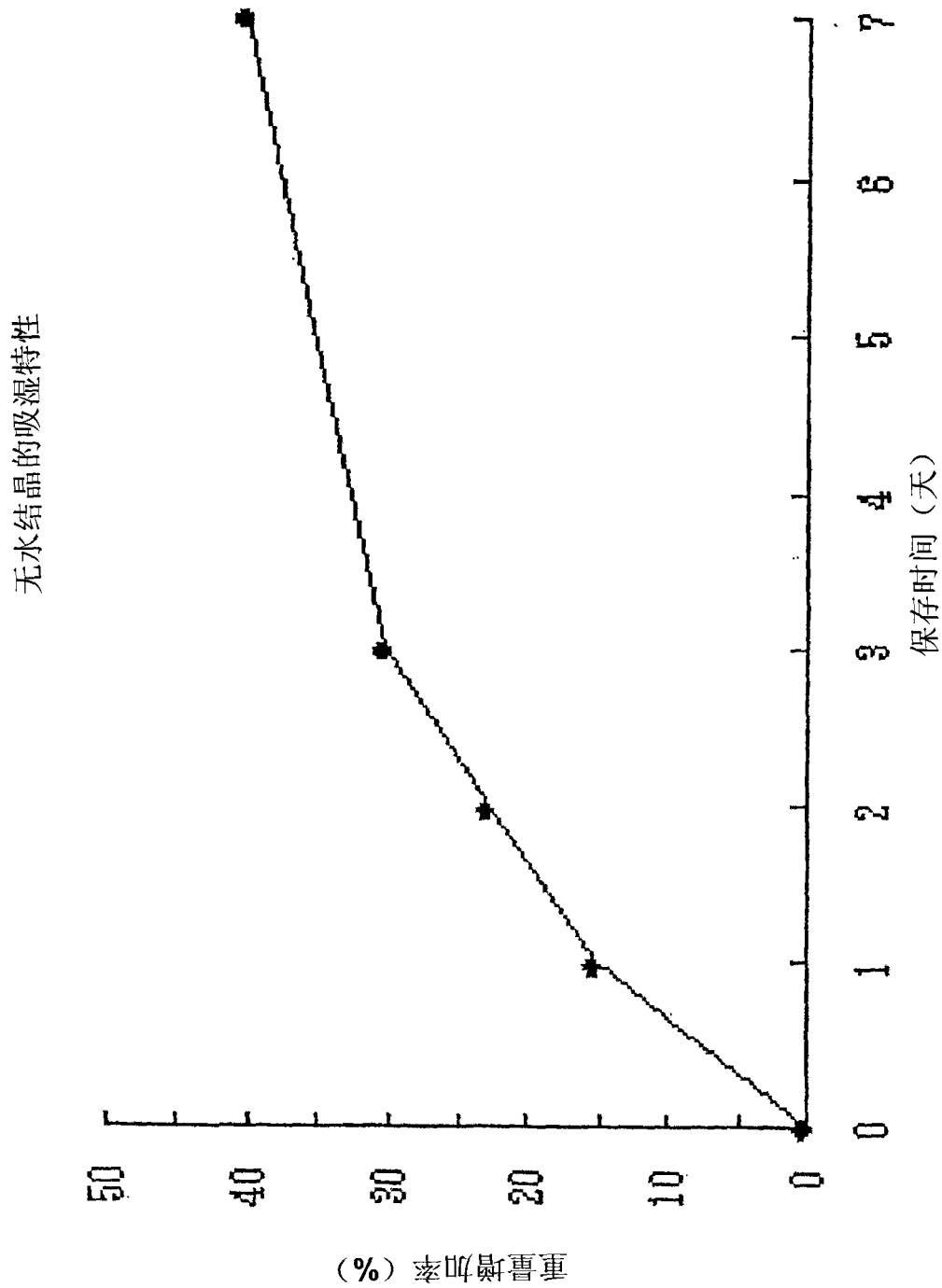


图6

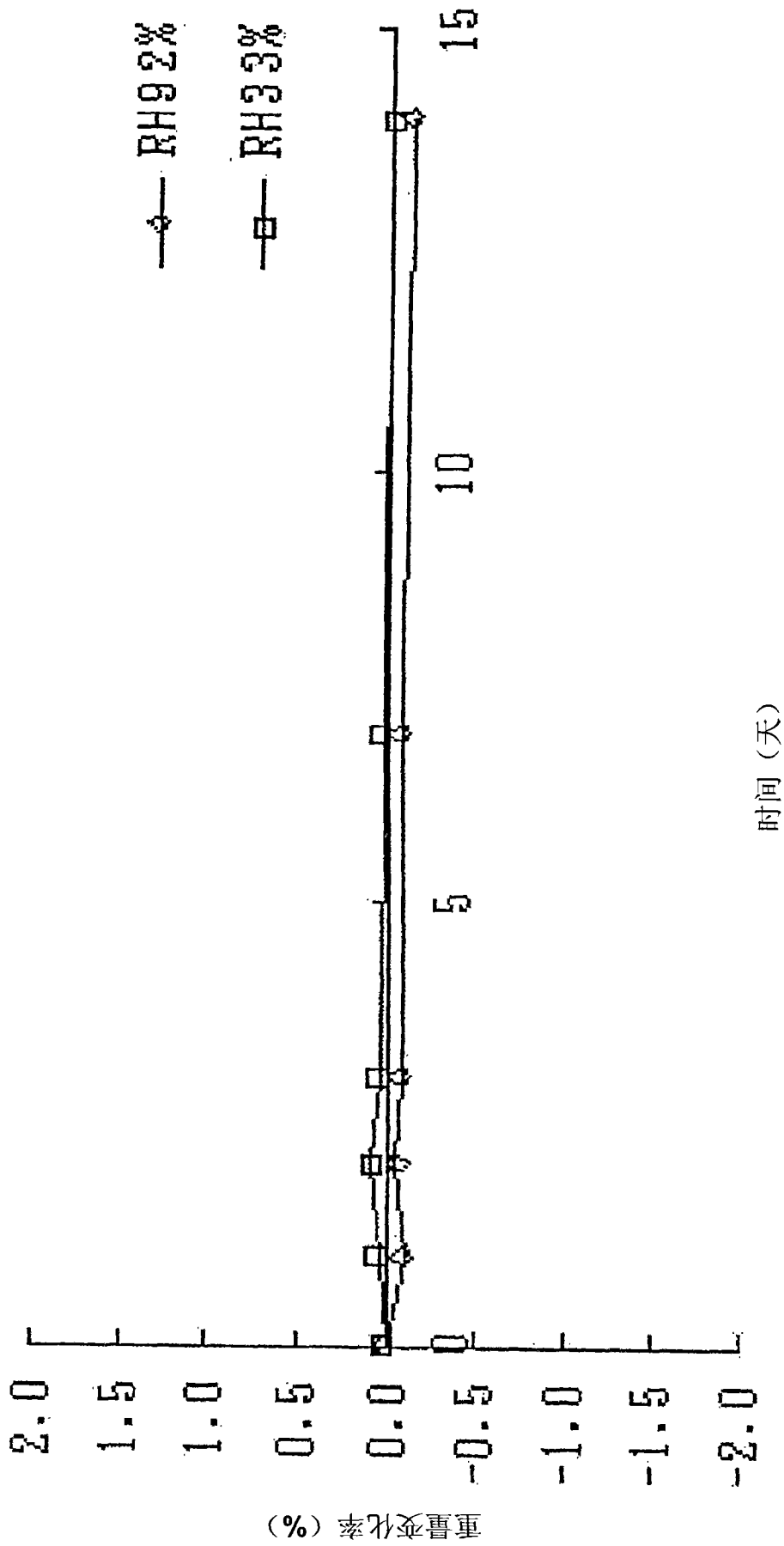


图7

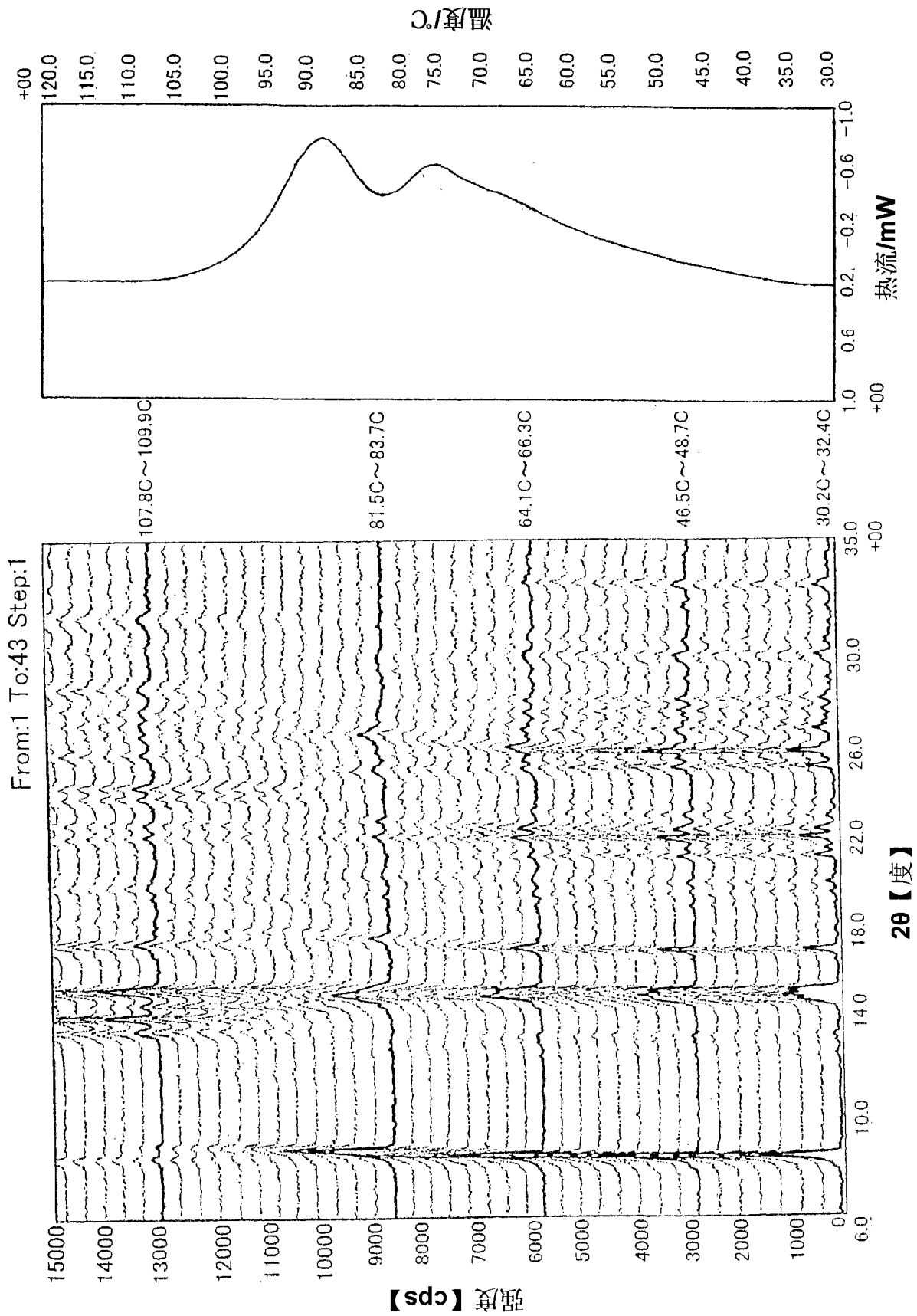


图 8