



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년04월11일
(11) 등록번호 10-1253369
(24) 등록일자 2013년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7010553
(22) 출원일자(국제) 2005년11월29일
심사청구일자 2010년10월12일
(85) 번역문제출일자 2007년05월09일
(65) 공개번호 10-2007-0084127
(43) 공개일자 2007년08월24일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2005/021844
(87) 국제공개번호 WO 2006/057397
국제공개일자 2006년06월01일
(30) 우선권주장
JP-P-2004-00344271 2004년11월29일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
WO1999020620 A1
WO1997002260 A1

(73) 특허권자
가부시키키가이샤 디. 웨스턴 세라퓨틱스 쟁큐쇼
일본 아이치켄 나고야시 나카쿠 니시키 1쵸메 18
방 11고
쿄와 가부시키키가이샤
일본국 아이치켄 나고야시 나카쿠 니시키 3쵸메
6-29
(72) 발명자
오시마 다케시
일본 사이타마켄 고우노스시 하라마무로 3880-5
히다카 히로요시
일본 아이치켄 나고야시 덴파쿠쿠 오토키키야마
607반치
(뒤편에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 정다원

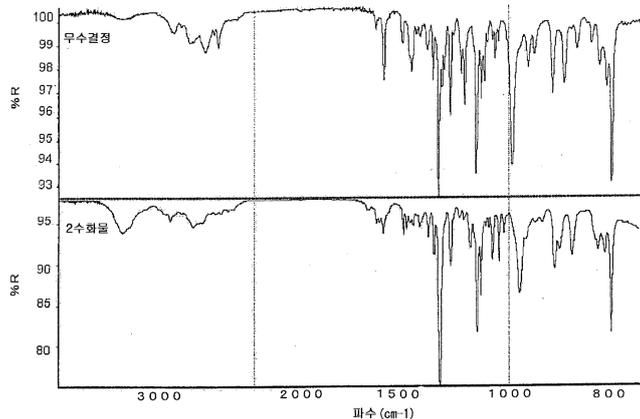
(54) 발명의 명칭 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염 산염·2수화물

(57) 요약

본 발명은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염·2수화물, 그 제조 방법 및 그것을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

본 발명 화합물은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 무수 결정에 비해 흡습성이 없고, 화학적 안정성이 우수하므로, 의약품으로서 유용하다.

대표도



(72) 발명자

시라츠치 마사미

일본 도쿄도 무사시무라야마시 잔보리 4-43-2

오노기 가즈히로

일본 사이타마켄 이루마시 오우기다이 6-2-7

오다 도시아키

일본 도쿄도 히가시무라야마시 혼쵸 2-16-12-302

특허청구의 범위

청구항 1

(S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

수분 함량이 8.80 ~ 9.40% (칼피셔법) 인 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

분말 X 선 회절 패턴에 있어서, 회절 각도 (2θ) 8.660, 15.240, 17.180, 25.100, 25.780, 26.780, 28.100, 30.060 및 33.200° 에 특징적 피크를 갖는 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

적외 흡수 스펙트럼에 있어서, 854, 974, 1146, 1323 및 3418cm^{-1} 부근에 특징적 흡수 피크를 갖는 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물.

청구항 5

(S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염을 50 ~ 100°C 의 물에 용해시키고, 이어서 친수성 유기 용매를 첨가하여, 0 ~ 30°C 로 냉각시키는 것을 특징으로 하는 제 1 항 또는 제 2 항에 기재된 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의 제조 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

물의 사용량이, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염에 대해서 1.0 ~ 2.0중량배인 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의 제조 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

물과 친수성 유기 용매의 중량 비율이 1:2 ~ 1:6 인 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의 제조 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

명세서

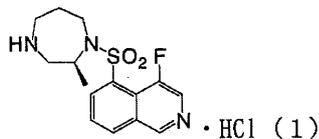
기술분야

[0001] 본 발명은, 흡습 안정성이 우수한 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염·2수화물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염은 다음 식 (1) :

[0003] [화학식 1]



[0004] 로 표시되는 화합물이며 (특허 문헌 1 참조), 수용성의 무수 결정이다. 또, 화합물 (1) 은, 뇌경색, 뇌출혈, 지주막하출혈, 뇌부종 등의 뇌혈관 장애의 예방 및 치료제, 특히 뇌졸중 등의 뇌혈관 연축(攣縮) 질환의 억제제로서 유용하다는 것이 알려져 있다 (특허 문헌 1 참조).

[0006] 종래, 화합물 (1) 의 결정체로서는 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염의 무수 결정 (이하, 간단히 「무수 결정」 이라고 한다) 이 알려져 있는 것에 지나지 않는다 (특허 문헌 1 참조). 이 무수 결정의 수분 함량 (칼피셔법) 은, 1중량% (이하, 간단히 % 로 나타낸다) 이하이다.

[0007] 그러나, 당해 무수 결정은 25℃, 92% 상대 습도 (RH) 의 조건 하에서는, 수분 함량이 시간 경과적으로 증가하고, 최종적으로는 40% 부근까지 증가한다 (도 5). 또, 당해 무수 결정을 상대 습도 50% 를 초과하는 조건 하에서 보존하면 흡습 현상이 일어나, 무수 결정의 결정 구조가 변화하고, 그것에 수반하는 체적 변화가 생긴다. 즉, 당해 무수 결정은, 흡습 현상에 의해 결정 상태가 변화한다.

[0008] 일반적으로, 주약 또는 부형제가 흡습성을 나타내는 등의 문제를 가지고 있는 경우, 중량 변화, 결정형의 변화, 또는 그들에 의한 체적 변화가 생겨, 정제의 경도 변화나 균열의 원인이 되는 것이 알려져 있다. 이러한 변화는 정제를 제조하는 것에 있어서 문제되는 현상이다. 따라서, 제제화 공정이나 제제의 보존에 있어서는, 미리 흡습성 등의 문제가 없는 화합물을 사용하는 것이 요구된다. 또, 흡습에 수반되는 결정형의 변화는 원체 자체의 안정성이나 바이오 어베일러빌리티를 저하시키는 요인으로도 될 수 있고, 특히 높은 순도가 요구되는 의약품의 원체로서는, 이러한 문제는 해결해 두지 않으면 안된다.

[0009] 화합물 (1) 의 무수 결정에 대해서도, 흡습의 문제가 수반되기 때문에, 보존에는 엄밀한 습도 관리가 필요하지만, 현실적으로는 매우 어렵고, 흡습성이 낮아 보존 안정성이 우수한 상기 의약품 원체가 요구되고 있다.

[0010] 특허 문헌 1 : 국제공개공보 제99/20620호 팜플렛

발명의 상세한 설명

[0011] 발명의 개시

[0012] 발명이 해결하고자 하는 과제

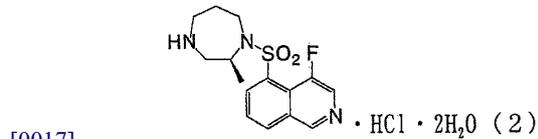
[0013] 따라서, 본 발명은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염의 무수 결정이 갖는 흡습성에 의한 의약품 원체의 중량 변화, 결정형의 변화 또는 그들에 수반하는 체적 변화 등의 화학

적 불안정성을 개선하는 것을 목적으로 한다.

[0014] 과제를 해결하기 위한 수단

[0015] 본 발명자들은, 이러한 실정을 감안하여, 예의 검토한 결과, 다음 식 (2) :

[0016] [화학식 2]



[0018] 로 표시되는 신규 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물 (이하, 간단히 「2수화물」 또는 「2수화물 결정」 이라고도 하는 경우가 있다) 은, 흡습 안정성이 양호하고, 실질적으로 비흡습성의 결정이며, 흡습에 의해 초래되는 중량 변화, 결정형의 변화 또는 그들에 수반되는 체적 변화가 생기지 않고, 또 열안정성도 양호한 것을 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

[0019] 즉, 본 발명은, 신규 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물을 제공하는 것이다.

[0020] 또 본 발명은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염을 50 ~ 100℃ 의 물에 용해시키고, 다음으로 친수성 유기 용매를 첨가하여, 0 ~ 30℃ 로 냉각시키는 것을 특징으로 하는 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0021] 또한 본 발명은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물을 제공하는 것이다.

[0022] 또한 본 발명은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물을 함유하는 의약을 제공하는 것이다.

[0023] 또한, 본 발명은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의, 의약 제조를 위한 사용을 제공하는 것이다.

[0024] 또한, 본 발명은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의 유효량을 투여하는 것을 특징으로 하는 뇌혈관 장애의 예방 및 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0025] 발명의 효과

[0026] 본 발명의 신규 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물은, 비흡습성이기 때문에, 흡습에 의해 초래되는 여러 문제를 회피할 수 있어 열에 대한 안정성도 좋다. 따라서, 본 발명의 2수화물은 보존 및 제제 제조상 매우 유용한 의약품 원체이다.

실시예

[0052] 다음으로 실시예 및 시험예를 들어 본 발명을 구체적으로 설명하는데, 본 발명은 어떠한 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0053] 실시예 1

[0054] 국제공개공보 제99/20620호 팜플렛에 기재된 방법에 따라 얻어진 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (1) 2.0g 을, 물 (3mL) 에 80℃ 의 가온하에서 용해하였다. 이어서, 가온하면서 이소프로판올 (12mL) 을 첨가하고, 균일한 것을 확인한 후, 하룻밤 실온에서 방치하여 결정화시켰다. 석출된 결정을 여과 채취한 후, 실온에서 24시간 건조시켜, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물 1.76g (80.0%) 을 얻었다.

[0055] 원소 분석치 : C₁₅H₁₈N₃O₂FS · HCl · 2H₂O 로서

[0056] 이론치 : C 45.51% ; H 5.86% ; N 10.61% ; Cl 8.96%

[0057] 실측치 : C 45.50% ; H 5.84% ; N 10.57% ; Cl 8.93%

[0058] 적외 분광 광도계에 의한 적외 흡수 스펙트럼 (Thermo Nicolet사 제조, AVATAR370 ; ATR법) 은, 854, 974, 1146, 1323 및 3418cm⁻¹ 부근에 2수화물 특유의 흡수 피크를 갖고 있었다 (도 1 하단). 표 1 에 흡수 위치 및 강도를 상세하게 나타낸다. 또한, 무수 결정의 흡수 피크를 아울러 나타낸다 (도 1 상단, 표 2).

표 1

2수화물의 적외흡수 (위치:cm⁻¹, 강도:%R)

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

[0059]

표 2

무수결정의 적외흡수 (위치:cm⁻¹, 강도 :%R)

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

[0060]

[0061]

분말 X 선 회절 (리가쿠 전기 공업사 제조 ; Miniflex ; 이하, 동일) 은, 도 2 의 패턴을 나타내고, 표 3 에 나타낸 것과 같이, 8.660, 15.240, 17.180, 25.100, 25.780, 26.780, 28.100, 30.060, 33.200 ° 로 2수화물 특유의 회절 각도 (2θ) 를 갖고 있었다. 아울러 표 3 에, X 선 회절 피크의 1/2 의 강도에 있어서의 회절선의 확대 (반치폭(Full width at half maximum; FWHM)), 결정면 간격 (d값), 회절 X 선 강도 (강도) 및 회절 X 선 상대 강도 (상대 강도) 를 나타낸다.

[0062]

또한, 무수 결정의 분말 X 선 회절 패턴을 도 3 에, 회절 각도, 반치폭, d값, 강도 및 상대 강도를 표 4 에 나타낸다.

표 3

2수 화물의 회절 각도

피크 번호	2θ	반치폭	d값	강도	상대 강도	피크 번호	2θ	반치폭	d값	강도	상대 강도
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						

[0063]

표 4

무수결정의 회절 각도

피크 번호	2θ	반치폭	d값	강도	상대 강도	피크 번호	2θ	반치폭	d값	강도	상대 강도
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						

[0064]

[0065] 또, 열분석 (리가쿠 전기 공업사 제조, XRD-DSC) 의 결과를 도 4 및 5 에 나타낸다.

[0066] 실시예 2

[0067] 이소프로판올 대신에 에탄올을 사용하는 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물 (2) 을 제조하였다.

[0068] 실시예 3

[0069] (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (1) 50.0g 을, 물 (75mL) 에 80℃ 의 가운데에서 용해하였다.

[0070] 이어서, 가운데면서 아세톤 (300mL) 을 첨가하여, 균일한 것을 확인한 후, 하룻밤 실온에서 방치하여 결정화시켰다. 석출된 결정을 여과 채취한 후, 실온에서 24시간 건조시켜, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물 (2) 45.4g (82.5%) 을 얻었다.

[0071] mp 258℃

[0072] 원소 분석치 : C₁₅H₁₈N₃O₂FS · HCl · 2H₂O 로서

[0073] 이론치 : C 45.51% ; H 5.86% ; N 10.61% ; Cl 8.96%

[0074] 실측치 : C 45.49% ; H 5.82% ; N 10.56% ; Cl 8.95%

[0075] 시험예 1 (열안정성)

[0076] 실시예 1 에서 얻어진 본 발명의 2수화물 1g 을 밀봉 용기 내에서 칭량하고, 40, 60, 80℃ 의 항온기 내에서 7 및 14일간 보존하여, 열안정성을 평가하였다. 결과를 표 5 에 나타낸다.

표 5

[0077]

보존 온도	보존 기간	잔존율 (%)
40℃	7일	100.0
	14일	99.6
60℃	7일	99.6
	14일	99.8
80℃	7일	99.8
	14일	99.8

[0078] 표 5 로부터 명백한 것과 같이, 본 발명의 2수화물은 40℃, 60℃, 80℃ 의 각각의 온도 조건에서, 2주간 보존해도 양호한 열안정성을 나타냈다.

[0079] 시험예 2 (흡습성)

[0080] 실시예 1 에서 얻어진 본 발명의 2수화물 및 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염의 무수 결정의 각각 100mg 을 칭량병에 넣고, 25℃, 33% 및 92%RH 로 유지한 용기 내에 개봉 상태로 방치하였다. 이어서, 칭량병을 시간 경과적으로 칭량하여, 중량 증가를 구함으로써, 흡습성을 평가하였다. 결과를 도 6 및 7 에 나타낸다.

[0081] 도 6 및 7 로부터 명백한 것과 같이, 무수 결정은 시간 경과와 함께 수분 함량이 0 ~ 40% 로 변화하고, 흡습 안정이 낮았다. 이에 대하여, 본 발명의 2수화물은, 수분 함량이 변화하지 않고, 양호한 흡습 안정성을 나타냈다. 또, 본 발명의 2수화물은 동일 조건 하 2주간 경과 후에도 안정적이었다.

[0082] 표 6 에 실시예 1 ~ 3 에서 얻어진 본 발명의 2수화물의 원소 분석, 수분 함량, 분말 X 선 회절 및 적외 흡수 스펙트럼의 결과를 정리하여 나타낸다.

표 6

[0083]

유기 용매	이소프로판올	에탄올	아세톤
원소 분석 (C,H,N,Cl)	실시예 1 에 기재	실시예 1 과 일치	실시예 3 에 기재
수분 함량 (%)	9.05	9.13	8.94
분말 X 선 회절	실시예 1 에 기재	실시예 1 과 일치	실시예 1 과 일치
적외 흡수 스펙트럼	실시예 1 에 기재	실시예 1 과 일치	실시예 1 과 일치

[0084] 표 6 보다, 유기 용매로서 이소프로판올 이외의 에탄올이나 아세톤을 이용한 경우에도, 원소 분석, 수분 함량, 분말 X 선 회절 및 적외 흡수 스펙트럼이 2수화물의 물성치를 나타냈다.

[0085] 실시예 4 (대량 스케일에서의 재현성)

[0086] 실시예 3 과 동일하게 하여 본 발명의 2수화물을 추가로 2로트 제조하고, 재현성을 확인하였다. 결과를 표 7 에 나타낸다.

표 7

[0087]

Lot	1 (실시예 3)	2	3
원소 분석 (C,H,N,Cl)	실시예 3 에 기재	실시예 3 과 일치	실시예 3 과 일치
수분 함량 (%)	8.87	8.89	8.90
분말 X 선 회절	실시예 1 과 일치	실시예 1 과 일치	실시예 1 과 일치
적외 흡수 스펙트럼	실시예 1 과 일치	실시예 1 과 일치	실시예 1 과 일치

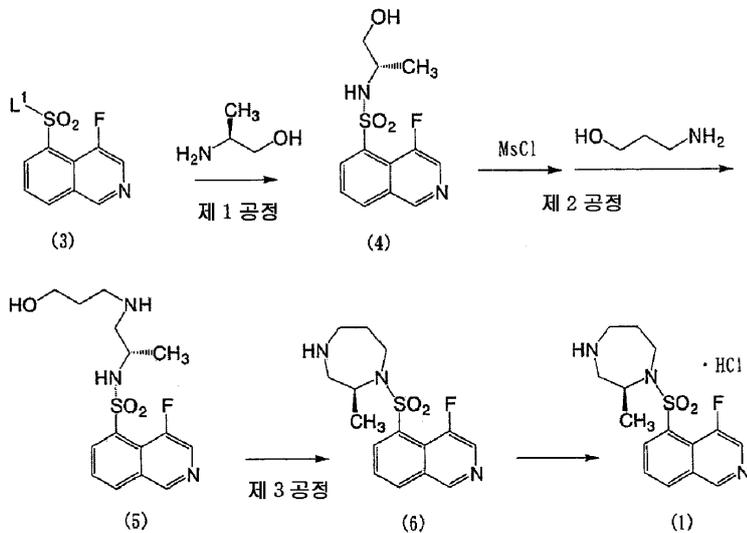
[0088] *Lot No.1 은 실시예 3 을 나타낸다.

[0089] 표 7 로부터 분명한 것과 같이, 모든 로트에서 원소 분석, 수분 함량, 분말 X 선 회절 및 적외 흡수 스펙트럼 모두 2수화물의 물성치를 나타내고, 대량 스케일 에 있어서도 재현성이 좋아 본 발명의 2수화물을 얻을 수 있었

다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1 은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (무수 결정) 의 적외 흡수 스펙트럼 (상단) 및 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의 적외 흡수 스펙트럼 (하단) 을 나타내는 도면이다.
- [0028] 도 2 는, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의 분말 X 선 회절 패턴을 나타내는 도면이다.
- [0029] 도 3 은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (무수 결정) 의 분말 X 선 회절 패턴을 나타내는 도면이다.
- [0030] 도 4 는, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의 열분석 차트를 나타내는 도면이다.
- [0031] 도 5 는, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (무수 결정) 의 열분석 차트를 나타내는 도면이다.
- [0032] 도 6 은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (무수 결정) 의 25℃, 상대 습도 92% 에서의 흡습 거동을 나타내는 시간 경과적 변화도이다.
- [0033] 도 7 은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물의 흡습 거동을 나타내는 시간 경과적 변화도이다.
- [0034] 도 8 은, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물을 승온시키면서 수분량을 변화시켰을 때의 시간 경과적 변화를 측정한, 분말 X 선 회절 패턴도 및 열분석도이다.
- [0035] 발명을 실시하기 위한 최선의 형태
- [0036] 본 발명의 신규 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물 (2) 은 이하의 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0037] 우선, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (1) 은, 하기 식에서 나타나는 것과 같이 특허 문헌 1 기재의 방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0038] [화학식 3]



[식중, L¹은 이탈기를 나타낸다.]

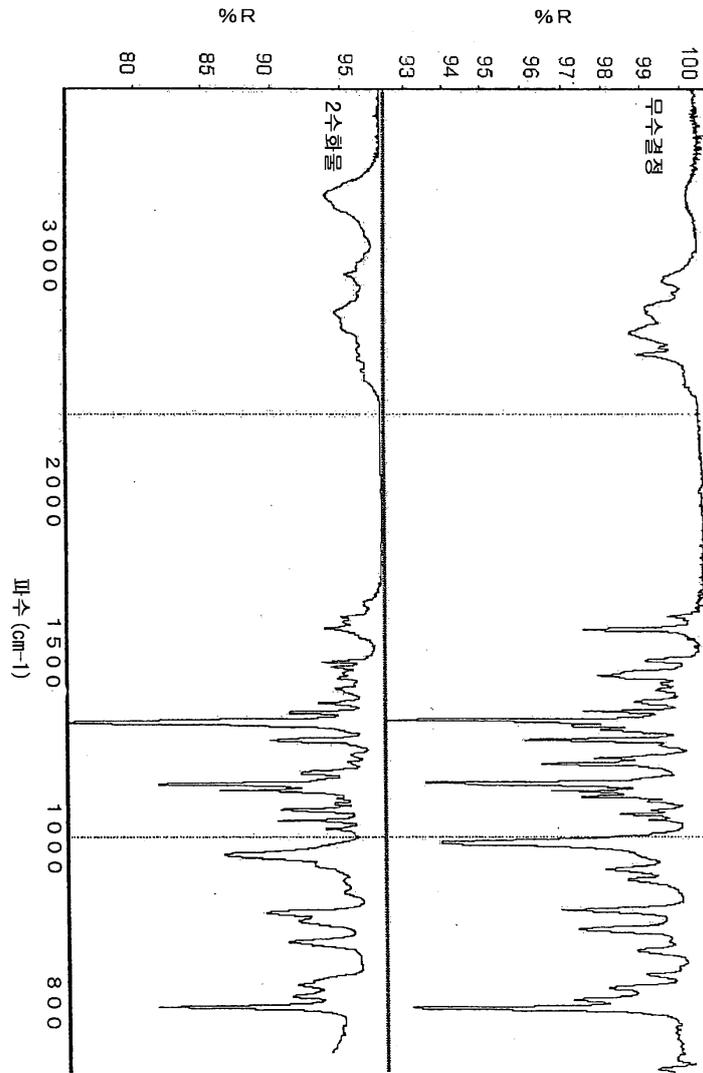
- [0039]
- [0040] 즉, (S)-(+)-2-아미노프로판올과 화합물 (3) 으로 표시되는 술포산 유도체를 트리에틸아민 존재하, 염화 메틸렌 중에서 반응시킴으로써 화합물 (4) 를 합성하고 (제 1 공정), 다음으로 화합물 (4) 를 트리에틸아민 존재 하, 염화 메틸렌 중에서 메탄술포닐클로라이드와 반응시켜 수산기를 메실화하고, 다음으로 3-아미노프로판올과 반응

시켜 화합물 (5) 를 합성하여 (제 2 공정), 추가로 화합물 (5) 를 테트라히드로푸란 중에서 트리페닐포스핀과 아조디카르복실산 디소프로필을 이용한 광연(光延) 반응을 이용하여 폐환시킴으로써, 화합물 (6) 을 합성하고 (제 3 공정), 얻어진 화합물 (6) 을 에탄올 중, 1N-염화 수소 에테르 용액에서 염산염으로 함으로써 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (1) 을 제조할 수 있다.

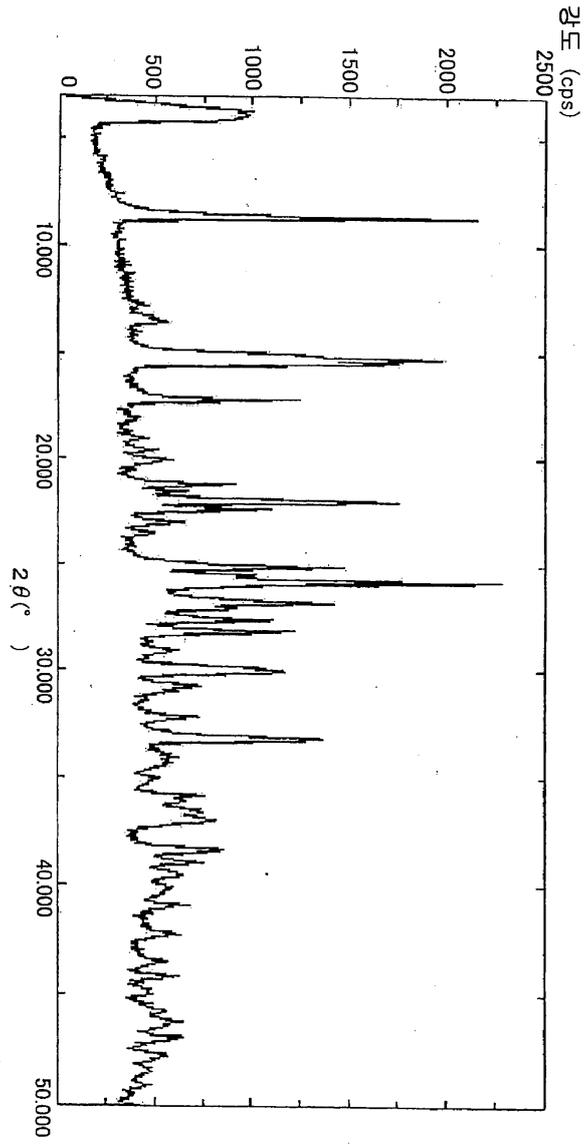
- [0041] 상기 방법으로 제조된 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (1) 을 50℃ ~ 100℃, 바람직하게는 80℃ 의 물에 용해시켜, 다음으로 이 온도를 유지하면서 친수성 유기 용매를 첨가 하여, 0 ~ 30℃ 로 냉각시킴으로써 석출한 결정을, 0 ~ 30℃ 에서 20 ~ 30시간 건조시킴으로써, 본 발명의 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2수화물 (2) 을 결정으로서 얻을 수 있다.
- [0042] 물의 양은 (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 (1) 에 대해서 1.0 ~ 2.0배 중량, 바람직하게는 1.3 ~ 1.7배 중량을 이용하면 된다. 또, 친수성 유기 용매의 양은 첨가한 물에 대해서 2 ~ 6배량, 바람직하게는 4배량을 이용하면 된다.
- [0043] 친수성 유기 용매로서는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 등의 알코올류, 아세톤, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술포사이드, 디에틸렌글리콜디메틸에테르 등을 들 수 있고, 특히 에탄올, 이소프로판올, 아세톤이 바람직하다. 냉각 온도 및 건조 온도는 모두 0 ~ 30℃, 바람직하게는 실온 정도가 좋고, 건조 시간은 20 ~ 30시간, 바람직하게는 24시간 정도가 좋다.
- [0044] 이와 같이 하여 얻어지는 본 발명의 2수화물은, 8.80 ~ 9.40% 의 수분을 함유 (칼피셔법) 하는 것이며, 바람직하게는 8.87 ~ 9.13% 의 수분을 함유 (칼피셔법) 하는 것이다 (표 4 및 5). 또, 도 7 에 나타내는 바와 같이, 25℃, 상대 습도 92%RH 의 조건 하, 14일간의 시간 경과적 변화에 있어서, 본 발명의 2수화물은 수분 함량에 변화가 없는 안정적인 것임이 판명되었다. 또한, 본 발명의 2수화물은 80℃, 2주간이라는 가혹한 조건 하에서 보존하여도 분해 등의 문제는 생기지 않아 열안정성도 높은 것이 판명되었다 (표 6).
- [0045] 한편, (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술포닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염의 무수 결정은, 동조건 하에서 시간 경과적으로 수분 함량이 증가되어, 7일 후에는 40% 라는 높은 수분 함량을 나타냈다 (도 6).
- [0046] 본 발명의 2수화물은, 뇌경색, 뇌출혈, 지주막하출혈, 뇌부종 등의 뇌혈관 장애에 기초한 질환의 예방 또는 치료제의 유효 성분으로서 유용하다. 본 발명의 2수화물의 투여 형태는 특별히 한정되지 않아, 경구 투여 또는 비경구 투여 (근육내, 피하, 정맥내, 좌약, 점안약 등) 중 어느 것이어도 좋다.
- [0047] 경구용 제제를 조제하는 경우, 부형제, 또한 필요에 따라, 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미 교취제(矯味矯臭劑) 등의 약학적으로 허용되는 담체를 첨가한 후, 통상적인 방법에 의해, 정제, 피복 정제, 과립제, 캡슐제, 용액제, 시럽제, 엘릭시르제, 유성 또는 수용성의 현탁액제 등으로 할 수 있다.
- [0048] 부형제로서는, 예를 들어, 유당, 옥수수 전분, 백설탕, 포도당, 소르비트, 결정 셀룰로오스 등을 들 수 있다. 결합제로서는, 예를 들어, 폴리비닐알코올, 폴리비닐에테르, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 아라비아고무, 트라간트, 젤라틴, 셀락, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 전분, 폴리비닐피롤리돈 등을 들 수 있다.
- [0049] 붕괴제로서는, 예를 들어, 전분, 한천, 젤라틴말, 결정 셀룰로오스, 탄산 칼슘, 탄산 수소 나트륨, 시트르산 칼슘, 텍스트란, 펙틴 등을 들 수 있다. 활택제로서는, 예를 들어, 스테아르산 나트륨, 톨크, 폴리에틸렌글리콜, 실리카, 경화 식물유 등을 들 수 있다. 착색제로서는, 의약품에 첨가하는 것이 허용되어 있는 것을 사용할 수 있다. 교미 교취제로서는, 코코아말, 박하뇌, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피말 등을 사용할 수 있다. 이들 정제는, 과립제로는, 당의, 젤라틴의, 그 밖의 필요에 따라 적절하게 코팅해도 된다.
- [0050] 주사제나 점안약을 조제하는 경우, 필요에 따라, pH 조정제, 완충제, 안정화제, 보존제 등을 첨가하고, 통상적인 방법에 의해 피하, 근육내, 정맥내 주사제로 한다. 주사제나 점안약은, 용액을 용기에 수납 후, 동결 건조 등에 의해 고형 제제로 하고, 용시 조제의 제제라고 해도 된다. 또, 1투여량을 용기에 수납해도 되고, 또 다투여량을 동일한 용기에 수납해도 된다.
- [0051] 본 발명의 2수화물의 투여량은, 인간의 경우, 성인 1일당 통상 0.01 ~ 1 000mg, 바람직하게는 0.1 ~ 100mg 의 범위 내에서, 1일량을 1일 1회 또는 2 ~ 4회로 나누어 투여할 수 있다.

도면

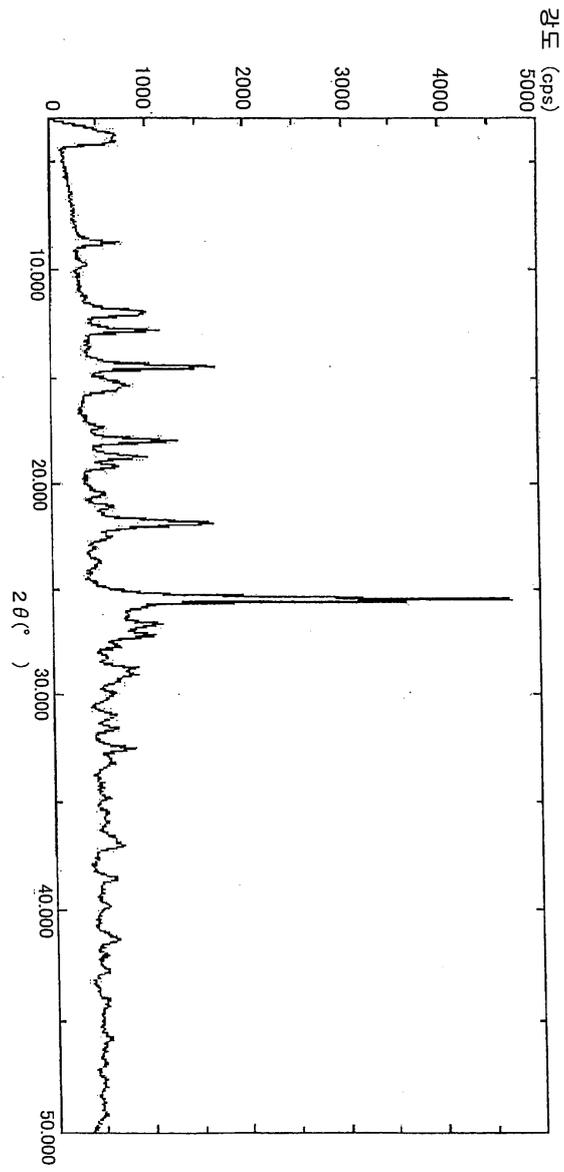
도면1



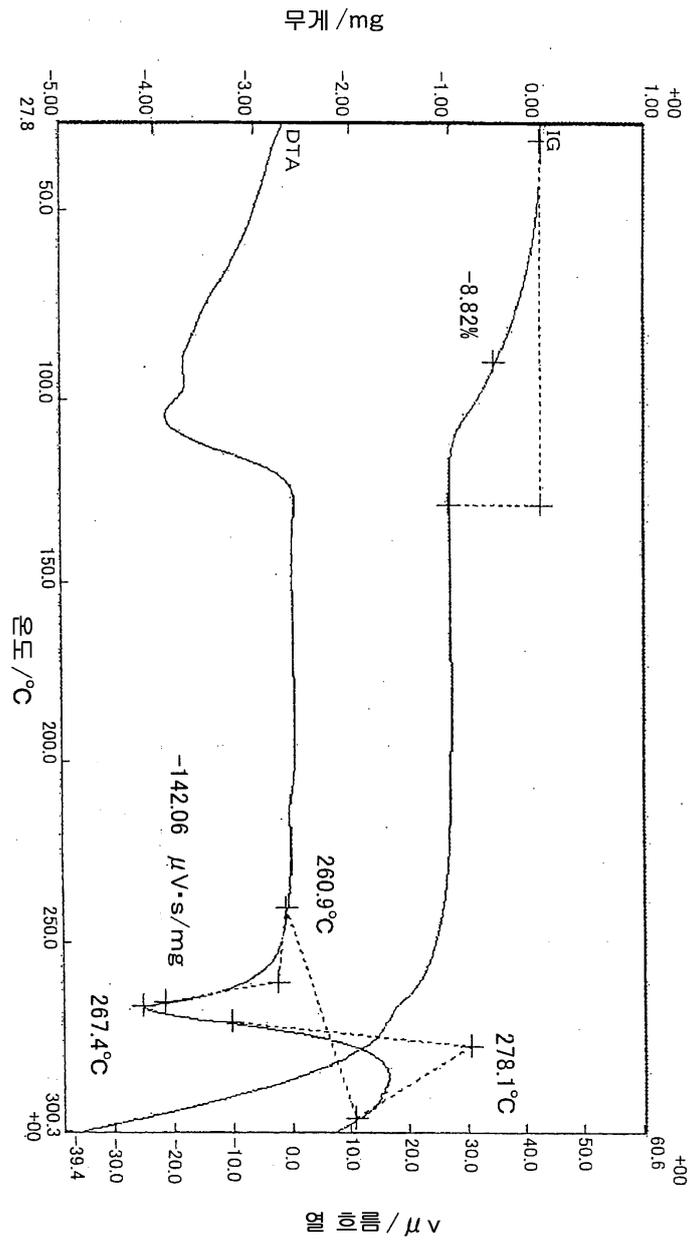
도면2



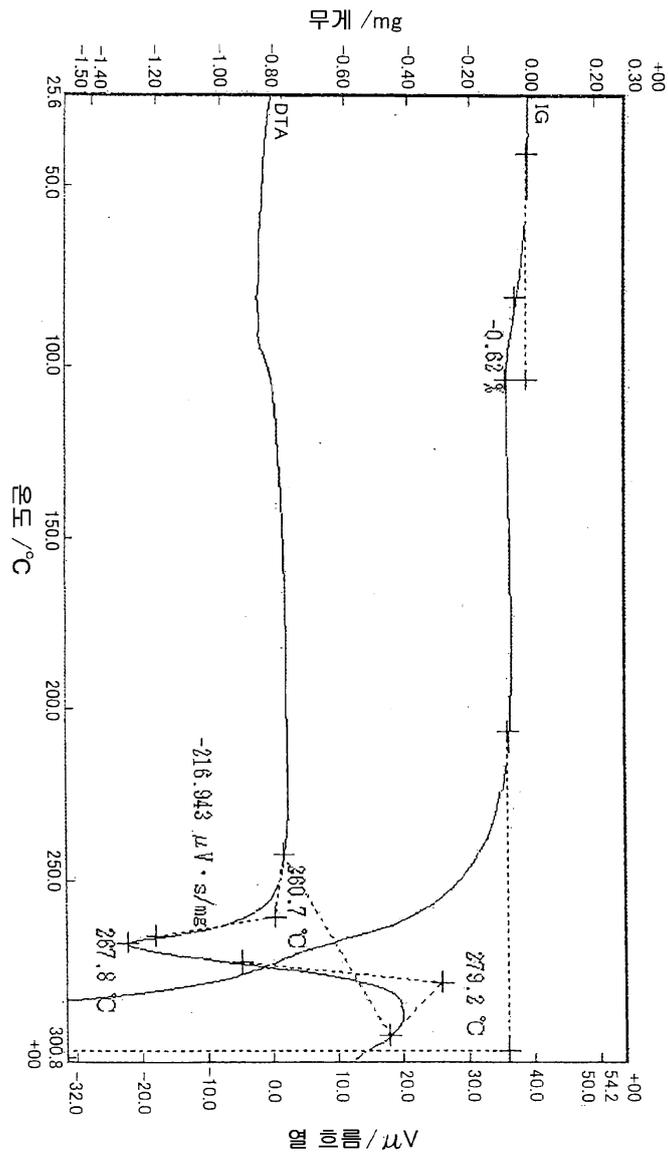
도면3



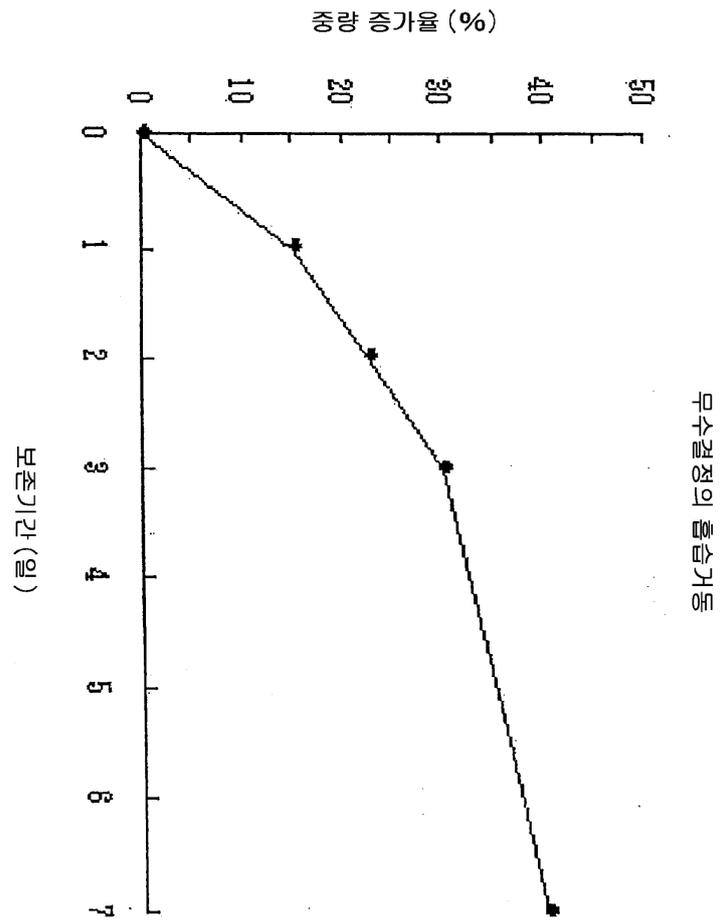
도면4



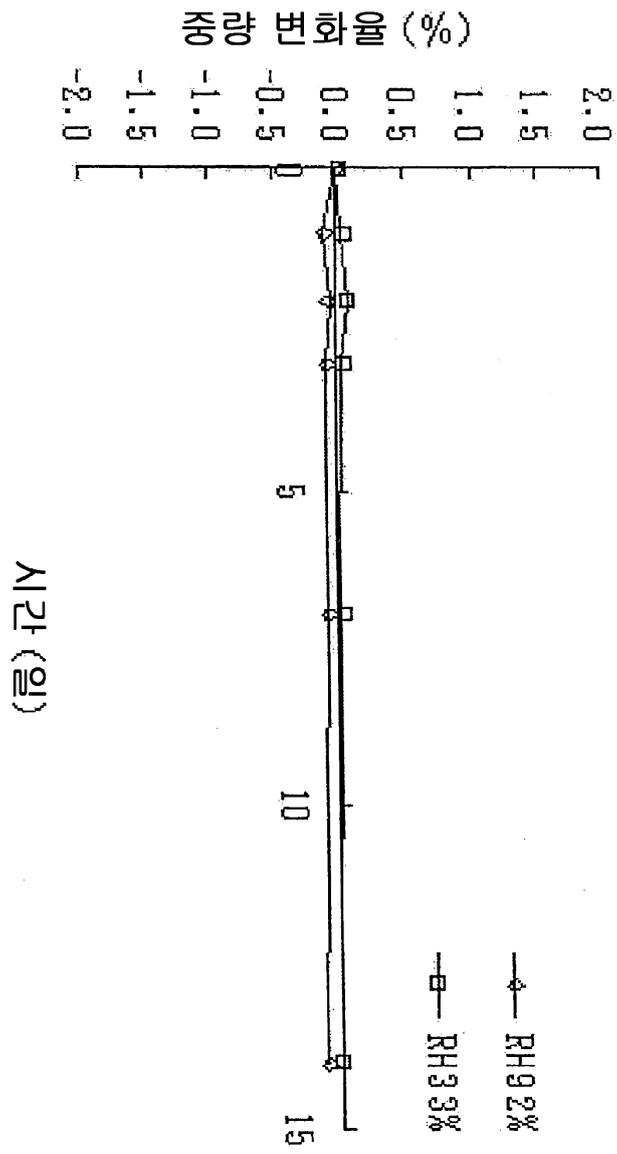
도면5



도면6



도면7



도면8

