



(12) PATENT

(19) NO

(11) 339021

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.  
C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01)

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20072382	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.11.29 PCT/JP2005/21844
(22)	Inng.dag	2007.05.09	(85)	Videreføringsdag	2007.05.09
(24)	Løpedag	2005.11.29	(30)	Prioritet	2004.11.29, JP, 2004-344271
(41)	Alm.tilgj	2007.08.23			
(45)	Meddelt	2016.11.07			
(73)	Innehaver	Kowa Co Ltd, 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, JP-460-8625 NAGOYA-SHI, AICHI, Japan D.Western Therapeutics Institute, Inc, 1-18-11, Nishiki, Naka-ku, JP-460-0003 NAKA-KU,NAGOYA-SHI, AICHI, Japan			
(72)	Oppfinner	Toshiaki Oda, 2-16-12-302, Honcho 2-chome, JP-189-0014 HIGASHIMURAYAMA-SHI, TOKYO, Japan Takeshi Ohshima, 3880-5, Haramamuro, JP-365-0043 KOUNOSU-SHI, SAITAMA, Japan Hiroyoshi Hidaka, 607, Otokikiyama, Tenpaku-ku, JP-468-0063 NAGOYA-SHI, AICHI, Japan Masami Shiratsuchi, 4-43-2, Zanbori, JP-208-0034 MUSASHIMURAYAMA-SHI, TOKYO, Japan Kazuhiro Onogi, 6-2-7, Ougidai, JP-358-0023 IRUMA-SHI, SAITAMA, Japan			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	<b>(S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat samt fremgangsmåtefor fremstilling av samme</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9920620 A WO 9702260 A1 JP H0912573 A			
(57)	Sammendrag				

---

Foreliggende oppfinnelse angår (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat, en fremgangsmåte for fremstilling av dihydratet og et medikament inneholdende dihydratet. Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse har mindre hygroskopisitet sammenlignet med vannfrie krystaller (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid og således utviser utmerket kjemisk stabilitet.

## Teknisk område

[0001]

Foreliggende oppfinnelse angår (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat, som har utmerket hygroskopisk stabilitet.

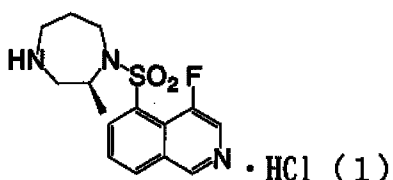
5 Kjent teknikk

[0002]

(S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid er en forbindelse representert ved formel (1):

[0003]

10 [F1]



[0004]

(se Patentdokument 1) og tar form av vannfrie krystaller som er vannoppløselige. Forbindelsen (1) er kjent for å være et nyttig medikament for forebygging og

15 behandling av cerebrovaskulære lidelser så som cerebralt infarkt, hjerneblødning, subaraknoidal blødning og cerebral ødem, spesielt for inhibering av cerebrovasospasmebeslektede sykdommer så som cerebralt slag (se Patentdokument 1).

[0005]

Konvensjonelt er bare vannfrie (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid krystaller (nedenfor refereres til enkelt som "vannfrie krystaller") kjente for å være krystallformen av forbindelse (1) (se

5 Patentdokument 1). De vannfrie krystallene har et vanninnhold, som bestemt ved Karl Fischers metode, på 1 vektprosent (nedenfor enkelt vist til som "%") eller mindre.

[0006]

Vanninnholdet i de vannfrie krystallene øker imidlertid med forløpt tid ved 25 °C

10 og en relativ fuktighet (RH) på 92 %, og når til slutt ca 40 % (figur 5). Når de vannfrie krystallene ble lagret ved fuktige betingelser (relativ fuktighet høyere enn 50 %), forandrer den vannfrie krystallstrukturen seg grunnet et hygroskopisk fenomen, samtidig med en forandring i krystallvolumet. Med andre ord gjennomgår de vannfrie krystallene forandring i krystallstruktur via et

15 hygroskopisk fenomen.

[0007]

Det er generelt kjent at når en hovedmedikamentkomponent eller et tilsetningsmiddel har problematisk hygroskopisitet eller har andre problemer, forekommer en forandring i vekten og i krystallformen til forbindelsen, hvilket

20 resulterer i forandring i volum, som igjen eventuelt forårsaker endringer i hardhet og gir sprekker i tablett. Et slikt fenomen er ugunstig ved fremstilling av tablett. Således, med hensyn til medikamentfremstilling og lagring av medikamenter, anvendes forbindelser som er frie fra problemer i hygroskopisitet og andre egenskaper. I tillegg kan forandring i krystallform forårsaket av

vannabsorpsjon svekke stabiliteten og biotilgjengeligheten av forbindelsen.

Ettersom det er en forbindelse som trenger å ha meget høy renhet for å kunne hensiktsmessig anvendes som et grunnmateriale i et medikament, må problemet ovenfor løses.

5 [0008]

Siden de vannfrie krystallene av forbindelse (1) har en ulempe i problematisk hygroskopisitet, må anhydratet være lagret under streng fuktighetskontroll. Slik streng kontroll er imidlertid vanskelig å utføre i en faktisk situasjon. Således er det en etterspørsel etter en forbindelse som skal anvendes som grunnmateriale

10 for en medisin som beskrevet ovenfor som har lav hygroskopisitet og høy lagringsstabilitet.

Patentdokument 1: Internasjonal publikasjon WO 99/20620

Beskrivelse av oppfinnelsen

Problemer som løses ved oppfinnelsen

15 [0009]

Derfor er et formål med foreliggende oppfinnelse å forbedre kjemisk ustabilitet i

vannfrie krystaller av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-

homopiperazinhydroklorid, der den kjemiske ustabiliteten omfatter forandring i

vekt og krystallformen av en forbindelse som er et grunnmateriale for en medisin,

20 forårsaket av hygroskopisitet i de vannfrie krystallene så vel som samtidig forandring i volumet.

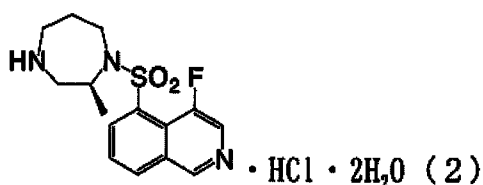
Måter å løse problemene

[0010]

Under slike omstendigheter har foreliggende oppfinnere utført omfattende undersøkelser og har funnet at (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-  
 5 1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat (som nedenfor vises til enkelt som "dihydrat" eller "dihydratkrytaller"), som er en ny forbindelse representert ved formel (2):

[0011]

[F2]



10

[0012]

utviser utmerket hygroskopisk stabilitet; tar form av tilnærmet ikke-hygroskopiske  
 krystaller, hvorved forandring i vekt og i krystallform fremkalt ved absorpsjon av  
 fuktighet, så vel som det ledsagende forandring i volum, forhindres; samt utviser  
 15 høy termisk stabilitet. Foreliggende oppfinnelse utføres basert på dette funnet.

Følgelig tilveiebringer foreliggende oppfinnelse (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat, som er en ny forbindelse.

[0013]

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en metode for å fremstille (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat, omfattende oppløsning av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-  
5 homopiperazinhydroklorid i vann ved 50 til 100°C, deretter, tilsetning av et hydrofilt organisk løsemiddel til løsningen og avkjøling blandingen til 0 til 30 °C.

[0014]

Også beskrevet er et medikament omfattende (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat og en farmasøytisk  
10 akseptabel bærer.

[0015]

Også beskrevet er en medisin omfattende (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat.

[0016]

15 Også beskrevet er anvendelse av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat for fremstilling av en medisin.

[0017]

Også beskrevet er en fremgangsmåte for forhindring eller behandling av cerebrovaskulære lidelser omfattende administrering, til et individ med behov for  
20 dette, av en effektiv mengde (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat.

## Effekter ifølge oppfinnelsen

[0018]

(S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat, som er en ny forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse, er ikke-hygroskopisk. Derfor kan problemer som stammer fra fuktighetsabsorpsjon unngås. I tillegg har dihydratet utmerket termisk stabilitet. Derfor er dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse en svært nyttig forbindelse som et grunnmateriale for en medisin med tanke på lagring og medikamentfremstilling.

## 10 Kort Beskrivelse av tegningene

[0019]

Figur 1 er et diagram som viser et infrarødt absorpsjonsspektrum av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid (vannfrie krystaller) (øverst) og det til (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat (nederst).

Figur 2 er et diagram som viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat.

Figur 3 er et diagram som viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid (vannfrie krystaller).

Figur 4 er en kurve som viser termiske analyser av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat.

Figur 5 er en kurve som viser termiske analyser av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazin hydroklorid (vannfrie krystaller).

Figur 6 er en kurve som viser hygroskopisk adferd (tidsavhengig forandring) av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid (vannfrie krystaller) ved 25 °C og en relativ fuktighet på 92 %.

Figur 7 er en kurve som viser hygroskopisk adferd (tidsavhengig forandring) av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat.

Figur 8 viser tidsavhengig forandring i røntgenpulverdiffraksjonsmønster av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat ved temperaturøkning for endring av vanninnhold og en termisk analysekurve av hydratet.

Beste fremgangsmåter for å utføre oppfinnelsen

[0020]

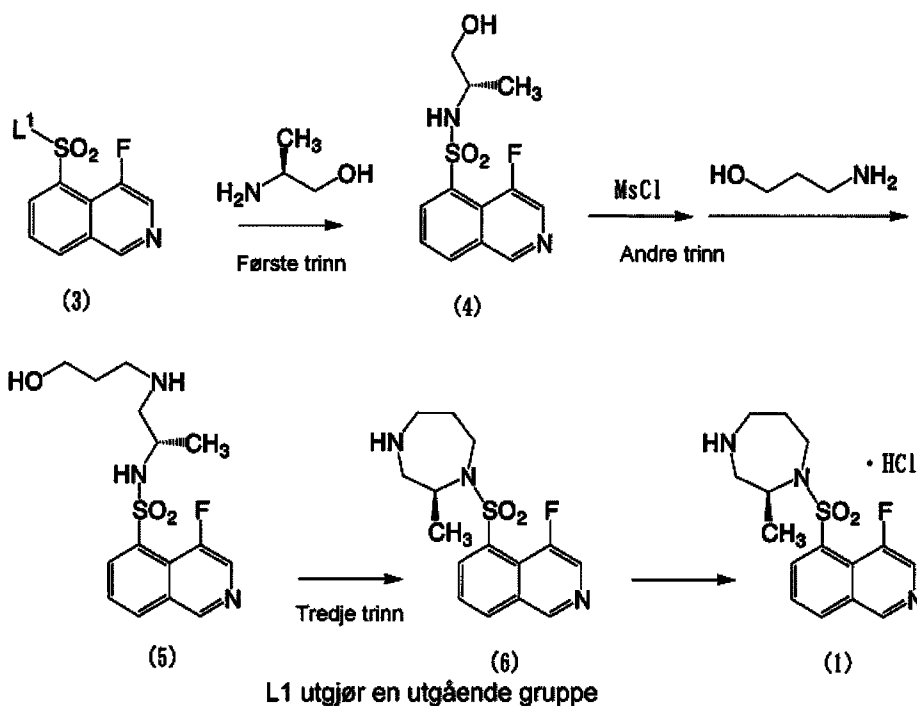
(S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat (2) ifølge foreliggende oppfinnelse, som er en ny forbindelse, kan fremstilles ved følgende fremgangsmåte.

Først kan (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid (1) fremstilles ved en fremgangsmåte som er beskrevet i Patentdokument 1, der et reaksjonsskjema for denne er vist nedenfor.



[0021]

[F3]



[0022]

- 5 Mer spesifikt blir (S)-(+)-2-aminopropanol omsatt med et sulfonsyrederivat representert ved forbindelse (3) i metylenklorid i nærvær av trietylamin, for derved å syntetisere forbindelse (4) (først trinn). Deretter blir forbindelsen (4) omsatt med metansulfonylklorid i metylenklorid i nærvær av trietylamin, for å omdanne hydroksylgruppen til en mesylgruppe, etterfulgt av omsetning med
- 10 3-aminopropanol, for derved å syntetisere forbindelse (5) (andre trinn). Forbindelsen (5) gjennomgår ringlukning i tetrahydrofuran gjennom Mitsunobu-reaksjonen ved anvendelse av trifenyfosfin og diisopropylazodikarboksyilat, for derved å syntetisere forbindelse (6) (tredje trinn). Forbindelsen som oppnås på denne måten (6) blir omdannet til det tilsvarende hydrokloridet i etanol ved

anvendelse av en 1N-hydrogenklorideterløsning, for derved å fremstille (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid (1).

[0023]

(S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid (1)  
5 fremstilt ved prosedyren ovenfor blir oppløst i vann ved 50 til 100 °C, fortrinnsvis ved 80 °C. Mens løsningen blir holdt ved den temperaturen, blir et hydrofilt organisk løsemiddel satt til løsningen. Den resulterende blandingen blir avkjølt til 0 til 30 °C, hvorved krystaller utfelles. Krystallene blir tørket ved 0 til 30 °C i 20 til 30 timer, for å gi (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-  
10 homopiperazinhydrokloriddihydrat (2) ifølge foreliggende oppfinnelse i form av krystaller.

[0024]

Fortrinnsvis anvendes vann i en mengde som er 1,0 til 2,0 ganger etter vekt, mer foretrukket 1,3 til 1,7 ganger, mengden av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-  
15 yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid (1). Mengden av det hydrofile organiske løsemiddelet er 2 til 6 ganger mengden av tilsatt vann, fortrinnsvis 4 ganger.

[0025]

Eksempler på det hydrofile organiske løsningsmiddelet omfatter alkoholer så  
20 som metanol, etanol, n-propanol, isopropanol og n-butanol; aceton;  
N,N-dimetylformamid; dimetylsulfoksid; og dietylenglykoldimetyleter. Blant disse er etanol, isopropanol og aceton spesielt foretrukket. Avkjølingstemperaturen og tørketemperaturen er 0 til 30 °C, fortrinnsvis ca romtemperatur. Tørketiden er 20 til 30 timer, fortrinnsvis ca 24 timer.

[0026]

Dihydratet som er fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse har et vanninnhold på 8,80 til 9,40 % som bestemt ved Karl Fischers metode, fortrinnsvis 8,87 til 9,13 % som bestemt ved Karl Fischers metode (tabeller 6 og 7). Som vist i figur 5 7, er vanninnholdet til dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse funnet å være konstant ved 25 °C og en relativ fuktighet på 92 % RH i 14 dager. Videre nedbrytes ikke dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse eller gjennomgår uønsket reaksjon selv når dihydratet blir lagret under strenge betingelser (dvs. ved 80 °C i to uker). Således er dihydratet funnet å ha høy termisk stabilitet 10 (tabell 5).

I motsetning øker vanninnholdet av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloridanhydrat med forløpt tid under samme betingelser. Syv dager etter hadde vanninnholdet økt til 40 % (figur 6).

[0027]

15 Dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse er en nyttig aktiv bestanddel til stede i et medikament for forhindring eller behandling av sykdommer som stammer fra en cerebrovaskulær lidelse så som cerebralt infarkt, hjerneblødning, subaraknoidalblødning og cerebral ødem. Ingen spesiell begrensning er pålagt administreringsbanen til dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse og enten oral 20 administrering eller parenteral administrering (f.eks. intramuskulær, subkutan, intravenøs, stikkpiller, øyedråper) kan anvendes.

[0028]

I tilfellet hvor en peroral formulering blir fremstilt kan et tilsetningsmiddel og, etter behov, en farmasøytisk akseptabel bærer så som et bindemiddel, et

desintegreringsmiddel, et glattemiddel, et fargestoff eller et søtnings/smaksstoff satt til dihydratet. Blandingen kan formes til tabletter, belagte tabletter, granuler, kapsler, en løsning, sirup, eliksir eller olje- eller vannopløselig suspensjon ved en vanlig metode.

- 5 Eksempler på tilsetningsmiddelet omfatter laktose, maisstivelse, hvitt sukker, glukose, sorbitol og krystallinsk cellulose. Eksempler på bindemiddelet omfatter polyvinylalkohol, polyvinyleter, etylcellulose, metylcellulose, gummi arabicum, tragant gummi, gelatin, skjellakk, hydroksypropyl cellulose, hydroksypropylstivelse og polyvinylpyrrolidon.

10 [0029]

Eksempler på desintegreringsmiddelet omfatter stivelse, agar, gelatinpulver, krystallinsk cellulose, kalsiumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kalsiumcitrat, dekstran og pektin. Eksempler på glattemiddelet omfatter natriumstearat, talk, polyetylglykol, silika og herdet vegetabilsk olje. Fargestoff som er godkjent for  
15 bruke i medikamenter kan anvendes som fargestoffet. Eksempler på søtnings/smaksstoff som kan anvendes omfatter kakaopulver, mentol, aromatisk syre, peppermynteolje, borneol og kanelpulver. Disse tablettene og granulene kan hensiktsmessig være belagt med sukker, gelatin eller andre materialer, etter behov.

20 [0030]

Når injeksjoner og øyedråper fremstilles, blir et additiv så som en pH-regulator, en buffer, en stabilisator eller et konserveringsmiddel satt til dihydratet etter behov. Blandingen fremstilles i subkutane injeksjoner, intramuskulære injeksjoner eller intravenøse injeksjoner ved en vanlig metode. I en alternativ utførelsesform

lades en medikamentløsning, så som et injeksjons- eller øyedråpepreparat inn i en beholder og, ved lyofilisering eller en lignende teknikk, lages som et fast preparat, som rekonstitueres ved anvendelse. Én dose kan være plassert i en enkel beholder. Alternativt kan en rekke doser være plassert i en enkel beholder.

5 [0031]

Dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse administreres vanligvis til et voksent menneske i en daglig dose på 0,01 til 1000 mg, fortrinnsvis 0,1 til 100 mg. Den daglige dosen kan administreres én gang per dag eller 2 til 4 delte ganger per dag.

10 Eksempler

[0032]

Foreliggende oppfinnelse vil heretter beskrives mer detaljert ved eksempler og testeksempler, som ikke bør anses å begrense oppfinnelsen dertil.

[0033]

15 Eksempel 1

(S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid (1) (2,0 g), fremstilt ved metoden beskrevet i skrevet til internasjonal publikasjon WO 99/20620, ble oppløst i vann (3 ml) under oppvarmning ved 80 °C. Deretter ble isopropanol (12 ml) satt til løsningen under oppvarmning. Etter bekreftelse på at  
20 blandingen var homogen, fikk blandingen stå natten over ved romtemperatur for krystallisering. De således utfelte krystallene ble oppsamlet ved filtrering, etterfulgt av tørking ved romtemperatur i 24 timer, for derved å gi 1,76 g (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat

(80,0 %).

[0034]

Elementanalyse: som  $C_{15}H_{18}N_3O_2FS \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Beregnet: C 45,51 %; H 5,86 %; N 10,61 %; Cl 8,96 %

5 Funnet: C 45,50 %; H 5,84 %; N 10,57 %; Cl 8,93 %

[0035]

10 Det infrarøde absorpsjonsspektrumet til dihydratet målt ved hjelp av et infrarødt spektrofotometer (AVATAR370, produkt av Thermo Nicolet; ATR-metode) viser absorpsjonstopper som kan tilskrives dihydrat omtrent ved 854, 974, 1146, 1323 og 3418  $cm^{-1}$  (figur 1, nederst). Spesifikk data for bølgetall og intensiteten til toppene er vist i tabell 1. Absorpsjonsspektrumet til de tilsvarende vannfrie krystallene er vist i figur 1 (øverst) og absorpsjonstoppene er vist i tabell 2.

[0036]

[Tabell 1]

## Infrarød absorpsjon av dihydrat

(Bølgetall:  $\text{cm}^{-1}$ , Intensitet: % R)

Bølgetall:	764,51	Intensitet:	80,630
Bølgetall:	779,76	Intensitet:	91,146
Bølgetall:	794,63	Intensitet:	91,621
Bølgetall:	854,41	Intensitet:	90,857
Bølgetall:	882,98	Intensitet:	91,724
Bølgetall:	894,42	Intensitet:	89,039
Bølgetall:	974,74	Intensitet:	86,245
Bølgetall:	1020,91	Intensitet:	93,720
Bølgetall:	1043,96	Intensitet:	90,273
Bølgetall:	1074,70	Intensitet:	90,454
Bølgetall:	1092,36	Intensitet:	94,291
Bølgetall:	1130,49	Intensitet:	86,130
Bølgetall:	1146,17	Intensitet:	81,445
Bølgetall:	1178,81	Intensitet:	91,941
Bølgetall:	1272,85	Intensitet:	89,759
Bølgetall:	1323,30	Intensitet:	75,088
Bølgetall:	1350,82	Intensitet:	91,048
Bølgetall:	1377,13	Intensitet:	93,358
Bølgetall:	1418,51	Intensitet:	94,514
Bølgetall:	1448,58	Intensitet:	94,730
Bølgetall:	1479,05	Intensitet:	94,217
Bølgetall:	1494,35	Intensitet:	93,546
Bølgetall:	1588,71	Intensitet:	93,721
Bølgetall:	2774,45	Intensitet:	94,646
Bølgetall:	2984,37	Intensitet:	95,357
Bølgetall:	3418,71	Intensitet:	93,908

[0037]

[Tabell 2]

## Infrarød absorpsjon av anhydrat

(Bølgetall:  $\text{cm}^{-1}$ , Intensitet: % R)

Bølgetall:	679,34	Intensitet:	99,252
Bølgetall:	762,59	Intensitet:	92,637
Bølgetall:	773,67	Intensitet:	97,136
Bølgetall:	790,25	Intensitet:	97,978
Bølgetall:	807,65	Intensitet:	99,013
Bølgetall:	840,68	Intensitet:	98,725
Bølgetall:	871,31	Intensitet:	97,249
Bølgetall:	898,03	Intensitet:	96,797
Bølgetall:	939,89	Intensitet:	98,506
Bølgetall:	954,86	Intensitet:	97,913
Bølgetall:	992,25	Intensitet:	93,757
Bølgetall:	1044,93	Intensitet:	99,087
Bølgetall:	1061,07	Intensitet:	98,394
Bølgetall:	1073,37	Intensitet:	99,155
Bølgetall:	1098,17	Intensitet:	99,056
Bølgetall:	1112,48	Intensitet:	97,383
Bølgetall:	1129,22	Intensitet:	96,590
Bølgetall:	1151,65	Intensitet:	93,492
Bølgetall:	1205,14	Intensitet:	96,423
Bølgetall:	1221,03	Intensitet:	97,745
Bølgetall:	1273,55	Intensitet:	95,943
Bølgetall:	1301,49	Intensitet:	97,917
Bølgetall:	1314,42	Intensitet:	97,117
Bølgetall:	1329,07	Intensitet:	92,494
Bølgetall:	1354,18	Intensitet:	97,487
Bølgetall:	1381,27	Intensitet:	98,752
Bølgetall:	1414,12	Intensitet:	99,324



Bølgetall:	1455,71	Intensitet:	97,838
Bølgetall:	1497,05	Intensitet:	99,039
Bølgetall:	1586,02	Intensitet:	97,437
Bølgetall:	1623,73	Intensitet:	99,643
Bølgetall:	2534,92	Intensitet:	98,913
Bølgetall:	2648,09	Intensitet:	98,692
Bølgetall:	2797,78	Intensitet:	99,062
Bølgetall:	2945,10	Intensitet:	99,554

[0038]

Figur 2 viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster for dihydratet oppnådd ved hjelp av et diffraktometer (Miniflex, produkt av Rigaku Denki Kogyo). Apparatet ble anvendt i den følgende prosedyren. Som vist i tabell 3 ble røntgen diffraksjonstopper som kan tilskrives dihydrat observert ved diffraksjonsvinkler ( $2\theta$ ) på 8,660, 15,240, 17,180, 25,100, 25,780, 26,780, 28,100, 30,060 og 33,200°. Bredde ved halvhøyde (ved 1/2 intensitet), krystallinsk planavstand (d-verdi), røntgendiffraksjonsintensitet (intensitet) og relativ røntgendiffraksjonsintensitet (relativ intensitet) til toppene er også vist i tabell 3.

Røntgen pulverdiffraksjonsmønsteret til det tilsvarende anhydratet er vist i figur 3 og diffraksjonsvinkel, bredde ved halvhøyde, d-verdi, intensitet og relativ intensitet i diffraksjonstoppene er vist i tabell 4.

[0039]

15 [Tabell 3-1/2]

Diffraksjonsvinkler til dihydrat

Topp-	$2\theta$	Bredde	d	Intensitet	Relativ
-------	-----------	--------	---	------------	---------

numme r		ved halv- høyde			intensitet
1	3,420	0,141	25,8122	571	26
2	3,700	0,118	23,8595	1002	45
3	3,900	0,165	22,6364	991	44
4	4,140	0,212	21,3246	878	39
5	8,060	0,118	10,9600	360	16
6	8,660	0,165	10,2019	2151	96
7	12,780	0,118	6,9208	469	21
8	13,240	0,165	6,6814	487	22
9	13,540	0,165	6,5340	543	25
10	15,020	0,188	5,8933	1269	57
11	15,240	0,165	5,8088	1955	87
12	15,460	0,141	5,7266	1759	78
13	17,180	0,188	5,1569	1184	53
14	19,560	0,212	4,5345	520	24
15	20,040	0,235	4,4270	596	27
16	21,180	0,188	4,1912	916	41
17	21,540	0,165	4,1219	674	30
18	21,980	0,188	4,0404	1757	78
19	22,380	0,188	3,9691	1100	49
20	23,000	0,212	3,8635	653	29
21	24,860	0,118	3,5785	714	32
22	25,100	0,212	3,5448	1471	66
23	25,460	0,165	3,4955	1031	46
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

[Tabell 3-2/2]

## Diffraksjonsvinkler til dihydrat

Toppnummer	2 $\theta$	Bredde ved halv-høyde	d	Intensitet	Relativ intensitet
31	29,840	0,141	2,9916	1079	48
32	30,060	0,188	2,9702	1157	52
33	30,700	0,188	2,9098	745	33
34	30,980	0,141	2,8841	628	28
35	32,160	0,165	2,7809	732	15
36	32,800	0,118	2,7281	575	26
37	33,200	0,282	2,6961	1339	60
38	34,260	0,118	2,6151	577	26
39	35,840	0,188	2,5034	738	33
40	36,100	0,165	2,4859	669	30
41	36,620	0,118	2,4518	739	33
42	37,700	0,235	2,4275	806	36
43	38,320	0,212	2,3469	823	37
44	38,900	0,165	2,3122	750	34
45	39,340	0,118	2,2883	605	27
46	39,480	0,212	2,2805	628	28
47	39,580	0,118	2,2750	595	27
48	40,900	0,306	2,2046	674	30
49	42,260	0,118	2,1367	637	29

50	44,160	0,235	2,0491	610	27
51	46,240	0,212	1,9646	614	28
52	46,460	0,118	1,9529	563	25
53	46,940	0,235	1,9340	627	28

[0040]

[Tabell 4-1/2]

## Diffraksjonsvinkler til anhydrat

Topp- numme r	$2\theta$	Bredde ved halv- høyde	d	Intensitet	Relativ intensitet
1	3,520	0,165	25,0791	488	11
2	3,800	0,118	23,2318	719	16
3	4,120	0,259	21,4281	698	15
4	8,700	0,212	10,1551	729	16
5	9,720	0,235	9,0916	389	9
6	11,240	0,118	7,8653	386	9
7	11,560	0,118	7,6483	452	10
8	11,880	0,212	7,4430	973	21
9	12,040	0,141	7,3445	972	21
10	12,780	0,212	6,9208	1140	25
11	13,140	0,141	6,7320	414	9
12	13,340	0,118	6,6315	424	9
13	14,480	0,188	6,1119	1696	36
14	15,320	0,165	5,7786	812	18
15	15,560	0,165	5,6900	712	16
16	17,260	0,188	5,1332	569	13
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

[Tabell 4-2/2]

## Diffraksjonsvinkler til anhydrat

Topp- nummer	$2\theta$	Bredde ved halv- høyde	d	Intensitet	Relativ intensitet
31	27,700	0,118	3,2177	704	15
32	28,180	0,165	3,1640	569	13
33	28,700	0,141	3,1078	892	19
34	29,000	0,118	3,0763	879	19
35	29,320	0,165	3,0435	695	15
36	29,880	0,188	2,9877	643	14
37	30,940	0,188	2,8877	654	14
38	31,560	0,259	2,8324	677	15
39	32,480	0,235	2,7542	837	18
40	32,980	0,118	2,7136	595	13
41	34,800	0,141	2,5758	590	13

42	36,560	0,118	2,4557	620	14
43	36,980	0,165	2,4288	710	16
44	38,520	0,259	2,3351	623	14
45	41,300	0,353	2,1841	653	14
46	45,820	0,235	1,9786	559	12

[0041]

Figurene 4 og 5 viser resultatene av termisk analyse utført ved hjelp av en analysator (XRD-DSC, produkt av Rigaku Denki Kogyo).

[0042]

#### 5 Eksempel 2

Fremgangsmåte ifølge eksempel 1 ble gjentatt, bortsett fra at etanol ble anvendt istedenfor isopropanol, for derved å gi (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat (2).

[0043]

#### 10 Eksempel 3

(S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid (1) (50,0 g) ble oppløst i vann (75 ml) under oppvarming ved 80 °C. Deretter ble aceton (300 ml) satt til løsningen under oppvarming. Etter bekreftelse på at blandingen var homogen, fikk blandingen stå natten over ved romtemperatur for  
 15 krystallisering. De således utfelte krystallene ble oppsamlet ved filtrering, etterfulgt av tørking ved romtemperatur i 24 timer, for derved å gi 45,4 g (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat (2) (82,5 %).

[0044]

Sm.p. 258 °C

Elementanalyse: som  $C_{15}H_{18}N_3O_2FS \cdot HCl \cdot 2H_2O$ 

Beregnet: C 45,51 %; H 5,86 %; N 10,61 %; Cl 8,96 %

5 Funnet: C 45,49 %; H 5,82 %; N 10,56 %; Cl 8,95 %

[0045]

Testeksempel 1 (termisk stabilitet)

Dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt i eksempel 1 ble plassert i forseglbare beholdere slik at hver beholder inneholdt 1 g dihydrat. Etter lukking

10 ble disse beholdere holdt ved termostater på 40, 60 og 80 °C i 7 og 14 dager, for å bedømme termisk stabilitet. Tabell 5 viser resultatene.

[0046]

[Tabell 5]

Lagrings-temperatur	Lagringsperiode	Prosent gjenværende (%)
40°C	7 dager	100,0
	14 dager	99,6
60°C	7 dager	99,6
	14 dager	99,8
80°C	7 dager	99,8
	14 dager	99,8

[0047]

Det er tydelig fra tabell 5, at dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse viser høy termisk stabilitet selv etter lagring ved 40 °C, 60 °C eller 80 °C i to uker.

[0048]

5 Test Eksempel 2 (hygroskopsitet)

Hvert av dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse, fremstilt i eksempel 1, og (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloridanhydratet (hver 100 mg), ble plassert i en veieflaske. Flasken fikk stå i en beholder holdt ved 25 °C og en RH på 33 % eller 92 %, med  
10 beholderen åpen. Veieflasken ble veiet tidsavhengig, for derved å bestemme økningen i vekt for evaluering av hygroskopsitet. Figurene 6 og 7 viser resultatene.

[0049]

Det er tydelig fra figurer 6 og 7, at vanninnholdet til anhydratet økte fra 0 til 40 %  
15 med forløpt tid, hvilket indikerer dårlig hygroskopisk stabilitet. I motsetning viste dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse ingen forandring i dens vanninnhold, hvilket indikerer utmerket hygroskopisk stabilitet. Dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse var fortsatt stabil selv etter lagring i to uker under samme betingelser.

[0050]

20 Resultatene av elementanalyse, vanninnhold, røntgenpulverdiffraksjon og infrarød absorpsjonsspektrum til dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt eksempler 1 til 3, er vist kollektivt i tabell 6.



[0051]

[Tabell 6]

Organisk løsemiddel	Isopropanol	Etanol	Aceton
Elementanalyse (C,H,N,Cl)	Eks. 1*	Eks. 1**	Eks. 3*
Vanninnhold (%)	9,05	9,13	8,94
Røntgen- pulverdiffraksjon	Eks. 1*	Eks. 1**	Eks. 1**
IR- absorpsjonsspektrum	Eks. 1*	Eks. 1**	Eks. 1**

\*: beskrevet i

\*\*: samsvarende med

5 [0052]

Det er tydelig fra tabell 6 at når etanol eller aceton ble anvendt som et organisk løsemiddel istedenfor isopropanol, ble samme elementanalyseresultater, vanninnhold, røntgenpulverdiffraksjonsresultater og infrarød absorpsjonsspektrum som de til dihydratet oppnådd.

10 [0053]

Eksempel 4 (reproduserbarhet i stor skala)

På en måte som ligner den til eksempel 3, ble ytterligere to partier av dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt. Reproduserbarheten i fysiske egenskaper ble bekreftet. Tabell 7 viser resultatene.

[0054]

[Tabell 7]

Parti	1 (Eks. 3)	2	3
Elementanalyse (C,H,N,Cl)	Eks. 3*	Eks. 3**	Eks. 3**
Vanninnhold (%)	8,87	8,89	8,90
Røntgen- pulverdiffraksjon	Eks. 1**	Eks. 1**	Eks. 1**
IR- absorpsjonsspektrum	Eks. 1**	Eks. 1**	Eks. 1**

\*: beskrevet i

\*\*: samsvarende med

5 Merk: Partinr. 1 angir dihydratet oppnådd i eksempel 3

[0055]

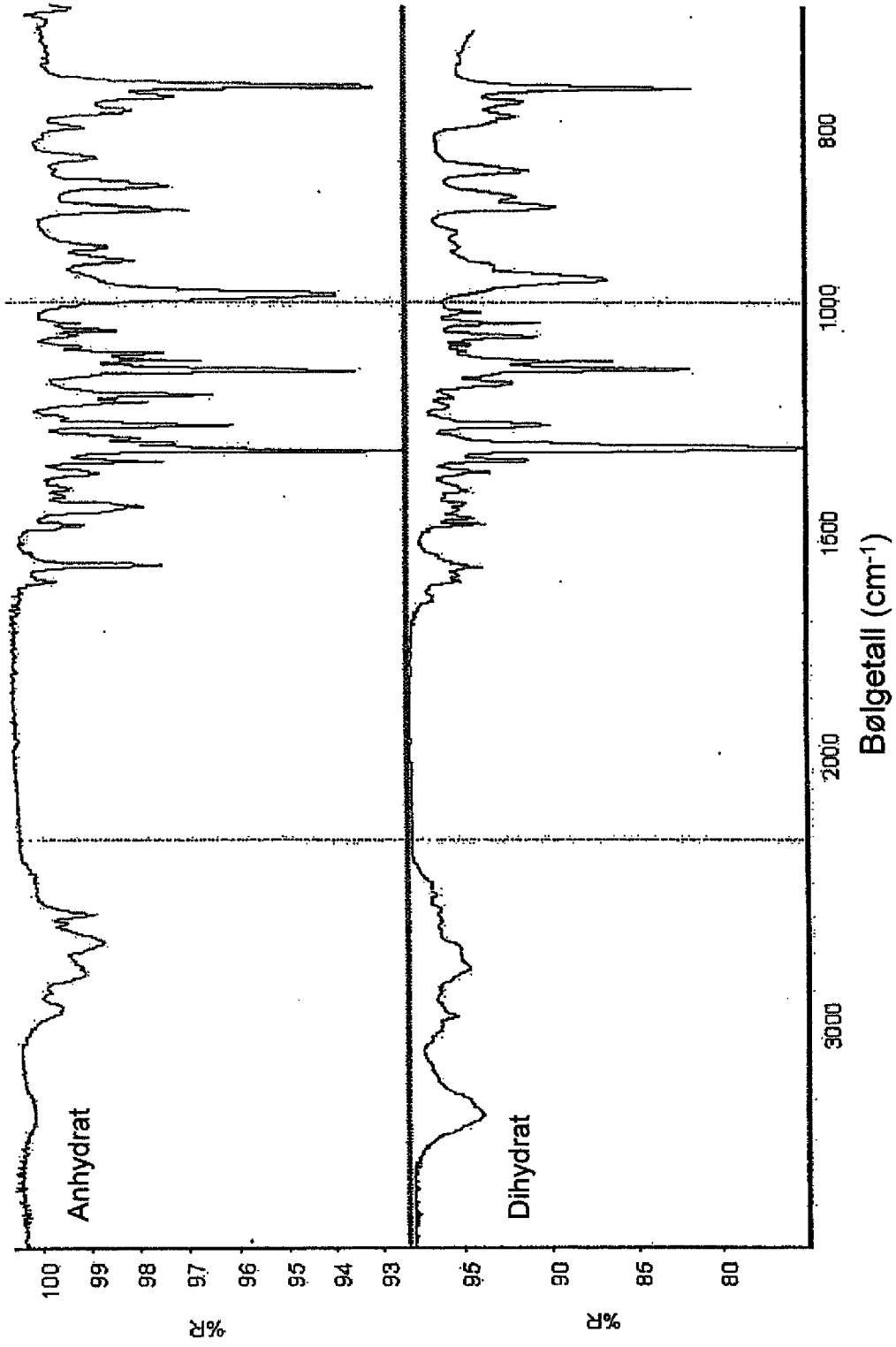
Det er tydelig fra tabell 7 at alle partiene viste de fysiske egenskapene omfattende elementanalyse, vanninnhold, røntgenpulverdiffraksjon og infrarød absorpsjonsspektrum, som er karakteristiske for dihydratet. Resultatene indikerer

10 at dihydratet ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles med høy reproduserbarhet i storskalaproduksjon.

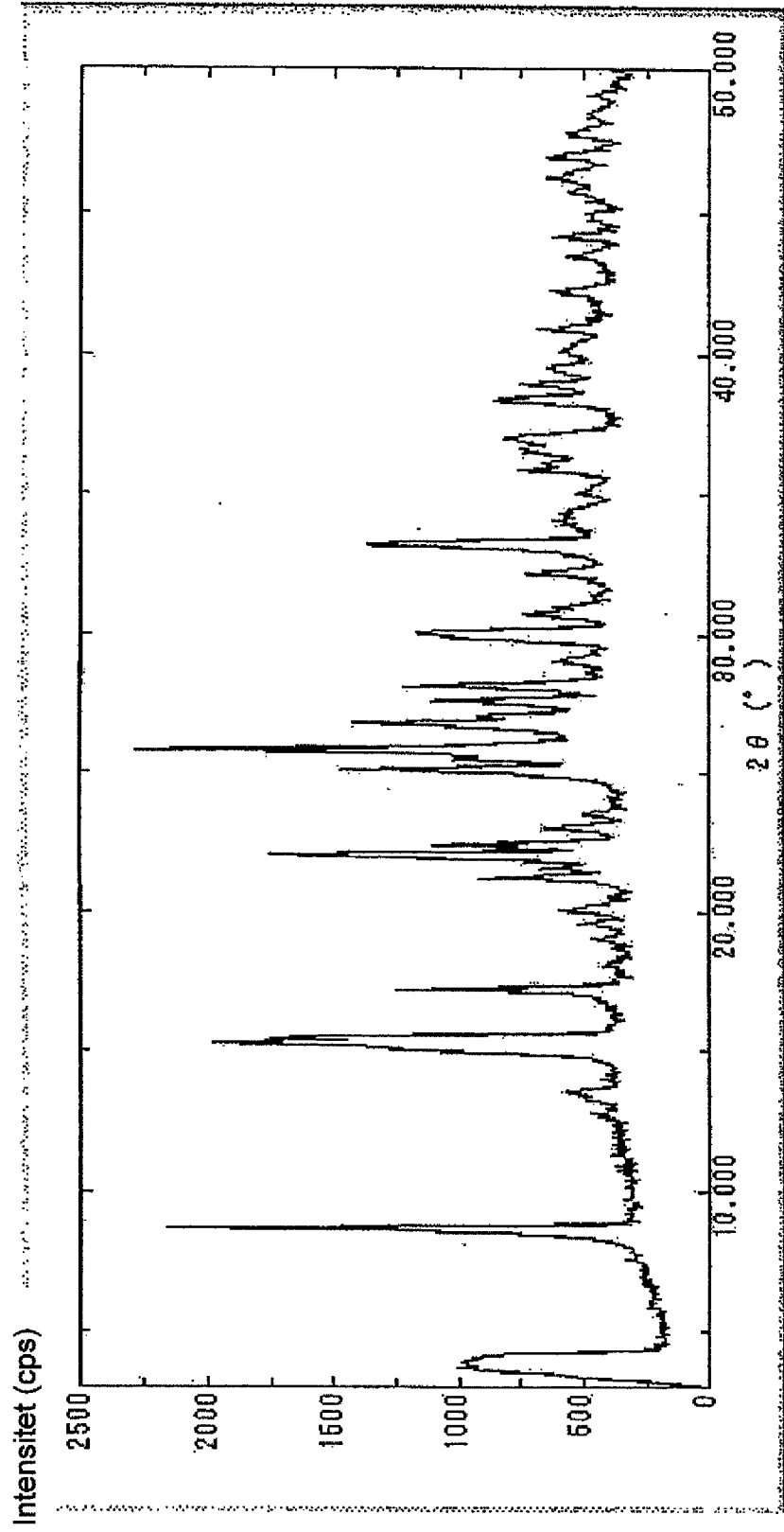
## P A T E N T K R A V

1. (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-  
5 homopiperazinhydrokloriddihydrat.
2. (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-  
homopiperazinhydrokloriddihydrat som beskrevet ifølge krav 1, som har et  
vanninnhold på 8,80 til 9,40 %, som bestemt ved Karl Fischers metode.
3. (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-  
10 homopiperazinhydrokloriddihydrat som beskrevet ifølge krav 1 eller 2, som viser  
karakteristiske topper, i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster, ved en  
diffraksjonsvinkel ( $2\theta$ ) på 8,660, 15,240, 17,180, 25,100, 25,780, 26,780, 28,100,  
30,060 og 33,200°.
4. (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-  
15 homopiperazinhydrokloriddihydrat som beskrevet i hvilket som helst av kravene 1  
til 3, som viser karakteristiske absorpsjonstopper, i et infrarødt  
absorpsjonsspektrum, ved ca 854, 974, 1146, 1323 og 3418  $\text{cm}^{-1}$ .
5. Fremgangsmåte for fremstilling av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-  
metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat som angitt i hvilket som helst av  
20 kravene 1 til 4, omfattende oppløsning av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-  
2-metyl-1,4-homopiperazinhydroklorid i vann ved 50 til 100 °C, og, deretter,  
tilsetning av et hydrofilt organisk løsningsmiddel til løsningen og avkjøling av  
blandingen til 0 til 30 °C.
6. Fremgangsmåte for fremstilling av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-  
25 metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat ifølge krav 5, hvor vann anvendes i  
en mengde, i forhold til (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-  
homopiperazinhydroklorid, som er en faktor på 1,0 til 2,0 ganger basert på vekt.

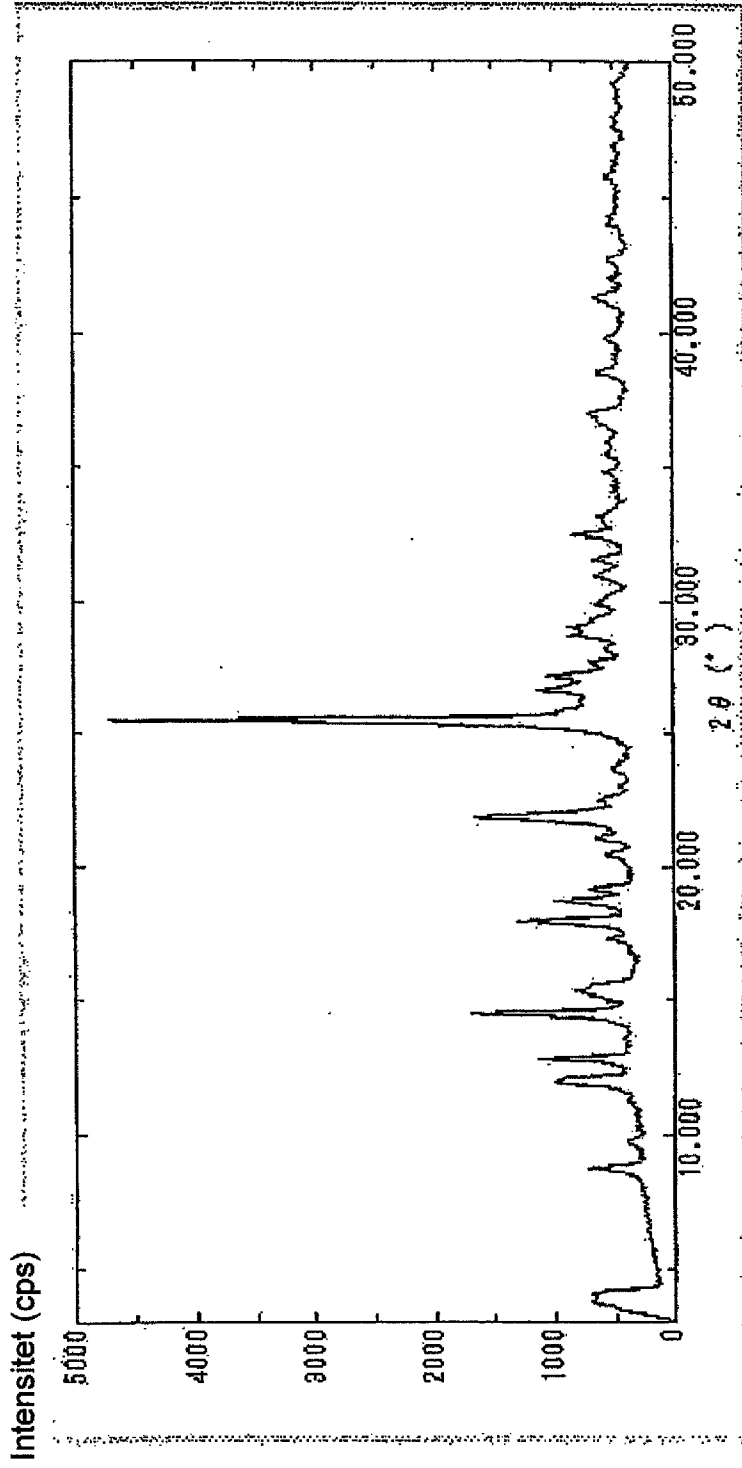
7. Fremgangsmåte for fremstilling av (S)-(-)-1-(4-fluorisokinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazinhydrokloriddihydrat ifølge krav 5 eller 6, hvor vektforholdet mellom vann og det hydrofile organiske løsningsmiddelet er 1:2 til 1:6.



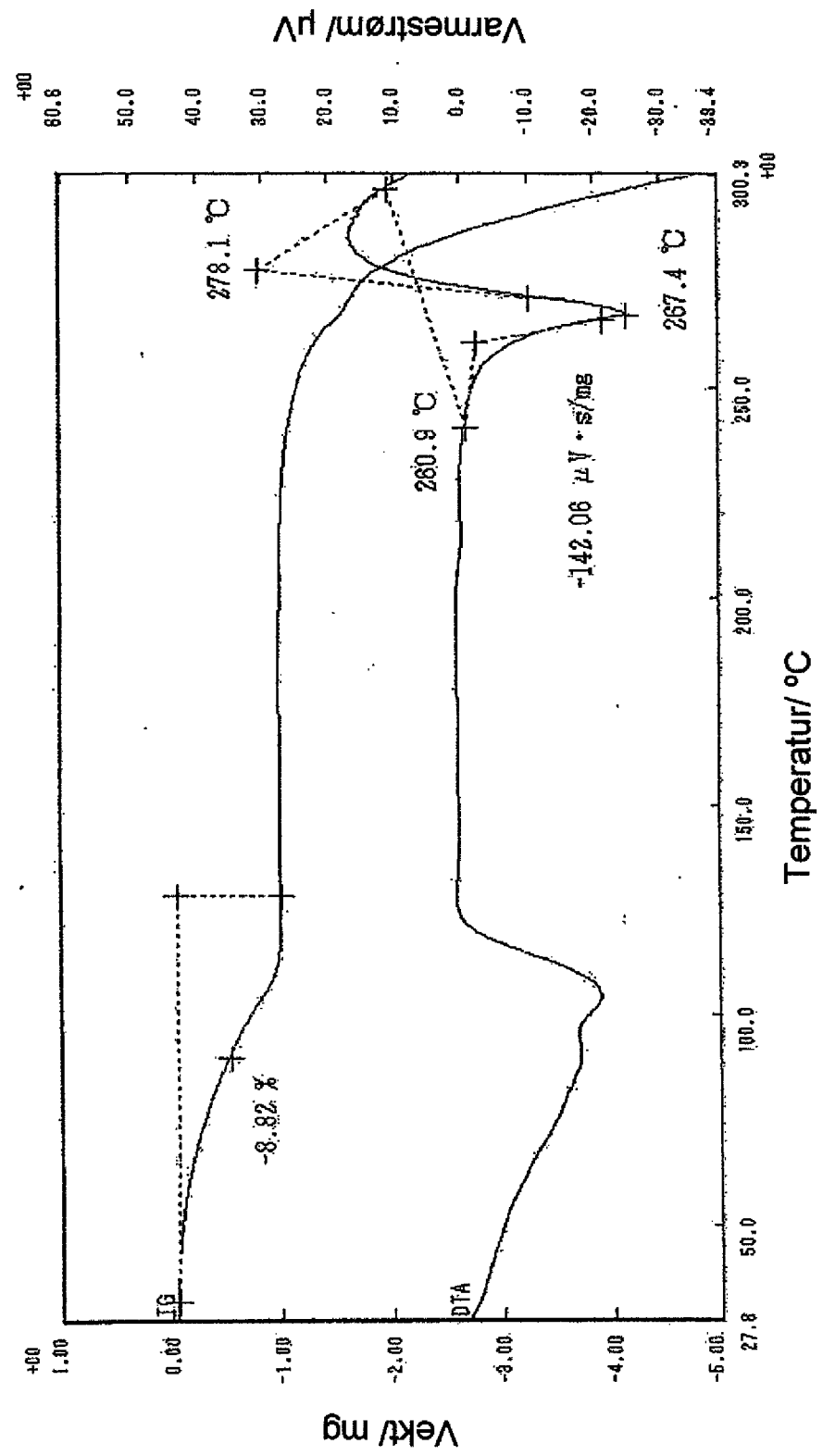
Figur 1



**Figur 2**

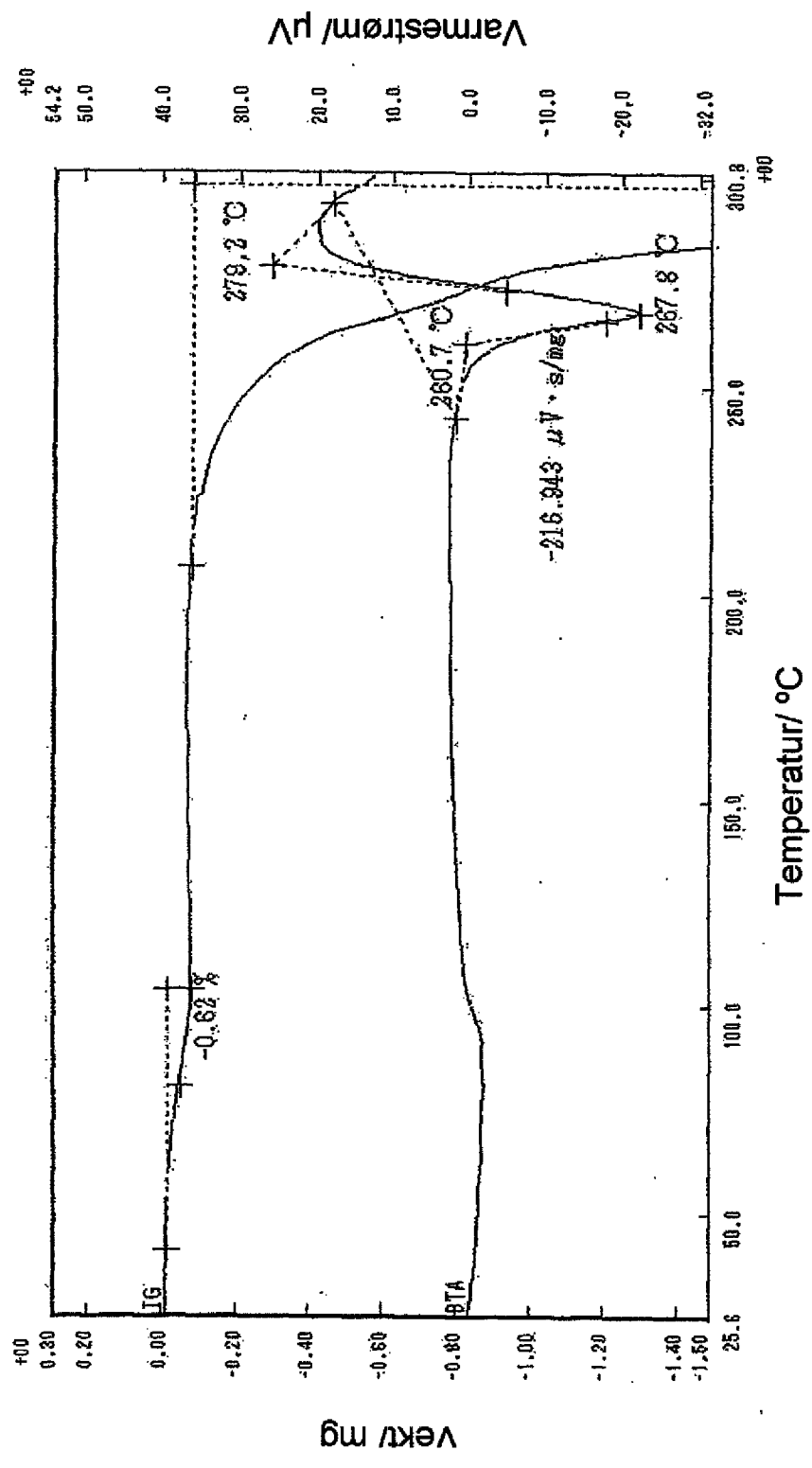


Figur 3

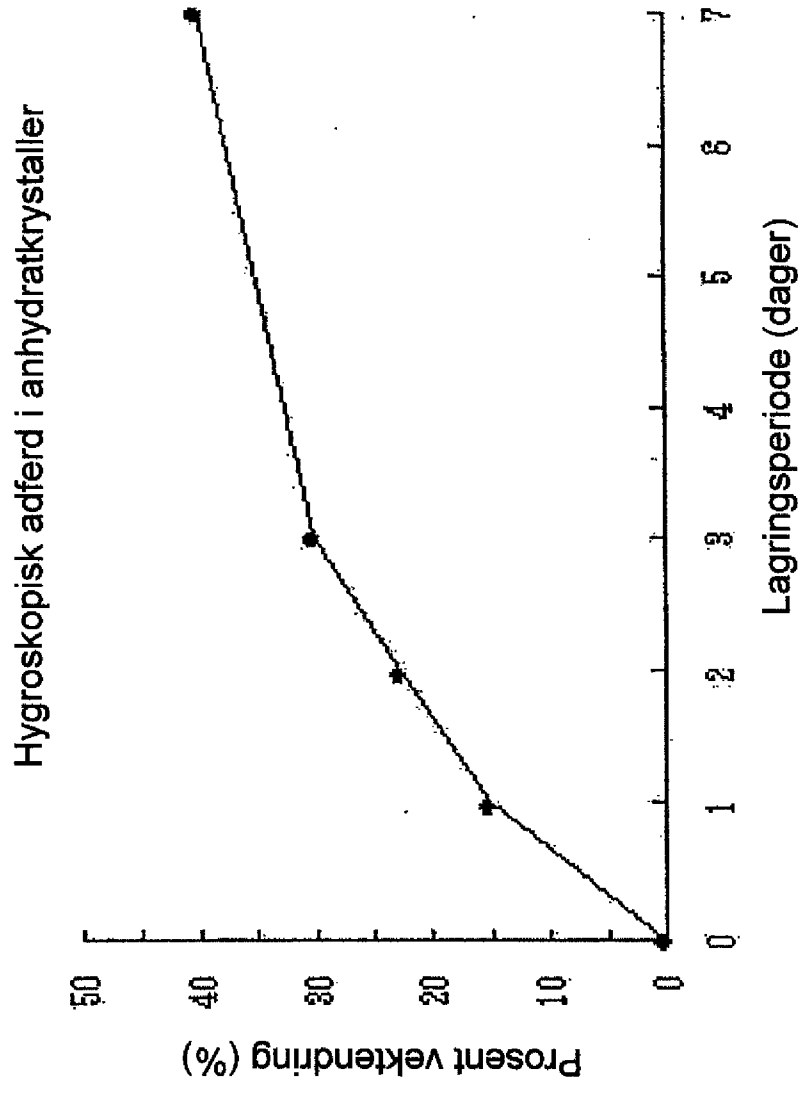


Figur 4

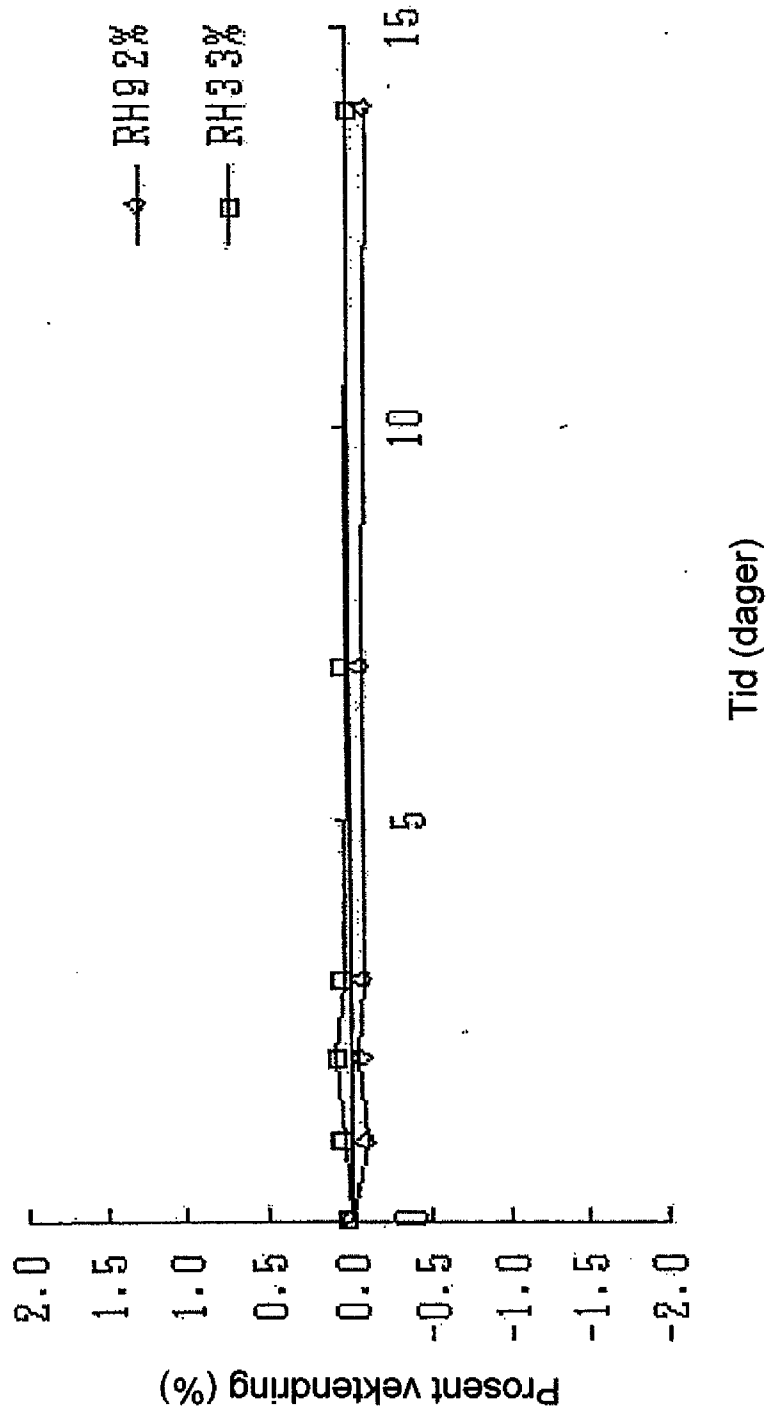




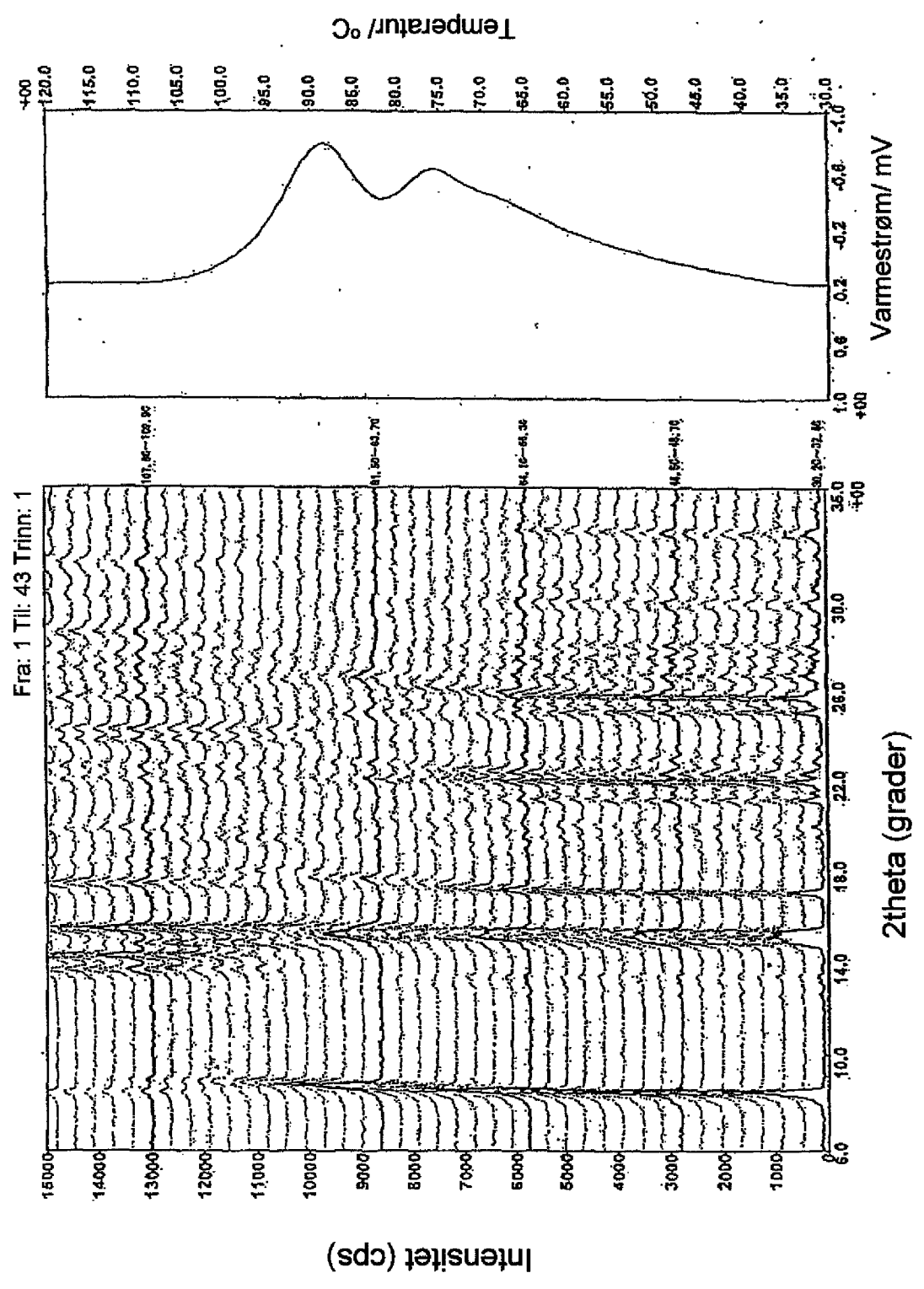
Figur 5



Figur 6



Figur 7



Figur 8