

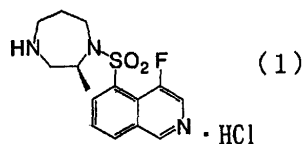
Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к гидрохлорид дигидрату (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина, который обладает отличной гигроскопической стабильностью.

Уровень техники

Гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина представляет собой соединение, представленное формулой (1)

[F1]



(смотри патентный документ 1), и принимает форму безводных кристаллов, которые являются водорастворимыми. Известно, что соединение (1) используют в качестве лекарственного средства для предупреждения и лечения церебрососудистых нарушений, таких как церебральный инфаркт, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, церебральный отек, особенно для подавления заболеваний, связанных с церебровасоспазмом, таких как церебральный удар (смотри патентный документ 1).

Обычно только безводные кристаллы гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (далее в данном документе могут называться для упрощения как "безводные кристаллы") известны как кристаллическая форма соединения (1) (смотри патентный документ 1). Безводные кристаллы содержат 1 мас.% воды (далее обозначенный для упрощения как %) или меньше при определении по способу Карла Фишера.

Однако содержание воды в безводных кристаллах повышается с течением времени при 25°C и относительной влажности (RH) 92% и фактически достигает примерно 40% (фиг. 5). Когда безводные кристаллы хранятся при влажных условиях (относительная влажность выше 50%), их безводная кристаллическая структура изменяется за счет гигроскопического явления с сопутствующим изменением объема кристаллов. Иначе говоря, безводные кристаллы претерпевают изменение в кристаллической структуре через гигроскопичность.

Общеизвестно, что в случае, когда основной лекарственный компонент или наполнитель имеет проблемную гигроскопичность или другие проблемы, то происходит изменение в массе и в кристаллической форме соединения, приводящие к изменению в объеме, причем возможно происходят, как следствие, изменения в твердости и ломкости таблеток. Такое явление является недостатком при производстве таблеток. Таким образом, с точки зрения приготовления и хранения лекарственных средств применяются соединения, свободные от проблем гигроскопичности и других отрицательных свойств. Кроме того, изменение в кристаллической форме, вызванное абсорбцией воды, может снижать стабильность и биодоступность соединения. Когда соединение, для которого требуется наличие очень высокой чистоты, предназначено в подходящем случае для применения в качестве основного продукта для медикамента, вышеуказанные проблемы нуждаются в разрешении.

Так как безводные кристаллы соединения (1) имеют недостаток в отношении проблемной гигроскопичности, то дегидрат следует хранить при жестком контроле влаги. Однако такой жесткий контроль труден для выполнения в реальной ситуации. Таким образом, существует потребность в соединении, предназначенном для применения в качестве основного продукта для медикамента, описанного выше, который имеет низкую гигроскопичность и высокую стабильность при хранении.

Патентный документ 1: международная публикация проспекта WO 99/20620

Раскрытие изобретения

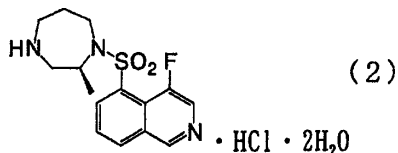
Задачи, на решение которых направлено изобретение

Таким образом, задача данного изобретения состоит в повышении химической нестабильности безводных кристаллов гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина, причем химическая нестабильность включает изменение в массе и в кристаллической форме соединения как основного продукта для получения лекарственного средства, вызванное гигроскопичностью безводных кристаллов, а также сопутствующим изменением объема кристаллов.

Средства осуществления изобретения

При таких обстоятельствах изобретатели провели расширенные исследования и установили, что гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (далее в данном документе может называться для упрощения как "дигидрат" или "кристаллы дигидрата"), который представляет собой соединение, изображаемое формулой (2)

[F2]



обладает отличной гигроскопической стабильностью;

принимает форму фактически негигроскопических кристаллов, в силу того, что изменения в массе и в кристаллической форме, вызываемые абсорбцией влаги, а также сопутствующее им изменение объема заторможены; проявляет высокую термическую стабильность. Настоящее изобретение было осуществлено на основе данной находки.

Таким образом, данное изобретение относится к гидрохлорид дигидрату (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина, который является новым соединением.

Данное изобретение также относится к способу получения гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина, включающему растворение гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина в воде при температуре от 50 до 100°C, затем добавление гидрофильного органического растворителя к полученному раствору и охлаждение смеси до температуры от 0 до 30°C.

Данное изобретение также относится к композиции лекарственного средства, содержащей гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина и фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение также относится к лекарственному средству, содержащему гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина.

Данное изобретение также относится к применению гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина для приготовления лекарственного средства.

Данное изобретение также относится к способу предупреждения или лечения церебрососудистых нарушений, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина.

Эффекты данного изобретения

Гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина, который представляет собой новое соединение данного изобретения, является негигроскопическим. Поэтому проблемы, происходящие в результате абсорбции влаги, могут быть устранены. Кроме того, дигидрат обладает отличной термической стабильностью. Таким образом, дигидрат данного изобретения представляет собой соединение, в высшей степени применимое в качестве продукта для медикамента с точки зрения хранения и приготовления лекарственного средства.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен инфракрасный спектр поглощения гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (безводные кристаллы) (верхний) и аналогичный спектр гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (нижний).

На фиг. 2 представлена рентгенограмма, полученная методом порошковой дифракции для гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина.

На фиг. 3 представлена рентгенограмма, полученная методом порошковой дифракции для гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (безводные кристаллы).

На фиг. 4 представлены термограммы гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина.

На фиг. 5 представлены термограммы гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (безводные кристаллы).

На фиг. 6 представлен график, иллюстрирующий гигроскопическое поведение (изменение в зависимости от времени) гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (безводные кристаллы) при 25°C и относительной влажности 92%.

На фиг. 7 представлен график, иллюстрирующий гигроскопическое поведение (изменение в зависимости от времени) гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина.

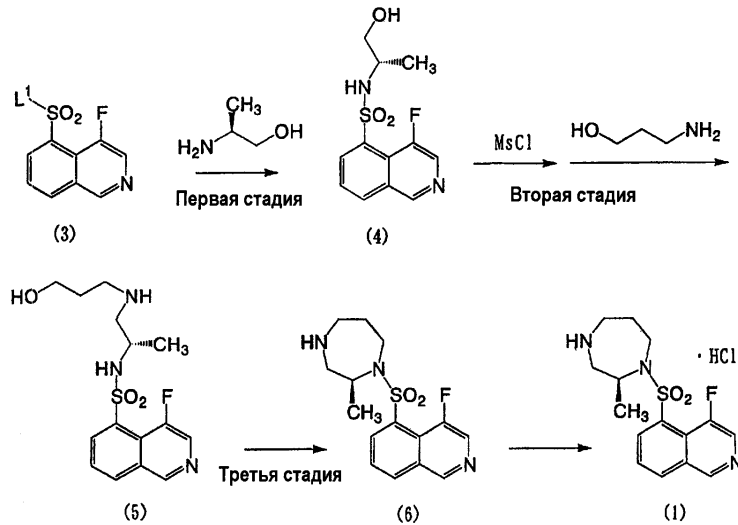
На фиг. 8 рентгенограммы, полученные методом порошковой дифракции, иллюстрирующие зависимость от времени изменений содержания воды для гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина при повышенной температуре, и кривая термического анализа гидрата.

Наиболее предпочтительные способы осуществления изобретения

Гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (2) данного изобретения, который представляет собой новое соединение, может быть получен следующим способом.

Во-первых, гидрохлорид (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (1) может быть получен по способу, раскрытому в патентном документе 1, схема реакций которого представлена ниже

[F3]



где L^1 представляет удаляемую группу.

В частности, (S)-(+)-2-аминопропанол подвергают взаимодействию с производным сульфоновой кислоты, представленным соединением (3), в метиленхлориде в присутствии триэтиламина для того, чтобы таким образом синтезировать соединение (4) (первая стадия). Затем соединение (4) подвергают взаимодействию с метансульфонилхлоридом в метиленхлориде в присутствии триэтиламина для того, чтобы таким образом превратить гидроксильную группу в мезильную группу с последующим взаимодействием с 3-аминопропанолом, для того, чтобы таким образом синтезировать соединение (5) (вторая стадия). Соединение (5) подвергают кольцевой циклизации в тетрагидрофуране по реакции Митсунобу/Mitsunobu с использованием трифенилфосфина и диизопропилазодикарбоксилата для синтеза таким путем соединения (6) (третья стадия). Соединение (6), полученное таким образом, превращают в соответствующий гидрохлорид в этаноле применением 1 Н эфирного раствора хлористого водорода для получения посредством этого гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (1).

Гидрохлорид (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (1), полученный по вышеприведенной методике, растворяют в воде при температурах от 50 до 100°C, предпочтительно при 80°C. В то время как раствор поддерживают при данной температуре, к раствору добавляют гидрофильный органический растворитель. Полученную смесь охлаждают до температуры от 0 до 30°C, в результате осаждаются кристаллы. Кристаллы сушат при температуре от 0 до 30°C в течение от 20 до 30 ч, получая таким образом гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (2) данного изобретения в виде кристаллов.

Предпочтительно, воду используют в количестве от 1,0 до 2,0 раз больше по массе, предпочтительнее от 1,3 до 1,7 раза больше количества гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (1). Количество гидрофильного органического растворителя от 2 до 6 раз больше количества добавленной воды, предпочтительно больше в 4 раза.

Примеры гидрофильного органического растворителя включают спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и н-бутанол; ацетон; N,N-диметилформамид; диметилсульфоксид; и диметоловый эфир диэтиленгликоля. Из них особенно предпочтительны этанол, изопропанол и ацетон. Температура охлаждения и температура сушки принимают значения от 0 до 30°, предпочтительно примерно являются комнатной температурой. Время сушки составляет от 20 до 30 ч, предпочтительно примерно 24 ч.

Полученный таким образом дигидрат согласно изобретению содержит воды от 8,80 до 9,40%, как определено по способу Карла Фишера, предпочтительно от 8,876 до 9,13%, как определено по способу Карла Фишера (табл. 6 и 7). Как показано на фиг. 7, содержание воды в дигидрате согласно изобретению найдено постоянным при 25°C и относительной влажности в 92% в течение 14 дней. Кроме того, дигидрат согласно изобретению не разлагается или не претерпевает нежелательной реакции даже когда дигидрат хранится при жестких условиях (т.е., при 80°C в течение двух недель). Таким образом, установлено, что дигидрат имеет высокую термическую стабильность (табл. 5).

Напротив, содержание воды в гидрохлорид дегидрате (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина увеличивается с течением времени в тех же самых условиях. Через семь дней содержание воды увеличилось до 40% (фиг. 6).

Дигидрат согласно изобретению предназначен для использования в качестве активного агента в составе лекарственного средства для профилактики и лечения заболеваний, возникающих в результате церебрососудистого нарушения, такого как церебральный инфаркт, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, церебральный отек. Не предписывается особое ограничение на путь введения дигидрата данного изобретения, и можно применять либо пероральное введение, либо паренте-

ральное введение (например, внутримышечное, подкожное, внутривенное, суппозиторий, глазные капли).

В случае, когда готовят препаративную форму для перорального введения, к дигидрату добавляют наполнитель, в соответствии с потребностями, фармацевтически приемлемый носитель, такой как связующее вещество, дезинтегрант, замасливатель, краситель или подсластитель/ароматизатор. Смесь может быть сформована в таблетки, таблетку с покрытием, гранулы, капсулы, раствор, сироп, эликсир или масло- или водорастворимую суспензию с помощью обычного способа.

Примеры наполнителя включают лактозу, кукурузный крахмал, белый сахар, глюкозу, сорбит и кристаллическую целлюлозу. Примеры связующего вещества включают поливиниловый спирт, поливиниловый простой эфир, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гуммиарабик, трагакант, желатин, шеллак, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропиловый крахмал и поливинилпирролидон.

Примеры дезинтегранта включают крахмал, агар, желатиновый порошок, кристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, цитрат кальция, декстран и пектин. Примеры замасливателя включают стеарат натрия, тальк, полиэтиленгликоль, кремнезем и отвержденное растительное масло. В качестве красителя могут быть использованы те, которые являются приемлемыми для применения в лекарственных средствах. Примеры подсластителя/ароматизатора, которые могут быть использованы, включают порошок какао, ментол, ароматическую кислоту, масло из перечной мяты, борнеол и порошок корицы. В соответствии с потребностями данные таблетки и гранулы могут быть покрыты соответственно сахаром, желатином или другими продуктами.

Когда приготавливают препараты для инъекций и глазные капли, то к дигидрату в соответствии с потребностями добавляют дополнительный компонент, такой как регулятор pH, буферный раствор, стабилизатор или консервант. Обычным способом смесь преобразуют для подкожных инъекций, внутримышечных инъекций или внутривенных инъекций. В альтернативном варианте осуществления раствор лекарственного средства, такой как препарат для инъекции или рецептура глазных капель, помещают в контейнер и путем лиофилизации или подобной процедуры преобразуют в твердый препарат, который воспроизводят при применении. Одна доза может быть помещена в отдельный контейнер. В альтернативном случае множество доз может быть помещено в отдельный контейнер.

Дигидрат данного изобретения обычно вводят взрослому человеку в суточной дозе от 0,01 до 1000 мг, предпочтительно от 0,1 до 100 мг. Суточная доза может быть введена один раз в сутки или разделена на 2-4 приема в сутки.

Примеры

Данное изобретение далее будет описано более подробно с помощью примеров и оценочных примеров, которые к тому же не следует воспринимать как ограничение изобретения.

Пример 1.

Гидрохлорид (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (1) (2,0 г), приготовленный по способу, описанному в проспекте международной публикации WO 99/20620, растворяли в воде (3 мл) при нагревании при 80°C. Затем к раствору при нагревании добавляли изопропанол (12 мл). После того, как смесь становилась гомогенной, смеси позволяли выдерживаться в течение ночи при комнатной температуре для кристаллизации. Кристаллы, осажденные таким образом, собирали фильтрованием, затем сушкой при комнатной температуре в течение 24 ч, получая тем самым 1,76 г гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (80,0%).

Элементный анализ: для $C_{15}H_{18}N_3O_2FS \cdot HCl \cdot 2H_2O$

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

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

Инфракрасный спектр поглощения дигидрата, снятый с помощью инфракрасного спектрофотометра (AVATAR370, продукт Thermo Nicolet; ATR-способ), проявляет пики абсорбции, фактически относящиеся к дигидрату, при 854, 974, 1146, 1323 и 3418 cm^{-1} (фиг. 1, нижняя часть). Конкретные данные по волновому числу и интенсивности пиков показаны в табл. 1. Спектр абсорбции соответствующих безводных кристаллов показан на фиг. 1 (верхняя часть) и пики абсорбции показаны в табл. 2.

Таблица 1. Инфракрасная абсорбция дигидрата (волновое число: cm^{-1} , интенсивность: %R)

Wave number:	764, 51	Intensity:	80, 630
Wave number:	779, 76	Intensity:	91, 146
Wave number:	794, 63	Intensity:	91, 621
Wave number:	854, 41	Intensity:	90, 857
Wave number:	882, 98	Intensity:	91, 724
Wave number:	894, 42	Intensity:	89, 039
Wave number:	974, 74	Intensity:	86, 245

Wave number:	1020,91	Intensity:	93,720
Wave number:	1043,96	Intensity:	90,273
Wave number:	1074,70	Intensity:	90,454
Wave number:	1092,36	Intensity:	94,291
Wave number:	1130,49	Intensity:	86,130
Wave number:	1146,17	Intensity:	81,445
Wave number:	1178,81	Intensity:	91,941
Wave number:	1272,85	Intensity:	89,759
Wave number:	1323,30	Intensity:	75,088
Wave number:	1350,82	Intensity:	91,048
Wave number:	1377,13	Intensity:	93,358
Wave number:	1418,51	Intensity:	94,514
Wave number:	1448,58	Intensity:	94,730
Wave number:	1479,05	Intensity:	94,217
Wave number:	1494,35	Intensity:	93,546
Wave number:	1588,71	Intensity:	93,721
Wave number:	2774,45	Intensity:	94,646
Wave number:	2984,37	Intensity:	95,357
Wave number:	34,18,71	Intensity:	93,908

Таблица 2. Инфракрасная абсорбция дигидрата (волновое число: cm^{-1} , интенсивность: %R)

Wave number:	679,34	Intensity:	99,252
Wave number:	762,59	Intensity:	92,637
Wave number:	773,67	Intensity:	97,136
Wave number:	790,25	Intensity:	97,978
Wave number:	807,65	Intensity:	99,013
Wave number:	840,68	Intensity:	98,725
Wave number:	871,31	Intensity:	97,249
Wave number:	898,03	Intensity:	96,797
Wave number:	939,89	Intensity:	98,506
Wave number:	954,86	Intensity:	97,913
Wave number:	992,25	Intensity:	93,757

Wave number:	1044,93	Intensity:	99,087
Wave number:	1061,07	Intensity:	98,394
Wave number:	1073,37	Intensity:	99,155
Wave number:	1098,17	Intensity:	99,056
Wave number:	1112,48	Intensity:	97,383
Wave number:	1129,22	Intensity:	96,590
Wave number:	1151,65	Intensity:	93,492
Wave number:	1205,14	Intensity:	96,423
Wave number:	1221,03	Intensity:	97,745
Wave number:	1273,55	Intensity:	95,943
Wave number:	1301,49	Intensity:	97,917
Wave number:	1314,42	Intensity:	97,117
Wave number:	1329,07	Intensity:	92,494
Wave number:	1354,18	Intensity:	97,487
Wave number:	1381,27	Intensity:	98,752
Wave number:	1414,12	Intensity:	99,324
Wave number:	1455,71	Intensity:	97,838
Wave number:	1497,05	Intensity:	99,039
Wave number:	1586,02	Intensity:	97,437
Wave number:	1623,73	Intensity:	99,643
Wave number:	2534,92	Intensity:	98,913
Wave number:	2648,09	Intensity:	98,692
Wave number:	2797,78	Intensity:	99,062
Wave number:	2945,10	Intensity:	99,554

Фиг. 2 показывает картину порошковой дифракции рентгеновских лучей дигидрата, полученную с помощью дифрактометра (Miniflex, продукт Rigaku Denki Kogyo). Прибор применяли в следующей процедуре. Как показано в табл. 3, пики дифракции рентгеновских лучей, относящиеся к дигидрату, наблюдали при углах дифракции (2θ), равных 8,660, 15,240, 17,180, 25,100, 25,780, 26,780, 28,100, 30,060 и 33,200°. В табл. 3 также показаны ширина пика на полувысоте (при 1/2 интенсивности), расстояние между соседними плоскостями в кристалле (d величина), интенсивность дифракции рентгеновских лучей (интенсивность), относительная интенсивность пиков дифракции рентгеновских лучей (относительная интенсивность).

Картина порошковой дифракции рентгеновских лучей для соответствующего дегидрата показана на фиг. 3, и угол дифракции, ширина пика на полувысоте, d величина, интенсивность и относительная интенсивность пиков дифракции показаны в табл. 4.

Таблица 3-1/2. Углы дифракции дигидрата

Номер пика	2θ	Ширина пика на полувысоте	d	Интенсивность	Оносительная интенсивность
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

Таблица 3-2/2. Углы дифракции дигидрата

Номер пика	2θ	Ширина пика на полувысоте	d	Интенсивность	Оносительная интенсивность
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

Таблица 4-1/2. Углы дифракции дегидрата

Номер пика	2θ	Ширина пика на полувысоте	d	Интенсивность	Оносительная интенсивность
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

Таблица 4-2/2 . Углы дифракции дегидрата

Номер пика	2θ	Ширина пика на полувысоте	d	Интенсивность	Относительная интенсивность
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

Фиг. 4 и 5 показывают результаты термического анализа, проведенного с помощью анализатора (XRD-DSC, продукт Rigaku Denki Kogyo).

Пример 2.

Повторяли процедуру примера 1 за исключением того, что использовали этанол вместо изопропанола, получая таким образом гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомипиперазина (2).

Пример 3.

Гидрохлорид (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомипиперазина (1) (50,0 г) растворяли в воде (75 мл) при нагревании при 80°C. Затем к раствору при нагревании добавляли ацетон (300 мл). После того, как смесь становилась гомогенной, смеси позволяли выдерживаться в течение ночи при комнатной температуре для кристаллизации. Кристаллы, осажденные таким образом, собирали фильтрованием, затем сушкой при комнатной температуре в течение 24 ч, получая тем самым 45,4 г гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомипиперазина (2) (82,5%). Т. пл. 258°C.

Элементный анализ: для $C_{15}H_{18}N_3O_2FS \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Вычислено: С 45,51%; Н 5,86%; N 10,61%; Cl 8,96%

Найдено: С 45,49%; Н 5,82%; N 10,56%; Cl 8,95%

Оценочный пример 1 (термическая стабильность).

Дигидрат данного изобретения, полученный в примере 1, помещали в контейнеры, способные к герметизации, такие, что каждый контейнер включал 1 г дигидрата. После герметизации данные контейнеры держали в термостате при 40, 60 и 80°C в течение 7 и 14 дней, чтобы оценить термическую стабильность. Табл. 5 показывает эти результаты.

Таблица 5

Температура хранения	Период хранения	Процент сохранения (%)
40°C	7 дней	100,0
	14 дней	99,6
60°C	7 дней	99,6
	14 дней	99,8
80°C	7 дней	99,8
	14 дней	99,8

Как видно из табл. 5, дигидрат данного изобретения проявляет высокую термическую стабильность даже после хранения при 40, 60 или 80°C в течение двух недель.

Оценочный пример 2 (гигроскопичность).

Каждый из дигидрата данного изобретения, полученного в примере 1, и из гидрохлорид дегидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1, 4-гомопиперазина (каждый по 100 мг) помещали во взвешенную колбу. Колбе позволяли стоять в контейнере, поддерживаемом при 25°C и при RH (относительной влажности), равной 33 или 92%, с контейнером, будучи открытым. Утяжеляющуюся колбу взвешивали в зависимости от времени для определения таким образом увеличения массы для оценки гигроскопичности. Фиг. 6 и 7 показывают данные результаты.

Как видно из фиг. 6 и 7, содержание воды дегидрата повышалось от 0 до 40% с течением времени, что указывает на слабую гигроскопическую стабильность. Напротив, дигидрат данного изобретения не показал изменения в содержании воды, что указывает на отличную гигроскопическую стабильность. Дигидрат данного изобретения был еще стабильным даже после хранения в течение двух недель в тех же самых условиях.

Результаты элементного анализа, содержание воды, порошковая дифракция рентгеновских лучей и инфракрасный спектр поглощения дигидрата данного изобретения, полученного в примерах от 1 до 3, совместно показаны в табл. 6.

Таблица 6

Органический растворитель	Изопропанол	Этанол	Ацетон
Элементный анализ (C, H, N, Cl)	Оп. 1*	Оп. 1**	Оп. 3*
Содержание воды (%)	9,05	9,13	8,94
Порошковая дифракция рентгеновских лучей	Оп. 1*	Оп. 1**	Оп. 1**
ИК-спектр поглощения	Оп. 1*	Оп. 1**	Оп. 1**

* : описано в

** : совпадение с

Как видно из табл. 6, если использовали этанол или ацетон в качестве органического растворителя вместо изопропанола, то получали те же самые результаты элементного анализа, содержание воды, результаты порошковой дифракции рентгеновских лучей и инфракрасный спектр поглощения, что и аналогичные параметры для дигидрата.

Пример 4 (воспроизводимость в большом масштабе).

Следуя способу примера 3, получали еще две партии дигидрата данного изобретения. Воспроизводимость физических свойств была подтверждена. Табл. 7 показывает эти результаты.

Таблица 7

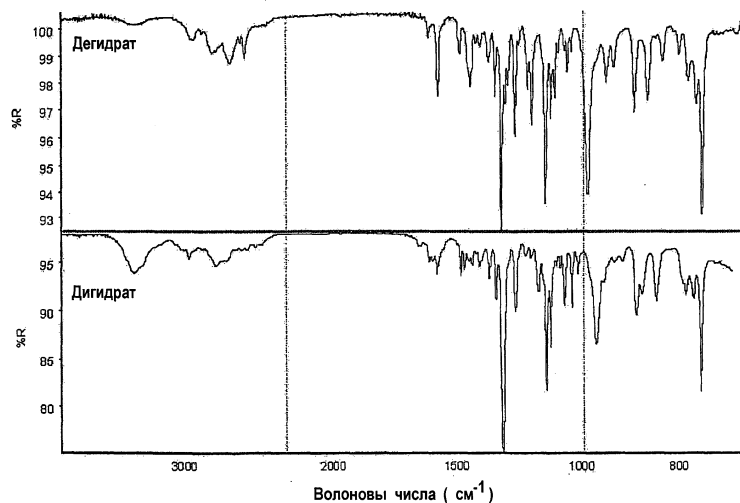
Партия	1 (Оп. 3)	2	3
Элементный анализ (C, H, N, Cl)	Оп. 3*	Оп. 3**	Оп. 3**
Содержание воды (%)	8,87	8,89	8,90
Порошковая дифракция X-лучей	Оп. 1**	Оп. 1**	Оп. 1**
ИК-спектр поглощения	Оп. 1**	Оп. 1**	Оп. 1**
* : описано в			
** : совпадение с			

Замечание: партия 1 относится к дигидрату, полученному в примере 3

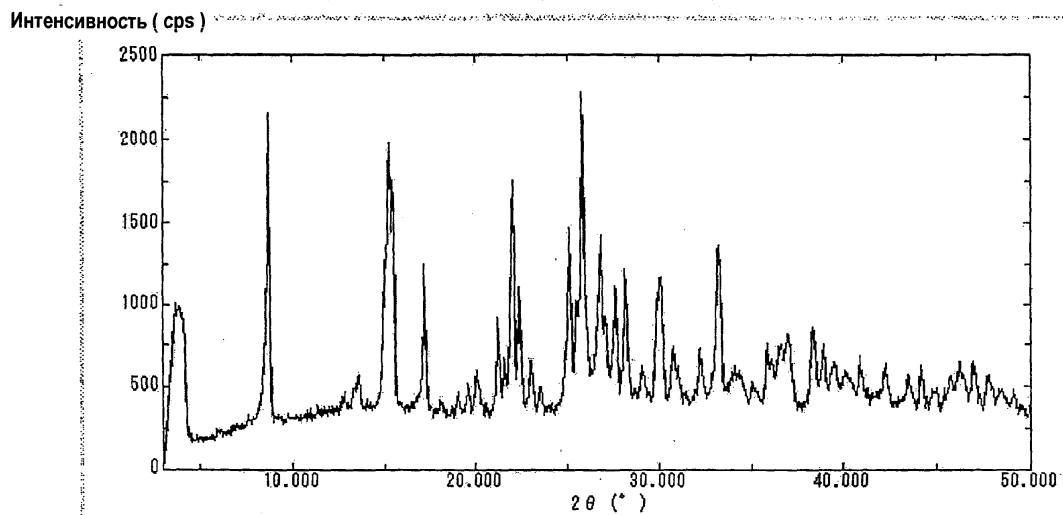
Как видно из табл. 7, все партии проявляют физические свойства, включающие элементный анализ, содержание воды, порошковую дифракцию рентгеновских лучей и инфракрасный спектр поглощения, характерные для дигидрата. Результаты указывают, что дигидрат данного изобретения может быть получен с высокой воспроизводимостью в широкомасштабном производстве.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

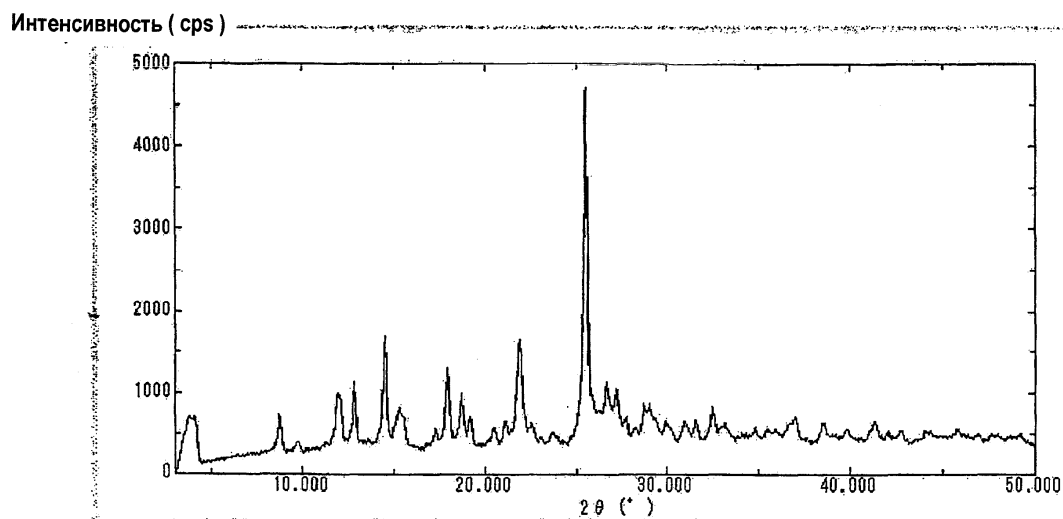
1. Гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина.
2. Гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина по п.1, который содержит от 8,80 до 9,40% воды, определенной по способу Карла Фишера.
3. Гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина по п.1 или 2, который проявляет характеристические пики на рентгенограмме, полученной методом порошковой дифракции при угле дифракции (2 θ), равном 8,660, 15,240, 17,180, 25,100, 25,780, 26,780, 28,100, 30,060 и 33,200 $^{\circ}$ C.
4. Гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина по любому из пп.1-3, который проявляет характеристические абсорбционные пики в инфракрасном спектре поглощения при приблизительно 854, 974, 1146, 1323 и 3418 cm^{-1} .
5. Способ получения гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина, по любому из пп.1-4, включающий растворение гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина в воде при температуре от 50 до 100 $^{\circ}$ C, затем добавление гидрофильного органического растворителя к полученному раствору и охлаждение смеси до температуры от 0 до 30 $^{\circ}$ C.
6. Способ получения гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина по п.5, где воду используют в количестве от 1,0 до 2,0 раз больше по массе по отношению к гидрохлориду (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина.
7. Способ получения гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина по п.5 или 6, где массовое отношение воды к гидрофильному органическому растворителю составляет от 1:2 до 1:6.
8. Композиция лекарственного средства, содержащая гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина и фармацевтически приемлемый носитель.
9. Композиция лекарственного средства по п.8, которая применяется для лечения церебрососудистого нарушения.
10. Лекарственное средство, содержащее гидрохлорид дигидрат (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина.
11. Применение гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина для приготовления лекарственного средства.
12. Способ предупреждения и/или лечения церебрососудистых нарушений, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества гидрохлорид дигидрата (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина.



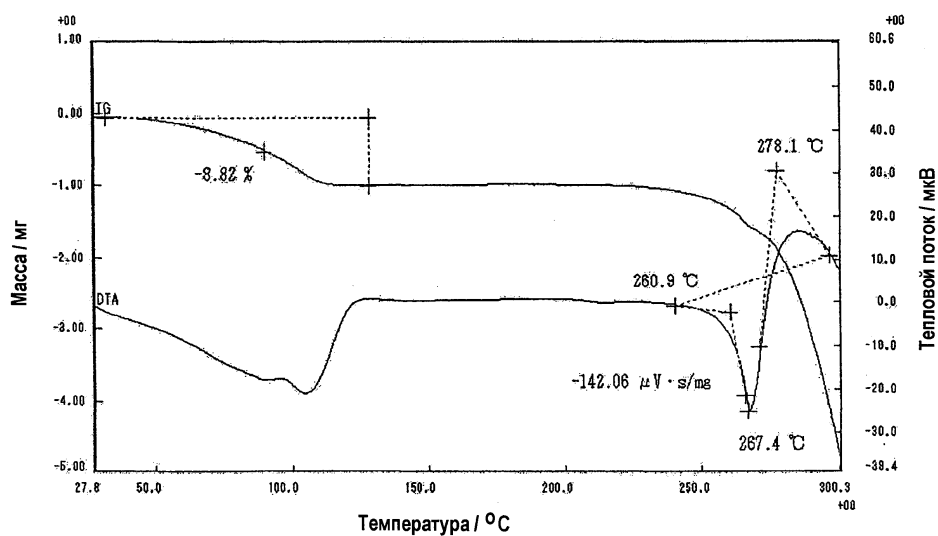
Фиг. 1



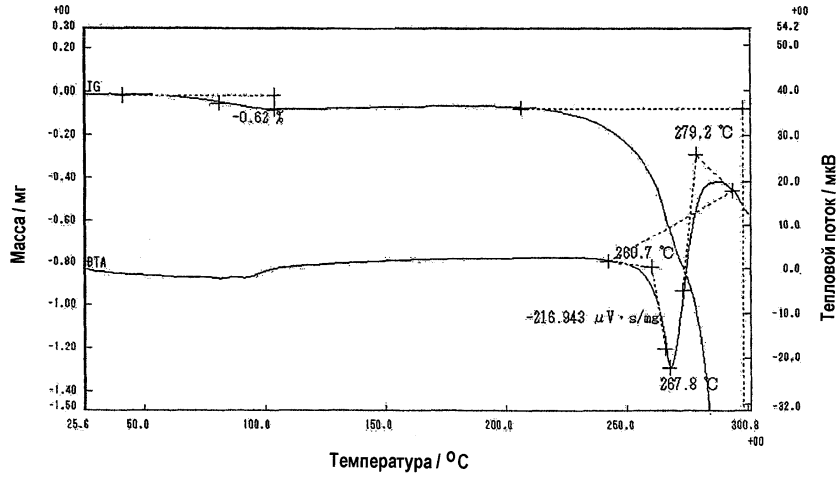
Фиг. 2



Фиг. 3

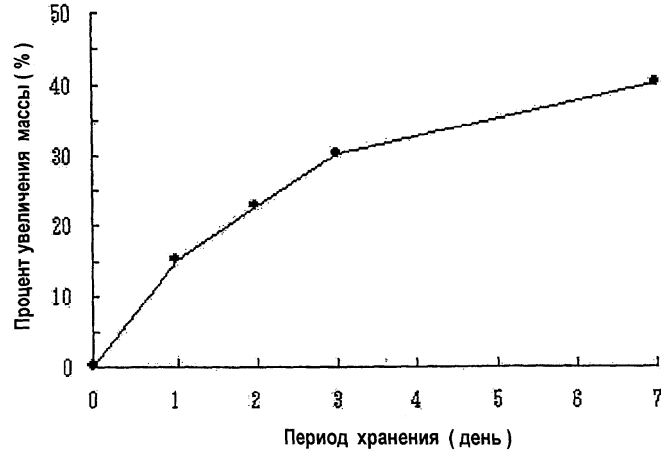


Фиг. 4

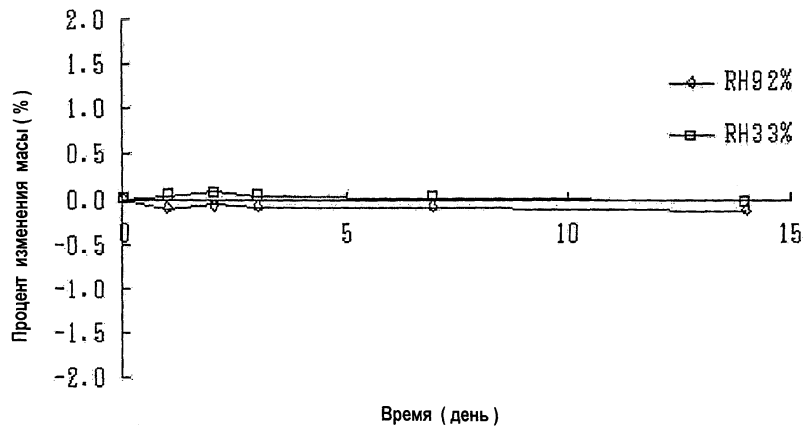


Фиг. 5

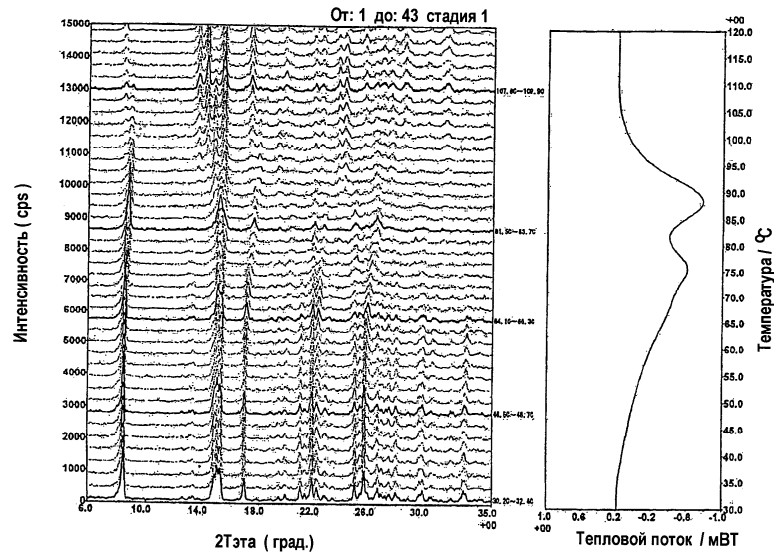
Гигроскопическое поведение кристаллов дегидрата



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

