

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202191339** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2021.08.27

(51) Int. Cl. *C07D 217/02* (2006.01)  
*A61K 31/472* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)  
*A61P 27/06* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.12.16

---

(54) **НОВАЯ ФОРМА ИЗОХИНОЛИНСУЛЬФОНАМИДА**

---

(31) 2018-235213

(32) 2018.12.17

(33) JP

(86) PCT/JP2019/049099

(87) WO 2020/129876 2020.06.25

(71) Заявитель:

**Д. ВЕСТЕРН ТЕРАПЬЮТИКС  
ИНСТИТЮТ, ИНК. (JP)**

(72) Изобретатель:

**Хидака Хироеси, Суми Кенго,  
Идзухара Такаси (JP)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Представлен стабильный кристалл соли N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, обладающий свойствами, желательными для фармацевтической лекарственной субстанции, и, более конкретно, ангидрид дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида.

**A1**

**202191339**

**202191339**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568939EA/050

### НОВАЯ ФОРМА ИЗОХИНОЛИНСУЛЬФОНАМИДА

Область техники, к которой относится изобретение

[0001]

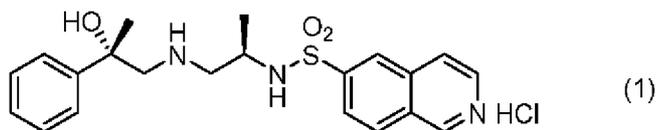
Настоящее изобретение относится к новой форме соединения изохинолинсульфонамида, которая применима в качестве лекарственного средства.

Уровень техники

[0002]

Моногидрохлорид N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида является соединением, представленным следующей формулой (1), и описан в патентном документе 1, как применимый для лечения глаукомы и в качестве гипотензивного средства. Традиционно соединение (1), моногидрохлорид, было известно только как соль N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида.

[0003]



[0004]

При помещении в атмосферу окружающей среды и воздействии воздуха в течение некоторого количества времени твердый порошок соединения (1) постепенно теряет свою порошкообразную природу и превращается в сильно вязкую пасту. Это обусловлено тем, что соединение (1) является сильно гигроскопичным. Эта особенность не только приводит к большим затруднениям для изготовителей лекарственных средств и других, но и требует особого внимания с точки зрения контроля качества во время хранения, что является затруднением, которое преодолевают вследствие применения соединения (1) в качестве лекарственного вещества.

[0005]

Тогда как соединение (1) классифицируется, как то, что называется соединением изохинолинсульфонамида, следующие соединения до настоящего времени были известны в виде стабильных кристаллов лекарственного средства этого типа: полугидрат гидрохлорида 1-(5-изохинолинсульфонил)гомопиперазина (патентный документ 2), дигидрат гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (патентный документ 3), ангидрид гидрохлорида (S)-(-)-1-(4-фторизохинолин-5-ил)сульфонил-2-метил-1,4-гомопиперазина (патентный документ 4) и моногидрохлорид (S)-1-(4-хлор-5-изохинолинсульфонил)-3-(метиламино)пирролидина (патентный документ 5). Как очевидно из этих примеров, получен стабильный кристалл изохинолинсульфонамида в виде ангидрида или гидрата его моногидрохлорида; однако,

хотя соединение (1) является моногидрохлоридом, желательный стабильный кристалл не был получен ни в виде ангидрида, ни в виде гидрата.

Список литературы

Патентный документ

[0006]

[Патентный документ 1] Международная патентная публикация 2012/086727

[Патентный документ 2] Патент Японии No. 2899953

[Патентный документ 3] Международная патентная публикация 2006/057397

[Патентный документ 4] Патент Японии No. 5819705

[Патентный документ 5] Международная патентная публикация 2009/004792

Сущность изобретения

Техническая задача

[0007]

Соответственно, задачей настоящего изобретения является получение стабильного кристалла соли N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, обладающего желательными для фармацевтической лекарственной субстанции свойствами.

Решение задачи

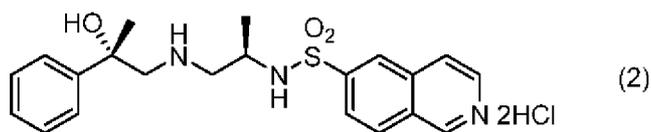
[0008]

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования по получению стабильной соли N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида и неожиданно установили, что соединение (2), которое представлено приведенной ниже формулой, обладает чрезвычайно высокой стабильностью. В частности, соединение (2) является ангидридом дигидрохлорида и установлено, что он стабилизируется в виде соли, отличной от любой обычной соли изохинолинсульфонамида. Установлено, что соединение (2) не обладает гигроскопичностью в атмосфере, как соединение (1), и стабильно при нагревании. Кроме того, с точки зрения растворимости в воде соединение (2) было более благоприятным, чем соединение (1).

В целом, фармацевтическая лекарственная субстанция в форме кристалла желательна. Анализ с помощью порошковой рентгенографии кристалличности соединений (1) и (2) показал, что соединение (1) являлось аморфным, а соединение (2) обладало кристалличностью.

Эти данные показывают, что соединение (2) обладает физико-химическими свойствами, которые с очевидностью являются более подходящими для фармацевтической лекарственной субстанции, чем свойства соединения (1).

[0009]



[0010]

Следовательно, настоящее изобретение предоставляет следующие объекты, описанные в пунктах [1] - [8]:

[0011]

[1] Ангидрид дигидрохлорида N-[(R)-1-((S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида.

[2] Кристалл ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-((S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, имеющий характеристические пики при углах  $2\theta$ , равных  $6,8\pm 0,1^\circ$ ,  $10,0\pm 0,1^\circ$ ,  $12,7\pm 0,1^\circ$ ,  $14,6\pm 0,1^\circ$ ,  $14,8\pm 0,1^\circ$ ,  $16,2\pm 0,1^\circ$ ,  $17,4\pm 0,1^\circ$ ,  $17,8\pm 0,1^\circ$ ,  $19,5\pm 0,1^\circ$ ,  $20,0\pm 0,1^\circ$ ,  $21,6\pm 0,1^\circ$ ,  $24,7\pm 0,1^\circ$ ,  $25,5\pm 0,1^\circ$ ,  $25,8\pm 0,1^\circ$ ,  $29,8\pm 0,1^\circ$ ,  $39,5\pm 0,1^\circ$  и  $44,9\pm 0,1^\circ$ , в спектре порошковой рентгеновской дифракции.

[3] Кристалл ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-((S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, имеющий характеристические пики при примерно  $703\pm 5$ ,  $1143\pm 5$ ,  $1165\pm 5$ ,  $1174\pm 5$ ,  $1325\pm 5$ ,  $1655\pm 5$ ,  $2558\pm 5$ ,  $2634\pm 5$ ,  $2691\pm 5$ ,  $3122\pm 5$ ,  $3235\pm 5$  и  $3396\pm 5$   $\text{см}^{-1}$  в инфракрасном спектре поглощения.

[4] Кристалл ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-((S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, имеющий эндотермический пик при примерно  $237^\circ\text{C}\pm 5^\circ\text{C}$  по данным дифференциального сканирующего калориметрического анализа.

[5] Кристалл ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-((S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, имеющий содержание воды, равное от 0% до 0,16%, по данным определения содержания воды по методу Карла Фишера.

[6] Способ получения кристалла ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-((S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, описанный в любом из параграфов [2] - [5], включающий добавление не менее 2 экв. хлористоводородной кислоты к N-[(R)-1-((S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамиду, растворение полученного твердого вещества в этаноле и воде и осаждение кристалла с использованием не являющегося этанолом полярного растворителя.

[7] Фармацевтическая композиция, содержащая ангидрид дигидрохлорида N-[(R)-1-((S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, описанный в любом из параграфов [1] - [5], и фармацевтически приемлемый носитель.

[8] Применение ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-((S)-2-гидрокси-2-

фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, описанного в любом из параграфов [1] - [5], для приготовления лекарственного средства.

Эффект изобретения

[0012]

Кристалл ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, предлагаемого в настоящем изобретении, является менее гигроскопичным, более стабильным по отношению к нагреванию и лучше растворимым в воде, чем соединение (1). Поэтому ангидрид дигидрохлорида (2), предлагаемый в настоящем изобретении, является подходящей формой соли, обладающей желательными для фармацевтической лекарственной субстанции свойствами. Более конкретно, когда соль N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида получают или применяют в качестве фармацевтической лекарственной субстанции, применение соединения (2), которое является стабильным ангидридом дигидрохлорида, делает более легким использование соли с точки зрения не только обрабатываемости, то и контроля качества. Когда соединение (2) применяют в растворе препарата, не требуется ни проведение специальных операций на стадии приготовления, ни использование добавок и т. п. для увеличения растворимости и проявляются лишь небольшие затруднения относительно осаждения при охлаждении и т. п., обусловленные его хорошей растворимостью в воде.

Краткое описание чертежей

[0013]

На фиг. 1 приведен спектр порошковой рентгеновской дифракции соединения (2).

На фиг. 2 приведен спектр порошковой рентгеновской дифракции соединения (1).

На фиг. 3 приведен инфракрасный спектр поглощения соединения (2).

На фиг. 4 приведен инфракрасный спектр поглощения соединения (1).

На фиг. 5 приведены результаты дифференциального сканирующего калориметрического анализа соединения (2).

На фиг. 6 приведены результаты дифференциального сканирующего калориметрического анализа соединения (1).

На фиг. 7 представлена стабильность поглощения влаги соединением (2) и соединением (1).

На фиг. 8 представлена стабильность поглощения влаги соединением (2), соединением (3) и соединением (4).

На фиг. 9 представлена термическая стабильность соединения (2) и соединения (1).

На фиг. 10 представлена растворимость в воде соединения (2) и соединения (1).

Подробное описание изобретения

[0014]

Ангидрид дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, предлагаемый в настоящем изобретении, можно

получить по следующей методике:

Во-первых, свободную форму N-[(R)-1-[(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино]пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида можно получить по методике, описанной в патентном документе 1. Когда 2 экв. или более хлористоводородной кислоты добавляют к полученной таким образом свободной форме, растворенной в органическом растворителе, получают кристалл ангидрида дигидрохлорида. Путем растворения полученного кристалла в этаноле и воде и осаждения растворенного вещества с использованием не являющегося этанолом полярного растворителя, такого как ацетонитрил, 1,4-диоксан, ацетон или изопропиловый спирт, можно получить кристалл высокой чистоты.

При более подробном описании, свободная форма становится кристаллом ангидрида дигидрохлорида, когда 2 экв. или более хлористоводородной кислоты добавляют после растворения свободной формы в органическом растворителе, таком как дихлорметан, 1,4-диоксан или этанол. Количество используемого органического растворителя может быть таким, которое обеспечивает растворение свободной формы. Количество добавляемой хлористоводородной кислоты может составлять 2 экв. или более и не требуется ее добавление в большом избытке.

Полученный дигидрохлорида растворяют при 30°C-80°C в этаноле, добавляют воду при такой же температуре и смесь перемешивают до полного растворения кристаллов. Количество используемого этанола предпочтительно равно от 6 до 30 мл на 1 г кристалла дигидрохлорида. Количество используемой воды предпочтительно равно от 1 до 3 мл на 1 г кристалла дигидрохлорида.

Затем, путем добавления не являющегося этанолом полярного растворителя, такого как ацетонитрил, 1,4-диоксан, ацетон или изопропиловый спирт, и охлаждения смеси до 0°C-30°C, можно получить кристалл высокой чистоты соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении. Количество используемого не являющегося этанолом полярного растворителя предпочтительно равно от 18 до 90 мл на 1 г кристалла дигидрохлорида. Кристалл высокой чистоты, указанный в настоящем изобретении, означает кристалл, обладающий по данным ВЭЖХ чистотой, составляющей 99% или более.

[0015]

Полученное соединение (2) представляет собой кристалл, имеющий характеристические пики при углах  $2\theta$ , равных  $6,8\pm 0,1^\circ$ ,  $10,0\pm 0,1^\circ$ ,  $12,7\pm 0,1^\circ$ ,  $14,6\pm 0,1^\circ$ ,  $14,8\pm 0,1^\circ$ ,  $16,2\pm 0,1^\circ$ ,  $17,4\pm 0,1^\circ$ ,  $17,8\pm 0,1^\circ$ ,  $19,5\pm 0,1^\circ$ ,  $20,0\pm 0,1^\circ$ ,  $21,6\pm 0,1^\circ$ ,  $24,7\pm 0,1^\circ$ ,  $25,5\pm 0,1^\circ$ ,  $25,8\pm 0,1^\circ$ ,  $29,8\pm 0,1^\circ$ ,  $39,5\pm 0,1^\circ$  и  $44,9\pm 0,1^\circ$ , в спектре порошковой рентгеновской дифракции. В этом случае порошковую рентгеновскую дифракцию можно провести с использованием излучения меди  $K\alpha$ .

[0016]

Кроме того, соединение (2) имеет характеристические пики при примерно  $703\pm 5$ ,  $1143\pm 5$ ,  $1165\pm 5$ ,  $1174\pm 5$ ,  $1325\pm 5$ ,  $1655\pm 5$ ,  $2558\pm 5$ ,  $2634\pm 5$ ,  $2691\pm 5$ ,  $3122\pm 5$ ,  $3235\pm 5$  и  $3396\pm 5$   $\text{см}^{-1}$  в инфракрасном спектре поглощения.

[0017]

Соединение (2) имеет эндотермический пик при примерно  $237^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  по данным дифференциального сканирующего калориметрического анализа. Кроме того, соединение (2) имеет содержание воды, равное от 0% до 0,16%, по данным определения содержания воды по методу Карла Фишера.

[0018]

Как показано на фиг. 7 или на фиг. 8, соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, вообще не меняет массу вследствие поглощения воды в атмосфере окружающей среды во время хранения при  $50^{\circ}\text{C}/70\% \text{ ОВ}$ . С другой стороны, установлено, что у соединения (1), описанного в патентном документе 1, или соединения (3) и (4), масса увеличивается вследствие поглощения воды и в соответствующих условиях заметно изменяются характеристики. Кроме того, как показано на фиг. 9, соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, стабильно при  $70^{\circ}\text{C}$ , тогда как соединение (1) нестабильно с очевидным изменением внешнего вида. Эти данные показывают, что соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, является менее гигроскопичным и более стабильным при нагревании, чем соединение (1). Если приготовить 5% водный раствор соединения (1) и соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, и сопоставить их прозрачность, то оказывается, что водный раствор соединения (2) является бесцветным и прозрачным, тогда как водный раствор соединения (1) является полупрозрачным и соединение полностью не растворяется. Следовательно, результаты показывают, что соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, обладает высокой растворимостью в воде (фиг. 10).

[0019]

Соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, применимо в качестве активного ингредиента для лечения глаукомы и в качестве гипотензивного средства.

Соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить перорально и парентерально. Дозированные формы, которые можно использовать, включают таблетки, капсулы, гранулы, порошки, препараты для инъекции и глазные примочки, которые можно использовать в комбинации с обычно используемыми средствами.

[0020]

Для пероральных препаратов, таких как таблетки, капсулы, гранулы и порошки, при необходимости, например, можно использовать в комбинации с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, следующие: инертные наполнители, такие как лактоза, маннит, крахмал, кристаллическая целлюлоза, легкая безводная кремниевая кислота, карбонат кальция и гидрофосфат кальция; смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота, стеарат магния и тальк; связующие, такие как крахмал, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон; разрыхлители, такие как карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза низкой степени замещения и цитрат кальция; агенты для нанесения покрытия, такие как

гидроксипропилметилцеллюлоза, макрогол и силиконовая смола; стабилизаторы, такие как этил-пара-оксибензоат и бензиловый спирт; корректоры вкуса/запаха, такие как подсластители, подкисляющие агенты и вкусовые добавки; и другие добавки.

Для парентеральных препаратов, таких как препараты для инъекции и глазные примочки, при необходимости, например, можно использовать в комбинации соединением (2), предлагаемым в настоящем изобретении, следующие: изотонические агенты, такие как глицерин, пропиленгликоль, хлорид натрия, хлорид калия, сорбит и маннит; буферные реагенты, такие как фосфорная кислота, фосфаты, лимонная кислота, ледяная уксусная кислота,  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота и трометамол; регуляторы pH, такие как хлористоводородная кислота, лимонная кислота, фосфорная кислота, ледяная уксусная кислота, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и гидрокарбонат натрия; солюбилизаторы или диспергирующие агенты, такие как полисорбат 80, полиоксиэтилен-отвержденное касторовое масло 60, макрогол 4000, очищенный лецитин сои и полиоксиэтилен (160) полиоксипропилен (30) гликоль; полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза; загущающие агенты, такие как поливиниловый спирт и поливинилпирролидон; стабилизаторы, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота и этилендиаминтетраацетат натрия; консерванты общего назначения или антисептики, такие как сорбиновая кислота, сорбат калия, бензалконийхлорид, бензетонийхлорид, метил-пара-оксибензоат, пропил-пара-оксибензоат и хлорбутанол; и анальгетики, такие как хлорбутанол, бензиловый спирт и лидокаин.

В случае препарата для инъекции или глазной примочки желательно установить значение pH, равное от 4,0 до 8,0 и установить осмотическое давление, равное примерно 1,0.

[0021]

Дозу соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, необязательно можно выбрать в соответствии с симптомами, возрастом, дозированной формой и другими факторами. В виде перорального препарата, например, соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить в суточной дозе, равной от 0,01 до 1000 мг, предпочтительно от 1 до 100 мг, в виде одной или нескольких разделенных доз.

В виде глазной примочки соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, обычно можно вводить в концентрации от 0,0001% до 10% (мас./об.), предпочтительно от 0,01% до 5% (мас./об.), в виде одной или нескольких разделенных доз. В случае внутривенного введения суточная доза равна от 0,1 до 100 мг для одного пациента, предпочтительно от 1 до 30 мг для одного пациента. В случае перорального введения суточная доза равна от 1 до 1000 мг для одного пациента, предпочтительно от 10 до 30 мг для одного пациента. В некоторых случаях достаточна меньшая доза; в других случаях может потребоваться более высокая доза. Соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить в виде от двух до трех разделенных доз в сутки.

## Примеры

[0022]

Настоящее изобретение ниже конкретно описывается с помощью следующих примеров и примеров исследования, которые, однако не рассматриваются, как ограничивающие настоящее изобретение.

[0023]

Синтез кристаллов ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида

[0024]

## Пример 1

N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамид, полученный по методике, описанной в патентном документе 1 (0,374 г), растворяли в этаноле (10 мл), при комнатной температуре добавляли 2М раствор диэтилового эфира хлористоводородной кислоты (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и полученный фильтрат сушили при пониженном давлении и получали кристаллы (0,378 г).

Этанол (200 мл) добавляли к полученным таким образом кристаллам (33,4 г) и при перемешивании добавляли воду (40 мл) при 80°C до полного растворения кристаллов. Добавляли ацетонитрил (600 мл) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали, и полученный фильтрат сушили при пониженном давлении и получали белые кристаллы высокой чистоты (25,0 г, ВЭЖХ чистота 99,7%). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, δ м.д): 0,83 (3H, д), 1,73 (3H, с), 2,98 (1H, дд), 3,19 (1H, дд), 3,44 (1H, д), 3,64 (1H, д), 3,79-3,80 (1H, м), 7,45 (1H, дд), 7,53 (2H, дд), 7,59 (2H, дд), 8,25 (1H, дд), 8,51 (1H, д), 8,62 (1H, д), 8,69 (1H, д), 8,73 (1H, с), 9,74 (1H, с). MS m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>.

[0025]

## Пример 2

Кристаллы ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, полученные в примере 1 (250 мг), обрабатывали таким же образом, как в примере 1, с тем отличием, что использовали 1,4-диоксан вместо ацетонитрила, и получали белые кристаллы высокой чистоты (216 мг). Данные <sup>1</sup>H NMR были такими же, как для кристаллов, полученных в примере 1.

[0026]

## Пример 3

Кристаллы ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, полученные в примере 1 (250 мг), обрабатывали таким же образом, как в примере 1, с тем отличием, что использовали ацетон вместо ацетонитрила, и получали белые кристаллы высокой чистоты (200 мг). Данные <sup>1</sup>H NMR были такими же, как для кристаллов, полученных в примере 1.

[0027]

## Пример 4

Кристаллы ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, полученные в примере 1 (250 мг), обрабатывали таким же образом, как в примере 1 с тем отличием, что использовали изопропиловый спирт вместо ацетонитрила, и получали белые кристаллы высокой чистоты (120 мг). Данные  $^1\text{H}$  NMR были такими же, как для кристаллов, полученных в примере 1.

[0028]

Синтез эталонных соединений описано ниже. Хотя в патентном документе 1 подробно не описано получение моногидрохлорида и дигидрохлорида, можно регулировать количество молекул добавленной хлористоводородной кислоты путем добавления 1 экв. хлористоводородной кислоты или 2 экв. или более хлористоводородной кислоты в пересчете на свободное соединение.

[0029]

## Эталонный пример 1

Синтез моногидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида (1)

N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамид, полученный по методике, описанной в патентном документе 1 (1,95 г) растворяли в дихлорметане (5 мл) и диэтиловом эфире (20 мл) и 1M раствор диэтилового эфира хлористоводородной кислоты (4,7 мл) добавляли при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем осадившееся твердое вещество отфильтровывали, и полученный фильтрат сушили при пониженном давлении и получали искомый продукт в виде белого твердого вещества (1,85 г, ВЭЖХ, чистота 98,4%). Данные  $^1\text{H}$  NMR согласовывались с данными, приведенными в патентном документе 1.

[0030]

## Эталонный пример 2

Синтез дигидрохлорида (R)-N-{1-(фенетиламино)пропан-2-ил}изохинолин-6-сульфонамида (3)

Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества по методике, описанной в патентном документе 1. Данные  $^1\text{H}$  NMR согласовывались с данными, приведенными в патентном документе 1.

[0031]

## Эталонный пример 3

Синтез дигидрохлорида N-[(R)-1-{(R)-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида (4)

Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества по методике, описанной в патентном документе 1. Данные  $^1\text{H}$  NMR согласовывались с данными, приведенными в патентном документе 1..

[0032]

Полученные таким образом кристаллы высокой чистоты соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, исследовали с помощью элементного анализа, порошковой рентгеновской дифракции, инфракрасной спектроскопии поглощения, дифференциального сканирующего калориметрического анализа и путем измерения содержания влаги. Результаты приведены ниже.

[0033]

(1) Элементный анализ

Результаты элементного анализа соединения (2) (MICRO CORDER JM10 model from J-SCIENCE LAB Co., Ltd.) приведены ниже. Численные значения в скобках являются значениями, рассчитанными для молекулярной формулы  $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3S$  соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении.

C, 53,30% (53,39%); H, 5,78% (5,76%); N, 8,91% (8,89%)

[0034]

(2) Порошковая рентгеновская дифракция

В порошковой рентгеновской дифракции (модель RINT-TTRIII широкоугольного рентгеновского дифракционного анализатора фирмы Rigaku Corporation), кристалл ангидрида дигидрохлорида (2), предлагаемого в настоящем изобретении, обладает рентгенограммой, приведенной на фиг. 1, с характеристическими пиками при углах дифракции ( $2\theta$ ), равных  $6,80^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $12,7^\circ$ ,  $14,6^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $16,2^\circ$ ,  $17,4^\circ$ ,  $17,8^\circ$ ,  $19,5^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $24,7^\circ$ ,  $25,5^\circ$ ,  $25,8^\circ$ ,  $29,8^\circ$ ,  $39,5^\circ$  и  $44,9^\circ$ . Для сравнения на фиг. 2 приведен спектр порошковой рентгеновской дифракции соединения (1). Как очевидно из фиг. 2, соединение (1), в отличие соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, являлось аморфным.

[0035]

(3) Инфракрасные спектры поглощения

При исследовании с помощью инфракрасного спектрофотометра (FTS7000e фирмы Agilent Technologies, Inc.) инфракрасный спектр поглощения кристалла соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, обладает видом, приведенным на фиг. 3, с характеристическими пиками при примерно  $703$ ,  $1143$ ,  $1165$ ,  $1174$ ,  $1325$ ,  $1655$ ,  $2558$ ,  $2634$ ,  $2691$ ,  $3122$ ,  $3235$  и  $3396$   $\text{cm}^{-1}$ . Для сравнения на фиг. 4 приведен инфракрасный спектр поглощения соединения (1). Как очевидно из фиг. 4, соединение (1) обладает пиками поглощения, отличающимися от пиков соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении.

[0036]

(4) Дифференциальный сканирующий калориметрический анализ

По данным дифференциального сканирующего калориметрического анализа (дифференциальный сканирующий калориметр DSC-50 фирмы Shimadzu Corporation) эндотермический пик кристалла соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, находился при  $237^\circ\text{C}$ , как показано на фиг. 5. Для сравнения на фиг. 6 приведены

результаты дифференциального сканирующего калориметрического анализа соединения (1). Как очевидно из фиг. 6, соединение (1) обладает эндотермическим пиком, отличающимся от пика соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении.

[0037]

#### (2) Содержание воды

По данным определения по методу Карла Фишера (прибор для определения влажности MKC-610 Karl Fischer фирмы Kyoto Electronics Manufacturing Co., Ltd.), содержание воды в кристаллах соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, равнялось 0,16%.

[0038]

#### Пример исследования 1

Сравнительное исследование стабильности при поглощении влаги в атмосфере окружающей среды

Примерно 100 мг соединения (1), полученного в эталонном примере 1, и соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, полученного в примере, отвешивали в пластмассовый контейнер и выдерживали в атмосфере окружающей среды (25°C-28°C/67%-83% ОВ) со сведением к минимуму влияния давления ветра, попадания инородных веществ и т. п. сверху и со всех направлений в течение 7 дней. В день 0 и день 7 образцы взвешивали и исследовали внешний вид.

Результаты приведены на фиг. 7. Соединение (1) характеризовалось увеличением массы в процентах в день 7, равным 11%. Кроме того, отмечено очевидное влияние явления поглощения влаги на внешний вид, что убедительно указывало на увеличение массы вследствие поглощения воды. С другой стороны, соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, не характеризовалось увеличением массы или изменением внешнего вида даже в день 7.

Эти данные показывают, что соединение (2), предлагаемое в настоящем изобретении, было менее гигроскопичным, чем соединение (1).

[0039]

#### Пример исследования 2

Сравнительное исследование стабильности при поглощении при 50°C/70% ОВ

Массу в 100 мг кристаллов соединений (3) и (4), полученных в эталонных примерах 2 и 3, соответственно, и соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, полученного в примере, отвешивали в пластмассовый контейнер и выдерживали в условиях 50°C/70% ОВ в термогидростатической камере (IH400 фирмы Yamato Scientific Co., Ltd.).

Результаты приведены на фиг. 8. Соединения (3) и (4) характеризовались заметным изменением внешнего вида вследствие поглощения влаги после 1 ч выдерживания и их массы увеличивались на 15% и 17%, соответственно. Поэтому исследование прекращали раньше времени. С другой стороны, кристалл соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, не характеризовался ни изменением внешнего вида, ни увеличением массы.

Аналогичным образом, после выдерживания в течение 3 не наблюдалось изменение и не наблюдалось изменение картины пиков порошковой рентгеновской дифракции.

Эти данные показывают, что соединения (3) и (4) очевидно обладают большей гигроскопичностью, хотя они являются дигидрохлоридами, структурно аналогичными соединению (2), предлагаемому в настоящем изобретении.

[0040]

Пример исследования 3

Сравнительное исследование термической стабильности

Примерно 20 мг соединения (1) эталонного примера 1 и кристаллов соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, полученного в примере, отвешивали в стеклянный сосуд и хранили в термостатируемой камере при 70°C в герметичном виде (инкубатор NA-100N фирмы NISSIN) в течение 14 дней. В день 0, день 7 и день 14 для соединения (1) и соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, исследовали внешний вид и чистоту (ВЭЖХ).

Результаты приведены на фиг. 9. Твердое соединение (1) прочно прилипло к дну стеклянного сосуда в день 7 и его внешний вид менялся с образованием вспененного вещества с увеличением объема и происходило заметное ухудшение характеристик. Поэтому исследование прекращали раньше времени. С другой стороны, кристалл соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, был стабильным, не происходило ни изменение внешнего вида, ни разложение даже в день 14. Не происходило никакого изменения пиков порошковой рентгеновской дифракции.

[0041]

Пример исследования 4

Сравнительное исследование растворимости в воде

Примерно 100 мг соединения (1) эталонного примера 1 и кристаллов соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, отвешивали в стеклянный сосуд, добавляли 2 мл очищенной воды и смесь энергично встряхивали в герметичном состоянии. После выдерживания до прекращения колебаний жидкой поверхности визуально исследовали прозрачность водного раствора при комнатной температуре.

Результаты приведены на фиг. 10. Водный раствор соединения (1) был полупрозрачным. С другой стороны, водный раствор кристаллов соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, был весьма прозрачным, что указывало на полное растворение. Кроме того, через 1 день на дне сосуда с водным раствором соединения (1) обнаружился осадок, тогда как для соединения (2), предлагаемого в настоящем изобретении, осадок не обнаружен.

Промышленное применение

[0042]

Ангидрид дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида (2), предлагаемый в настоящем изобретении, является новым кристаллом, обладающим не только низкой гигроскопичностью, но и высокой

стабильностью по отношению к нагреванию и хорошей растворимостью в воде, таким образом, он обладает чрезвычайно желательными для фармацевтической лекарственной субстанции свойствами.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ангидрид дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида.

2. Кристалл ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, имеющий характеристические пики при углах  $2\theta$ , равных  $6,8\pm 0,1^\circ$ ,  $10,0\pm 0,1^\circ$ ,  $12,7\pm 0,1^\circ$ ,  $14,6\pm 0,1^\circ$ ,  $14,8\pm 0,1^\circ$ ,  $16,2\pm 0,1^\circ$ ,  $17,4\pm 0,1^\circ$ ,  $17,8\pm 0,1^\circ$ ,  $19,5\pm 0,1^\circ$ ,  $20,0\pm 0,1^\circ$ ,  $21,6\pm 0,1^\circ$ ,  $24,7\pm 0,1^\circ$ ,  $25,5\pm 0,1^\circ$ ,  $25,8\pm 0,1^\circ$ ,  $29,8\pm 0,1^\circ$ ,  $39,5\pm 0,1^\circ$  и  $44,9\pm 0,1^\circ$ , в спектре порошковой рентгеновской дифракции.

3. Кристалл ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, имеющий характеристические пики при примерно  $703\pm 5$ ,  $1143\pm 5$ ,  $1165\pm 5$ ,  $1174\pm 5$ ,  $1325\pm 5$ ,  $1655\pm 5$ ,  $2558\pm 5$ ,  $2634\pm 5$ ,  $2691\pm 5$ ,  $3122\pm 5$ ,  $3235\pm 5$  и  $3396\pm 5$   $\text{см}^{-1}$  в инфракрасном спектре поглощения.

4. Кристалл ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, имеющий эндотермический пик при примерно  $237^\circ\text{C}\pm 5^\circ\text{C}$  по данным дифференциального сканирующего калориметрического анализа.

5. Кристалл ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, имеющий содержанием воды, равное от 0% до 0,16%, по данным определения содержания воды по методу Карла Фишера.

6. Способ получения кристалла ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, описанный в любом из п.п. 2-5, включающий:

добавление не менее 2 экв. хлористоводородной кислоты к N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамиду,

растворение полученного твердого вещества в этаноле и воде и

осаждение кристалла с использованием не являющегося этанолом полярного растворителя.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая:

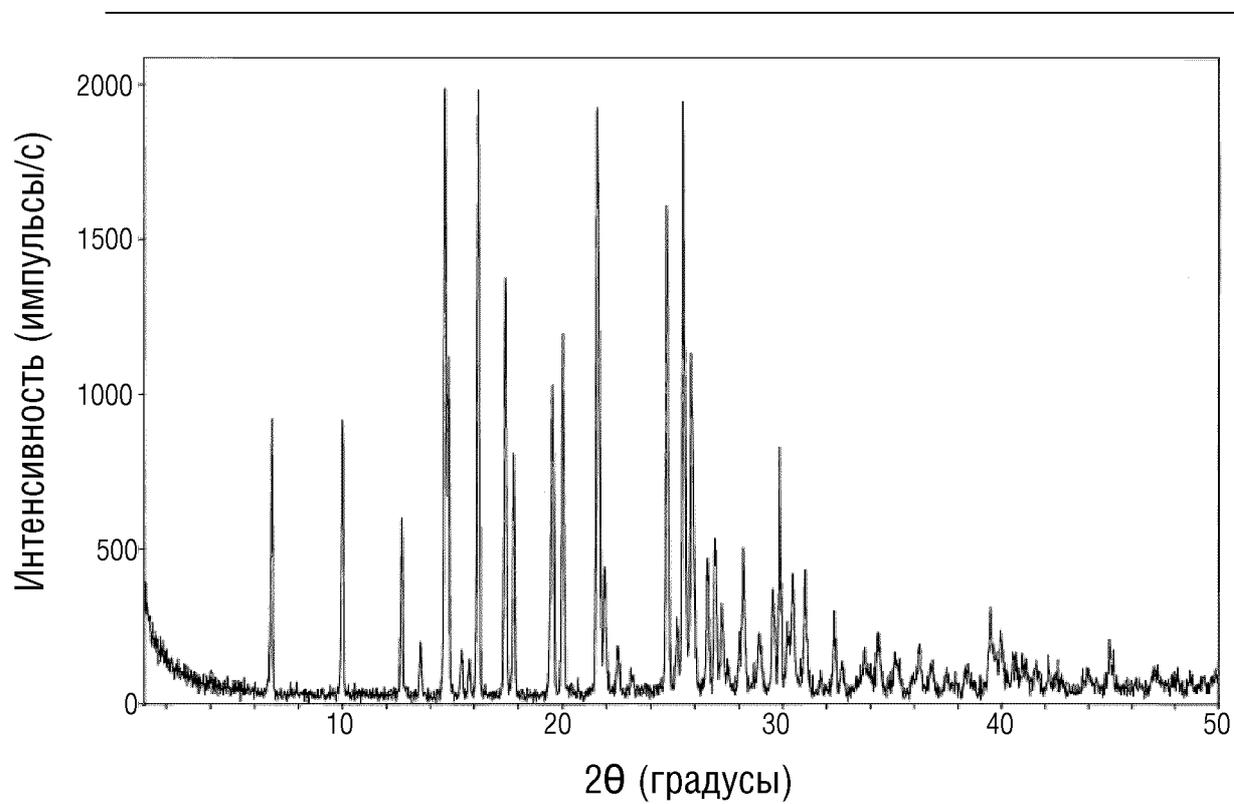
ангидрид дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, описанный в любом из п.п. 1-5; и

фармацевтически приемлемый носитель.

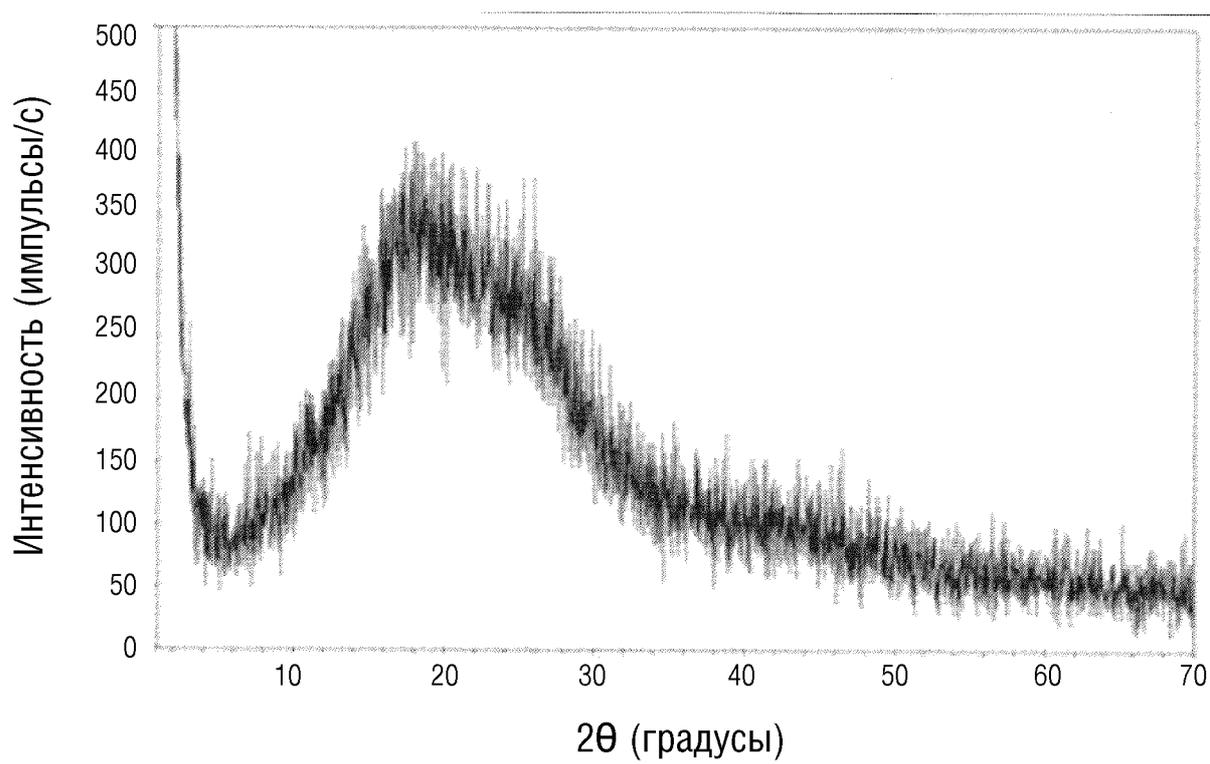
8. Применение ангидрида дигидрохлорида N-[(R)-1-{(S)-2-гидрокси-2-фенилпропиламино}пропан-2-ил]изохинолин-6-сульфонамида, описанного в любом из п.п. 1-5, для приготовления лекарственного средства.

По доверенности

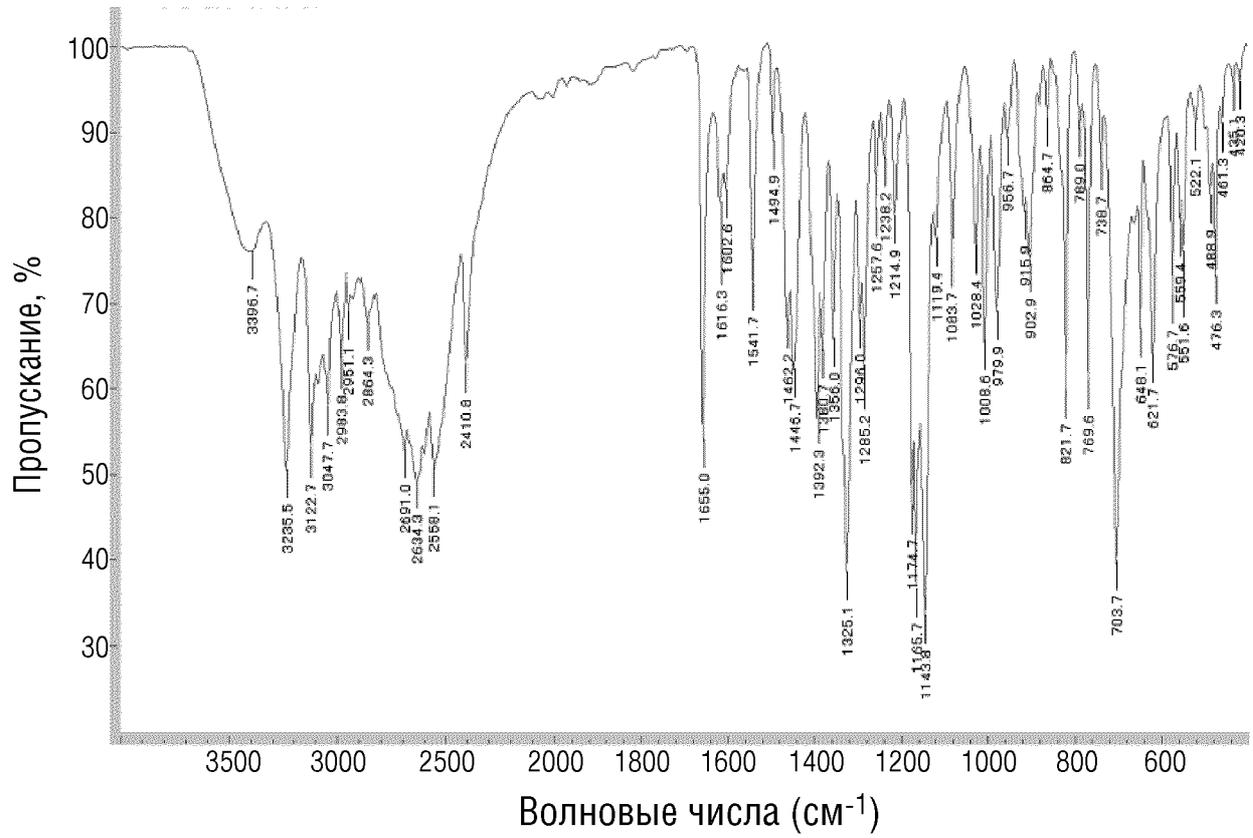
ФИГ.1



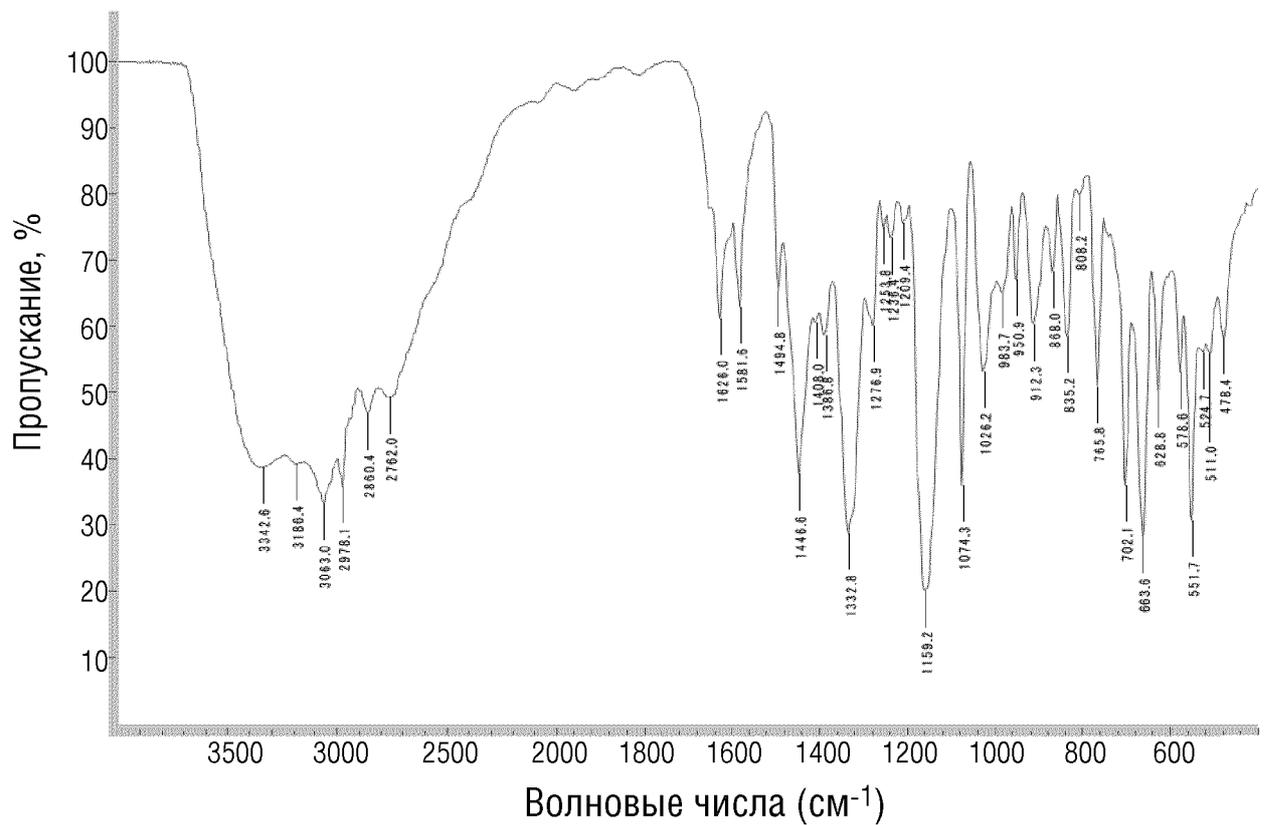
ФИГ.2



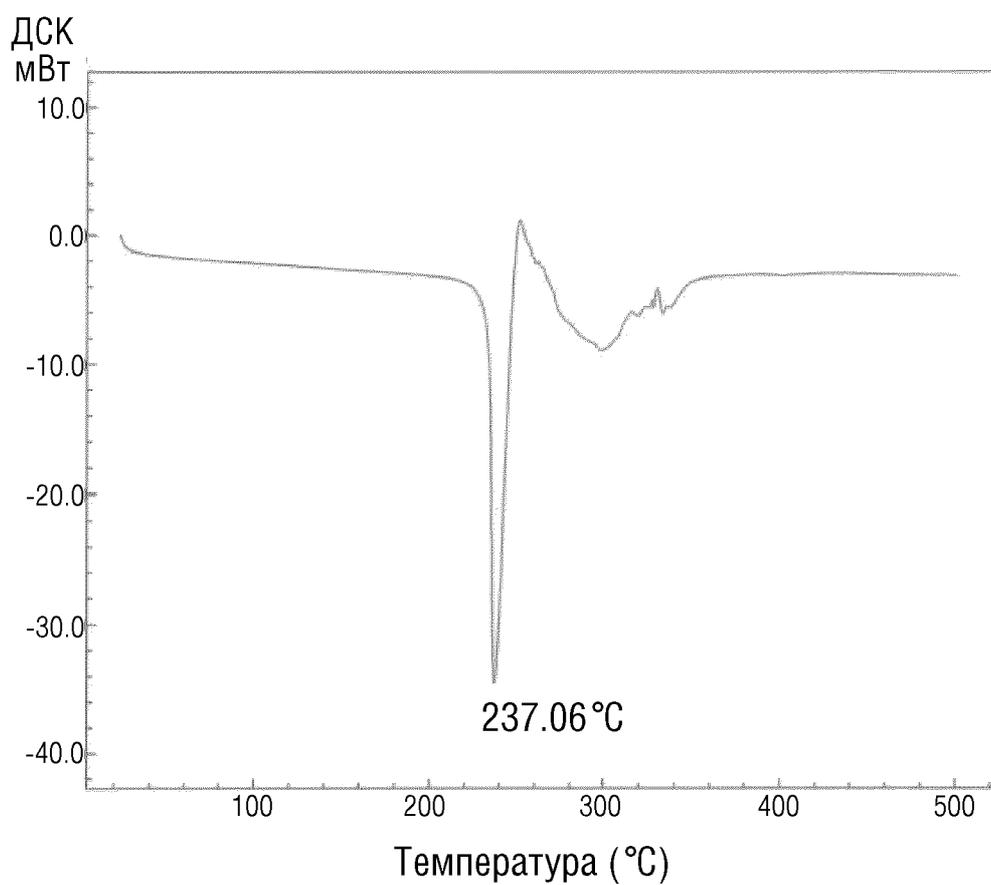
ФИГ.3



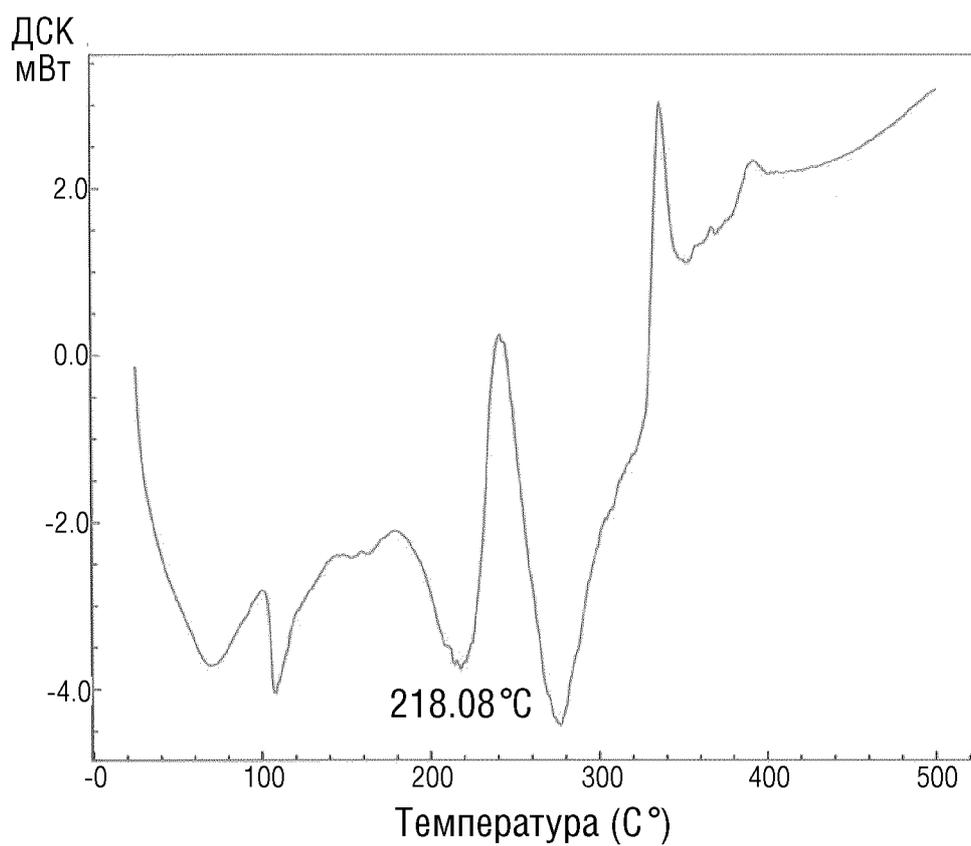
ФИГ.4



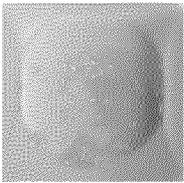
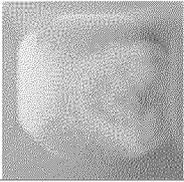
ФИГ.5



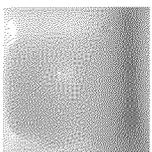
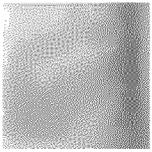
ФИГ.6



ФИГ.7

Соединение	Параметр	Время выдерживания		Увеличение в процентах	День 7, фотография внешнего вида
		День 0	День 7		
Моногидрохлорид (1)	Масса	100 мг	111 мг	11%	
	Внешний вид	Белое твердое вещество	Светло-желтая паста		
Дигидрохлорид (2)	Масса	102 мг	102 мг	0%	
	Внешний вид	Белый кристалл	Белый кристалл		

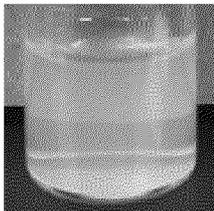
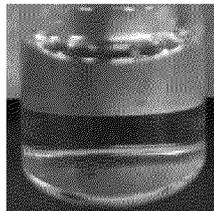
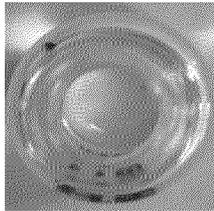
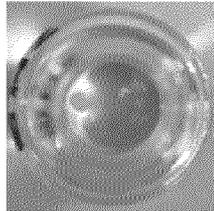
ФИГ.8

Соединение	Параметр	Время выдерживания			Увеличение в процентах	Фотография внешнего вида после выдерживания
		День 0		День 3		
		0 ч	1 ч			
Соединение (3)	Масса	100 мг	115 мг	-	15%	
	Внешний вид	Белое твердое вещество	Светло-желтая паста	-		
Соединение (4)	Масса	100 мг	117 мг	-	17%	
	Внешний вид	Белое твердое вещество	Светло-желтая паста	-		
Дигидрохлорид (2)	Масса	100 мг	100 мг	100 мг	0%	
	Внешний вид	Белый кристалл	Белый кристалл	Белый кристалл		

ФИГ.9

Соединение	Параметр	День хранения		
		День 0	День 7	День 14
Моногидро- хлорид (1)	Внешний вид	Белое твердое вещество 	Белое вспененное вещество 	-
	Чистота (%)	98,4	98,5	-
Дигидро- хлорид (2)	Внешний вид	Белый кристалл 	Белый кристалл 	Белый кристалл 
	Чистота (%)	99,7	99,7	99,7

ФИГ.10

Параметр	Соединение в водном растворе	
	Моногидрохлорид (1)	Дигидрохлорид (2)
Внешний вид		
	Полупрозрачное	Бесцветное и прозрачное
Осадок		
	Наблюдается	Не наблюдается