



**Industria y Comercio**

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

**07-53905**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-1-IL)

SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/551

71. SOLICITANTE

KOWA CO., LTD Y D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.

DOMICILIO

AICHI, JAPÓN.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTÁ, D. C.,

24-06-2007

10-0000

(FORMA P-10)

57

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053905- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:39:54

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Evs: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 98

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE****PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

1

2

**SOLICITANTE  
(71)**Nombre: **KOWA CO., LTD Y  
D. WESTERN THERAPEUTICS  
INSTITUTE, INC.**sociedades constituidas y existentes bajo  
las leyes de Japón.Dirección: 6-29, Nishiki 3-Chome  
Naka-ku  
Aichi 460-8625  
Japón

Y

Dirección: 1-18-11, Nishiki,  
Naka-ku,  
Nagoya -shi,  
Aichi 460-0003  
JapónDomicilio: Aichi,  
Japón**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**  
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**  
Teléfono: **347 36 11**  
Fax: **211 86 50**  
E-mail: **clientes@camyp.com.**  
Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número **438.019** T.P **31.929.**

4

**INVENTOR (ES)  
(72)**1. **Takeshi OHSHIMA**  
3880-5 Haramamuro,  
Kounosu-shi,  
Saitama 365-0043,  
Japón3. **Masami SHIRATSUCHI**  
4-43-2 Zanbori,  
Musashimurayama-shi,  
Tokyo 208-0034,  
Japón5. **Toshiaki ODA**  
2-16-12-302 Honcho,  
Higashimurayama-shi,  
Tokyo 189-0014,  
Japón2. **Hiroyoshi HIDAKA**  
607 Otokikiyama,  
Tenpaku-ku,  
Nagoya-shi,  
Aichi 468-0063  
Japón4. **Kazuhiro ONOGI**  
6-2-7 Ougidai,  
Iruma-shi,  
Saitama 358-0023,  
Japón

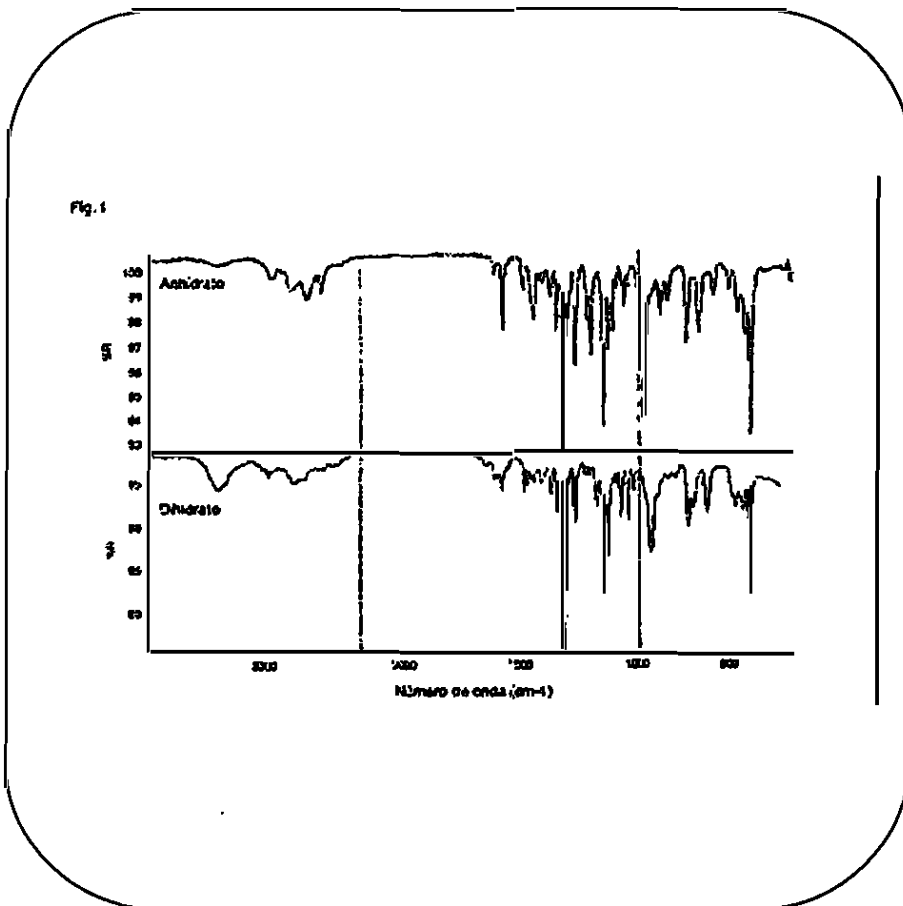
5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/JP2005/021844**Fecha: **29 de Noviembre de 2005**Publicación Internacional No. **WO 2006/057397 A1**Fecha: **1 de Junio de 2006**

|                                     |                                                                                                                                                                                                               |                     |                                                |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------|
| 6                                   | Título (54)<br><b><u>CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-IL)SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA</u></b>                                                                                 |                     |                                                |
| 7                                   | Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/12</u>                                                                                                                                                           |                     |                                                |
| 8                                   | Prioridad                                                                                                                                                                                                     | (33) País de Origen | (32) Fecha                                     |
|                                     | SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                                            | <u>JP</u>           | <u>29 de noviembre de 2004</u>                 |
|                                     |                                                                                                                                                                                                               |                     | (31) Número de Solicitud<br><u>2004-344271</u> |
| 9                                   | Comprobante de pago No.: <u>07.35464</u> Fecha: <u>7 de mayo de 2007</u>                                                                                                                                      |                     |                                                |
| 10                                  | <b>Anexos:</b>                                                                                                                                                                                                |                     |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.                                                                                                                             |                     |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.                                                                                                                                                          |                     |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.                                                                                                       |                     |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Poderes, si fuere el caso.                                                                                                                                                                                    |                     |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.                                                                                                                                              |                     |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Declaraciones.                                                                                                                                                                                                |                     |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                                        |                     |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                     |                     |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                            |                     |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                       |                     |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, copia del contrato de acceso.                                                                                                                                                                 |                     |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.                                                                         |                     |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.                                                                                                                                               |                     |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Arte final 12x12                                                                                                                                                                                              |                     |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. |                     |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS                                                                                                                                                                          |                     |                                                |

11

# FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : *Emilio Ferrero*  
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/057397 A1

Descripción:

Páginas 24 en el idioma original

Páginas 21 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s) 8

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE  
INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

14890  
11946

KOWA CO., LTD.

domiciliado (s) en/of 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku,  
Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japan

el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el Extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de

© CAVELIER ABOGADOS  
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken, again in their sequence, by the principal, the first or second alternate, depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. LA PRESENTE exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law, so that they may obtain the protection of (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility

patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

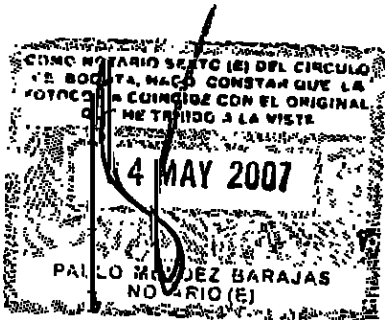
models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th day of July, 2005

en/in Tokyo, Japan

por/by Yoshihiro MIWA, President

Firma/Signature



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los \_\_\_\_\_ días del mes \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado de 200\_\_ de \_\_\_\_\_ compareció(eron) personalmente \_\_\_\_\_ a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 200\_\_ before me, a Notary Public or Attesting Official of \_\_\_\_\_ personally appeared \_\_\_\_\_ to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Yoshihiro MIWA es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Presidente de la compañía Kowa Co.,Ltd. sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Japon que la dirección de dicha compañía es 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, Japon y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento. Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe. Dado y firmado en \_\_\_\_\_ Ciudad \_\_\_\_\_ País \_\_\_\_\_ Hoy \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Yoshihiro MIWA is authentic, that the signatory currently acts in the position of President of the company KOWA CO., LTD. a company currently existing and organized under the laws of Japan that the address is 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japan and that the signatory has the power to grant this document. The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents. Given and signed in \_\_\_\_\_ City \_\_\_\_\_ Country \_\_\_\_\_ This \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 200\_\_

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: \_\_\_\_\_ This public document  
2. has been signed by: \_\_\_\_\_  
3. acting in the capacity of: \_\_\_\_\_  
4. bears the seal/stamp of: \_\_\_\_\_  
5. at: \_\_\_\_\_ 6. the \_\_\_\_\_  
7. by \_\_\_\_\_  
8. No. \_\_\_\_\_  
9. Seal/stamp \_\_\_\_\_ 10. Signature \_\_\_\_\_

Certified

04 MAY 2007

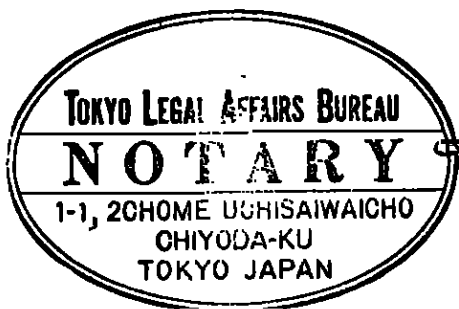
PABLO MENDEZ BARRAJAS  
NOTARIO (E)

Registration No. 1166

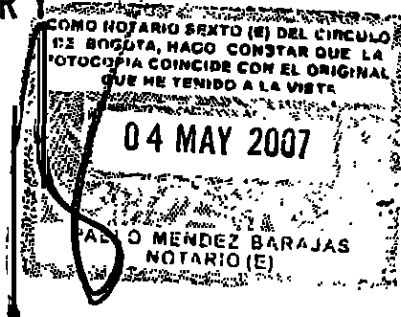
## NOTARIAL CERTIFICATE

I, undersigned Notary, do hereby certify that Hirokuni TAMACHI, an agent of Yoshihiro MIWA, President of KOWA CO., LTD., manufacture and distribution of drugs being legally constituted and existing in accordance with the Laws of Japan and located at 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japan, who has been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Yoshihiro MIWA acknowledged himself to have signed the attached document and that his signature is true and genuine.

Dated: on this 28<sup>th</sup> day of July, 2005, Tokyo



*Tadahiko Mitsuda*  
TADAHIKO MITSUDA  
NOTARY



平成17年登録第166号  
認 証

囑託人興和株式会社代表取締役三輪芳弘の代理人田町泰邦は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。  
平成17年 7 月 28 日、本公証人役場において  
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 霞ヶ関公証役場  
東京法務局所属

公 証 人  
Notary

満 田 忠 寿  
TADAHIKO MITSUDA



証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、  
真実のものであることを証明する。

平成17年 7 月 28 日

東京法務局長

戸 田 信 久



APOSTILLE  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN  
This public document

2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA  
Certified

5. at Tokyo

6. JUL 28 2005

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 05- NO 001945

9. Seal/stamp:

10. Signature  
Kazutoyo OYABE  
For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIS A LA VISTA

04 MAY 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS  
NOTARIO (E)

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.15/05a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual KOWA CO., LTD. domiciliado en 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

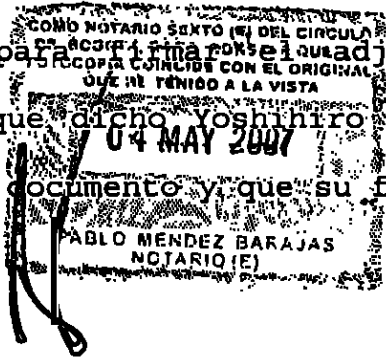
Dado y firmado el 26 de Julio de 2005 en Tokio, Japón por Yoshihiro MIWA, Presidente.

Firma Firma Ilegible

REGISTRO NÚMERO 1166

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito Notario, por el presente certifico que Hirokuni TOMACHI, agente de Yoshihiro MIWA, Presidente de KOWA CO., LTD., fabricación y distribución de medicamentos, compañía legalmente constituida y existente en concordancia con las leyes del Japón y ubicada en 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, Japón, quién está autorizado para firmar el adjunto documento, ha declarado en presencia mía que dicho Yoshihiro MIWA reconoció el mismo haber firmado el adjunto documento y que su firma en el mismo es verdadera y auténtica.



Expedido: hoy 28 de Julio de 2005

Oficina de Asuntos Legales de Tokio  
NOTARIO  
1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO  
TOKIO, JAPÓN

Firma ilegible  
TADAHIKO MITSUDA  
NOTARIO

(Anexo)

Texto en Japonés

## APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. actuando en calidad de Notario del Oficina de Asuntos  
Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

### Certificado

5. en Tokio

6. JUL 28 2005

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 05- No. 001945 ✓

9. Sello/estampilla

10. Firma:

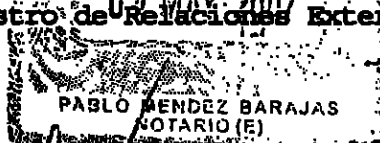


Firma Ilegible

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO  
DE OGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA

Kazutoyo OYABE

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

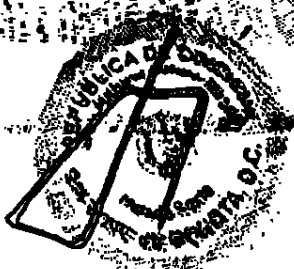


Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta  
oficina para su confrontación.

DVZ/ID-7085/WPCL002G/COLO 14890-841-001-9

*Diego F. Vargas*  
**DIEGO F. VARGAS Z.**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL  
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999  
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTIAO DE  
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) MANA ME  
Diego Felipe  
Jose B. Ramirez  
COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR  
EL(LOS) EN ESTA NOTARIA  
SANTIAO DE BOGOTA - 16 SEP 2005



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2005 SEP 16 P 1:39  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTIAO DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

160090  
Diego Barajas  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO QUE PRESENTA  
LAS FIRMAS DE LOS  
COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE ME TENIDO A LA VISTA  
04 MAY 2007  
PAOLO MENDEZ BARAJAS  
NOTARIO (E)

KW017011CO

**CAVELIER**  
**ABOGADOS**  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4a N° 72-35  
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

**REPRESENTACION Y PODER**

**REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY**

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

D. Western Therapeutics Institute, Inc.

domiciliado (s) en/of 1-18-11, Nishiki, Naka-ku,

Nagoya-shi, Aichi 460-0003 Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de

© CAVELIER ABOGADOS  
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility

SE  
NOTARIO  
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA  
NOTARIO  
MAY 2007

KW01791C0

patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

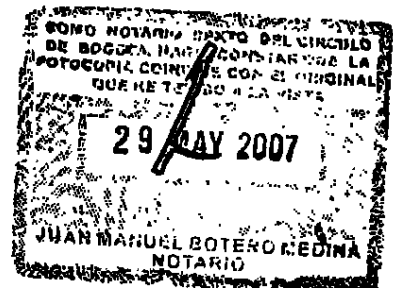
Dado y firmado hoy/Given and signed this May 14, 2007

en/in Aichi, Japan

por/by Takeyuki WAKASA, President and CEO

Firma/Signature

Takeyuki Wakasa



**CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)**

A los \_\_\_\_\_ días del mes \_\_\_\_\_  
de \_\_\_\_\_ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado  
de 200\_\_ de \_\_\_\_\_

compareció(eron) personalmente \_\_\_\_\_

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y  
quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

— NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO — NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL —

**CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)**

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el  
cargo de \_\_\_\_\_

de la compañía \_\_\_\_\_

sociedad que actualmente existe y está organizada de  
acuerdo a las leyes de \_\_\_\_\_

que la dirección de dicha compañía es \_\_\_\_\_

y que el signatario tiene facultad para otorgar este  
documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado  
los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_

País \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

**NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_

200\_\_ before me, a Notary Public or Attesting Official of \_\_\_\_\_

personally appeared \_\_\_\_\_

to me known, and known to me to be the person(s) who executed  
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to  
execute it.

**NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)**

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of  
Takeyuki WAKASA

is authentic, that the signatory currently acts in the position of \_\_\_\_\_

President and CEO

of the company \_\_\_\_\_

D. Western Therapeutics Institute, Inc.

a company currently existing and organized under the laws of \_\_\_\_\_

Japan

that the address is \_\_\_\_\_

1-18-11, Nishiki, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi

460-0003 Japan

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon  
examination of the corresponding documents.

Given and signed in \_\_\_\_\_

City \_\_\_\_\_

Country \_\_\_\_\_

This \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 200\_\_

**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: \_\_\_\_\_  
This public document

2. has been signed by: \_\_\_\_\_

3. acting in the capacity of: \_\_\_\_\_

4. bears the seal/stamp of: \_\_\_\_\_

5. at: \_\_\_\_\_

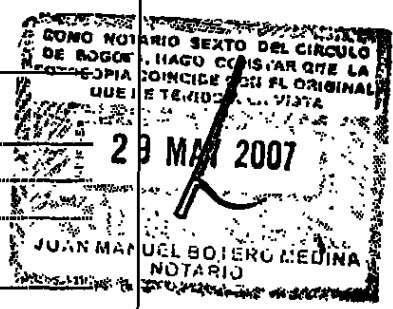
6. the \_\_\_\_\_

7. by \_\_\_\_\_

8. No. \_\_\_\_\_

9. Seal/stamp \_\_\_\_\_

10. Signature \_\_\_\_\_

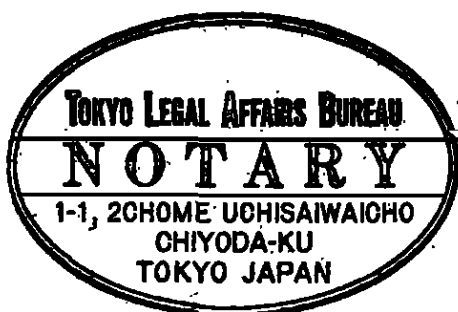


Registration No. 831, 2007

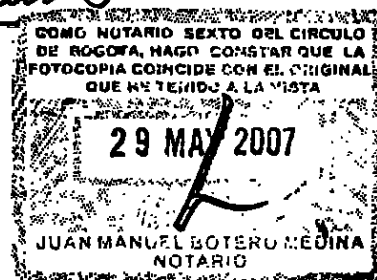
## NOTARIAL CERTIFICATE

I, undersigned Notary, do hereby certify that Mr. Masaki MASUDA, an agent of Mr. Takeyuki WAKASA, President and CEO of D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC., being legally constituted and existing in accordance with the Laws of Japan and located at 1-18-11, Nishiki, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-0003 Japan, who has been authorized to sign and seal the attached document, has stated in my very presence that said Mr. Takeyuki WAKASA acknowledged himself to have signed and sealed the attached document and that his signature and seal is true and genuine.

Dated: on this 17<sup>th</sup> day of May, 2007.

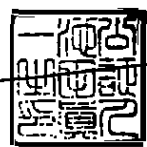


MARAZU IKEDA  
NOTARY



平成19年登簿第 83 / 号  
認 証

囑託人株式会社デ・ウエスタン・セラピテクス研究所代表取締役若狭壮行の代理人  
益田将希は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳  
述した。

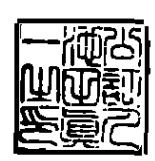


よって、これを認証する。  
平成19年 5 月 17 日、本公証人役場において  
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

東京法務局所属

公証人  
Notary

池田真一



MAKAZU IKEDA

証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、  
真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 17 日

東京法務局長

戸田信久

**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

|                                       |                                          |
|---------------------------------------|------------------------------------------|
| 1. Country: JAPAN                     |                                          |
| This public document                  |                                          |
| 2. has been signed by                 | MAKAZU IKEDA                             |
| 3. acting in the capacity of          | Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau |
| 4. bears the seal/stamp of            | MAKAZU IKEDA<br>Certified                |
| 5. at Tokyo                           | 6. MAY 17 2007                           |
| 7. by the Ministry of Foreign Affairs |                                          |
| 8. 07- N <sup>o</sup> 000231          |                                          |
| 9. Seal/stamp:                        | 10. Signature                            |



  
Kazutoyo OYABE  
For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO  
DE MADOVA, HAYO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
29 MAY 2007  
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA  
NOTARIO

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 18/05.07 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español mediante el cual D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC., sociedad domiciliada en 1-18-11, Nishiki, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-0003, otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ y GERMAN CAVELIER.

Dado y firmado el 14 de mayo de 2007

en Aichi, Japón

por Takeyuki WAKASA, Presidente y Director Ejecutivo

Firma: [Firmado] Takeyuki Wakasa

Registro No. 831 de 2007

**CERTIFICADO NOTARIAL**

Yo, el suscrito Notario, por el presente certifico que el Sr. Masaki MASUDA, agente del Sr. Takeyuki WAKASA, presidente y director ejecutivo de WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE INC., una sociedad legalmente constituida y existente bajo las leyes de Japón, localizada en 1-18-11, Nishiki, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-0003, Japón, debidamente autorizado para firmar el documento anexo, ha declarado en mi presencia que dicho Sr. Takeyuki WAKASA reconoció haber firmado y sellado el documento anexo y que su firma y sello son genuinos.

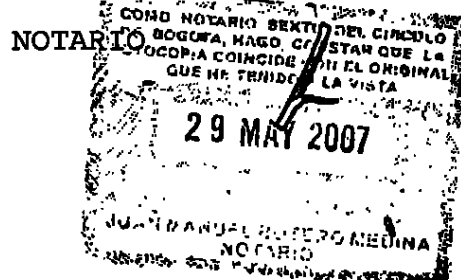
Fecha: 17 de mayo de 2007

Sello:

Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio  
NOTARÍA  
1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO  
CHIYODA-KU  
TOKIO, JAPÓN

[Firma ilegible]

MAKAZU IKEDA



**APOSTILLA**

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público:

2. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA
3. Actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio
4. Lleva el sello/timbre de MAKAZU IKEDA

CERTIFICADO

5. En Tokio
  6. el 17 de mayo de 2007
  7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
  8. 07 - No. 000231
  9. Sello/timbre: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN.
  10. Firma (Firma) Kazutoyo OYABE
- Por el Ministro de Relaciones Exteriores

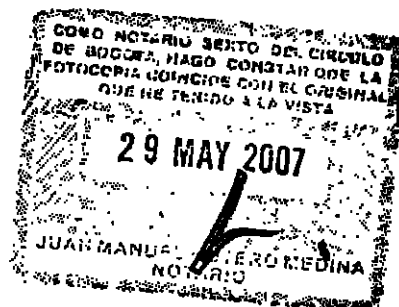
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 15943-841-001-5

WPC 15943 - ID 5

MAY 24/07

*Maria Elvira Martelo*  
**TRADUCCION No. 18/05.07**  
**MARIA ELVIRA MARTELO**  
 Traductora e interprete Oficial  
 Inglés - Español - Inglés  
 Res. No. 2879 Min. Justicia

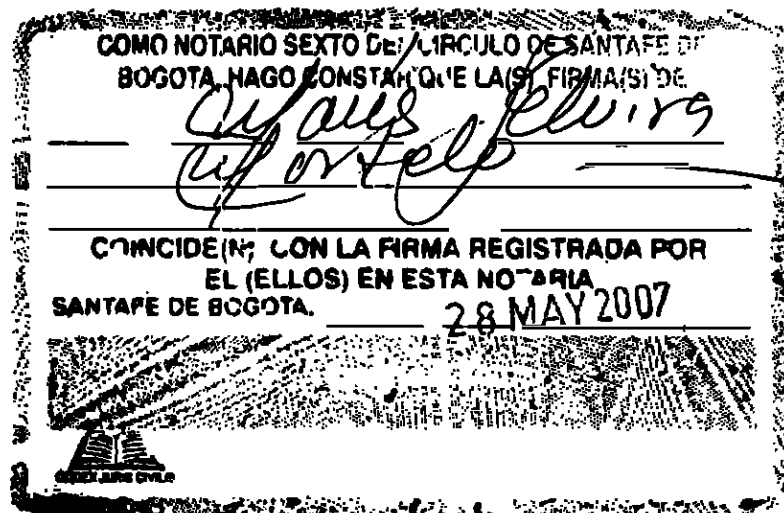


NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

2007 MAY 28 A 11:33

*Bam*

JEFE DE LEGALIZACIONES  
' BOGOTA D.C.

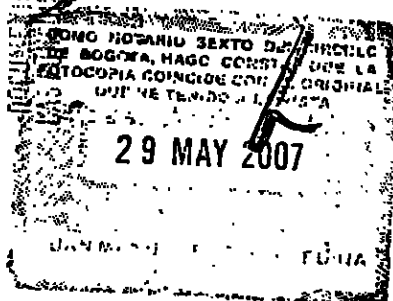


MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

856142

*Una Votelo*

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DE SEMEJANZA  
DE LAS FIRMAS INDICADAS



Libro de registro 2007

No.831

# CERTIFICADO

Masaki Masuda, delegado de Takeyuki Wakasa, gerente representante de D, Western Therapeutics Institute Inc. manifesto ante el suscrito, que mencionado señor reconoce la firma que aparece en el documento adjunto como suya.

Por lo tanto certifico que la firma es autentica.

Mayo 17, 2007 En el Despacho notarial,  
2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Makazu Ikeda (firma y sello)

# CERTIFICACION

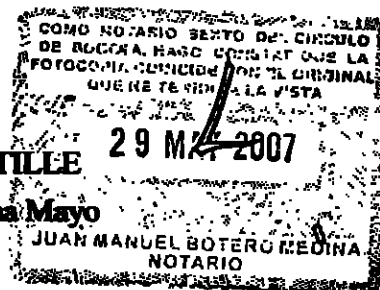
Certifico que la firma anterior es del notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado tambien es legitimo.

Mayo 17, 2007

Jefe del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Nobuhisa Toda(sello oficial)

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE No. 000231 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo 17, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe..



Traductor Oficial  
Japonés - Español  
Tsuтому Muramatsu  
Resolución No. 909/Mayo 6 1987

*[Handwritten signature]*

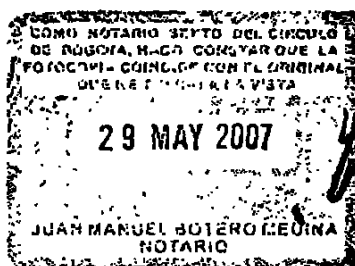
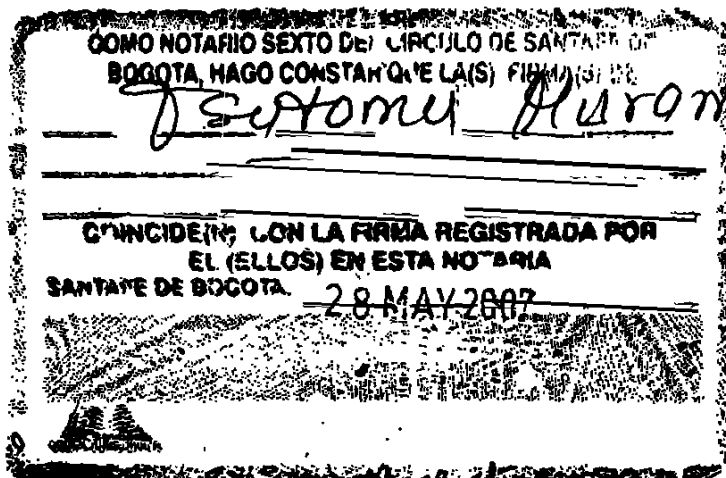
NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

2007 MAY 28 A 11:33

Bam  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
, BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

856141  
tsutomu Murakami  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPLEA  
LAS FUNCIONES INDICADAS



CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.

2.

3.

4.

5.

domiciliado(s) en

1.

2.

3.

4.

5.

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)  
de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin  
limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada  
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente  
de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Takeshi OHSHIMA

2. Hiroyoshi HIDAKA

3. Masami SHIRATSUCHI

4. Kazuhiro ONOGI

5. Toshiaki ODA

of

1. 3880-5, Haramamuro, Kounosu-shi, Saitama, 365-0043 Japan

2. 607, Otokikiyama, Tenpaku-ku, Nagoya-shi, Aichi, 468-0063  
Japan

3. 4-43-2, Zanbori, Musashimurayama-shi, Tokyo, 208-0034 Japan

4. 6-2-7, Ougidai, Iruma-shi, Saitama, 358-0023 Japan

5. 2-16-12-302, Honcho, Higashimurayama-shi, Tokyo, 189-0014  
Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

(S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-YL)SULFONYL-2-METHYL-1,  
4-HOMOPIPERAZINE HYDROCHLORIDE DIHYDRATE

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour  
of

(1) KOWA CO., LTD. (2) D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of  
Japan

domiciled in (1) of 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi,  
Aichi 460-8625 Japan (2) of 1-18-11, Nishiki, Naka-  
ku, Nagoya-shi, Aichi 460-0003 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned  
company hereby is enabled to apply, in its name, for the  
corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

14th day of May 2007

en/in Tokyo, Japan

Firma/Signature

Takeshi Ohshima

1. Takeshi OHSHIMA

Masami Shiratsuchi

3. Masami SHIRATSUCHI

Toshiaki Oda

5. Toshiaki ODA

Hiroyoshi Hidaka

2. Hiroyoshi HIDAKA

Kazuhiro Onogi

4. Kazuhiro ONOGI

KW017000  
18  
21

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)**

A los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_  
de 200 \_\_\_\_ Ante mí, Notario Público de \_\_\_\_\_

compareció(eron) personalmente \_\_\_\_\_

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)  
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

SIGNATURE/SEAL \_\_\_\_\_ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC \_\_\_\_\_ SIGNATURE/SEAL \_\_\_\_\_

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)**

A los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_  
de 200 \_\_\_\_ Ante mí, Notario Público de \_\_\_\_\_

compareció(eron) personalmente \_\_\_\_\_

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)  
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

SIGNATURE/SEAL \_\_\_\_\_ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC \_\_\_\_\_ SIGNATURE/SEAL \_\_\_\_\_

**NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_  
200 \_\_\_\_ before me, a Notary Public of \_\_\_\_\_

personally appeared \_\_\_\_\_

to me known, and known to me to be the person(s) who executed  
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to  
execute it.

**NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_  
200 \_\_\_\_ before me, a Notary Public of \_\_\_\_\_

personally appeared \_\_\_\_\_

to me known, and known to me to be the person(s) who executed  
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to  
execute it.

**APOSTILLE**

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. Country: \_\_\_\_\_  
This public document
2. has been signed by: \_\_\_\_\_
3. acting in the capacity of: \_\_\_\_\_
4. bears the seal/stamp of: \_\_\_\_\_

**Certified**

5. at: \_\_\_\_\_
6. the \_\_\_\_\_
7. by \_\_\_\_\_
8. No. \_\_\_\_\_
9. Seal/stamp \_\_\_\_\_
10. Signature \_\_\_\_\_

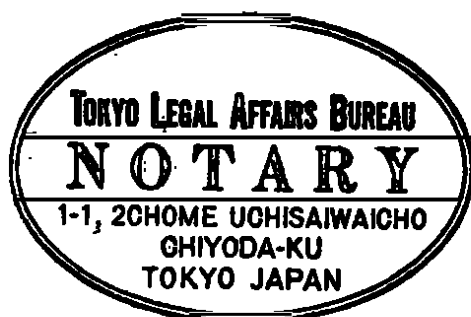
14  
22

Registration No. 832, 2007

NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Mr. Masaki MASUDA, an agent of Mr. Takeshi OHSHIMA, Mr. Hiroyoshi HIDAKA, Mr. Masami SHIRATSUCHI, Mr. Kazuhiro ONOGI and Mr. Toshiaki ODA, who have been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Mr. Takeshi OHSHIMA, Mr. Hiroyoshi HIDAKA, Mr. Masami SHIRATSUCHI, Mr. Kazuhiro ONOGI and Mr. Toshiaki ODA acknowledged themselves to have signed to the attached document, and that their signatures are true and genuine.

Dated: on this 17<sup>th</sup> day of May, 2007



*Makazu Ikeda*  
MAKAZU IKEDA  
NOTARY

嘱託人大島武、日高弘義、白土正三、小野木和弘及び小田敏明の代理人益田将希は、  
本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成19年 5 月 17 日、本公証人役場において  
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

東京法務局所属

公 証 人  
Notary

池田真一



MAKAZU IKEDA

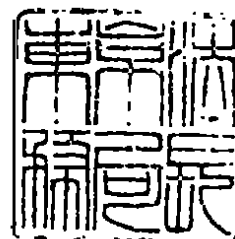
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、  
真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 17 日

東京法務局長

戸田信久



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN  
This public document
2. has been signed by MAKAZU IKEDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA  
Certified
5. at Tokyo
6. MAY 17 2007
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 07- N<sup>o</sup> 000233
9. Seal/stamp:

10. Signature

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 19/05.07 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español mediante el cual los inventores de la invención "**Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4 Fluorisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazona**" ceden dicha invención a (1) KOWA CO., LTD. y (2) D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC., sociedades constituidas y existentes bajo las leyes de Japón, domiciliadas (1) en 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, Japón, y (2) en 1-18-11, Nishiki, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-0003.

Dado y firmado el 14 de mayo de 2007

en Tokio, Japón

Firmas:

[Firmado]

1. Takeshi OHSHIMA

[Firmado]

2. Hiroyoshi HIDAKA

[Firmado]

3. Masami SHIRATSUCHI

[Firmado]

4. Kazuhiro ONOGI

[Firmado]

5. Toshiaki ODA

Registro No. 832 de 2007

**CERTIFICADO NOTARIAL**

Yo, el suscrito Notario, por el presente certifico que el Sr. Masaki MASUDA, agente de los señores Takeshi OHSHIMA, Hiroyoshi HIDAKA, Masami SHIRATSUCHI, Kazuhiro ONOGI y Toshiaki ODA, quienes han sido autorizados para firmar el documento anexo, ha declarado en mi presencia que dichos señores Takeshi OHSHIMA, Hiroyoshi HIDAKA, Masami SHIRATSUCHI, Kazuhiro ONOGI y Toshiaki ODA reconocieron haber firmado el documento anexo y que sus firmas son genuinas.

Fecha: 17 de mayo de 2007

f.

Sello:  
Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio  
NOTARÍA  
1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO  
CHIYODA-KU  
TOKIO, JAPÓN

[Firma ilegible]  
MAKAZU IKEDA  
NOTARIO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: JAPÓN
2. Este documento público:
3. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA
4. Actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio
5. Lleva el sello/timbre de MAKAZU IKEDA

CERTIFICADO

6. En Tokio
  6. el 17 de mayo de 2007
  7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
  8. 07 - No. 000233
  9. Sello/timbre: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN.
  10. Firma (Firma) Kazutoyo CYABE
- Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

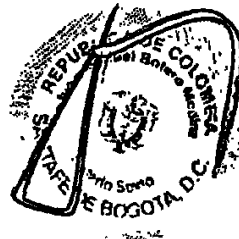
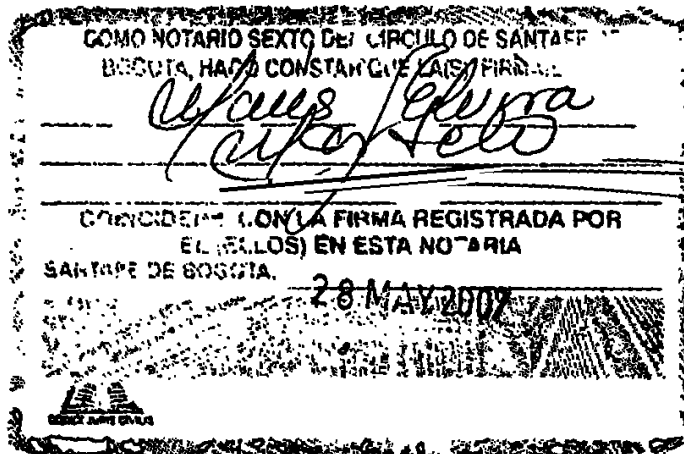
COLO 15943-841-001-5  
WPC 15943 - ID 5  
MAY 24/07

*Maria E. Martelo*  
TRADUCCION No: 19/05.07  
MARIA ELVIRA MARTELO  
Traductora e Interprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Res. No. 2879 Min. Justicia

608663  
Martelo  
608663

2007 ME  
Jefe de  
Ram  
Jefe de  
Jefe de

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES  
RESPONS  
Jefe de  
Jefe de



NOTA: EL PRESENTE DOCUMENTO  
FUE EMITIDO POR EL NOTARIO  
SANTA FE DE BOGOTA, D.C.  
EN LA FECHA DE 28 DE MAYO DE 2007.

NOTA: EL PRESENTE DOCUMENTO  
FUE EMITIDO POR EL NOTARIO  
SANTA FE DE BOGOTA, D.C.  
EN LA FECHA DE 28 DE MAYO DE 2007.

Libro de registro 2007

No.832

**CERTIFICADO**

Masaki Masuda, delegado de los titulares del documento adjunto, señores Takeshi Ohsima, Hiroyoshi Hidaka, Masami Shiratsuchi, Kazuhiro Onogi, y Toshiaki Oda, manifiesto ante el suscrito, que los mencionados señores reconocen las firmas que aparecen en el documento adjunto como suyas. Por lo tanto certifico que las firmas son auténticas.

Mayo 17, 2007 En el Despacho notarial.  
2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio  
Makazu Ikeda (firma y sello)

**CERTIFICACION**

Certifico que la firma anterior es del notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado tambien es legitimo.

Mayo 17, 2007 Jefe del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio  
Nobuhisa Toda (sello oficial)

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE  
No. 000233 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo  
17, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe..

Traductor Oficial  
Japonés - Español  
Tsu... Muramatsu  
Resolución No. 909 Mayo 6 1987

*Kazutoyo Oyabe*

NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO.

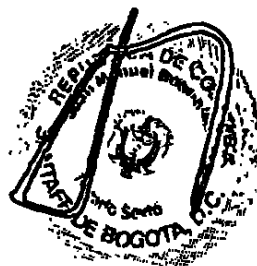
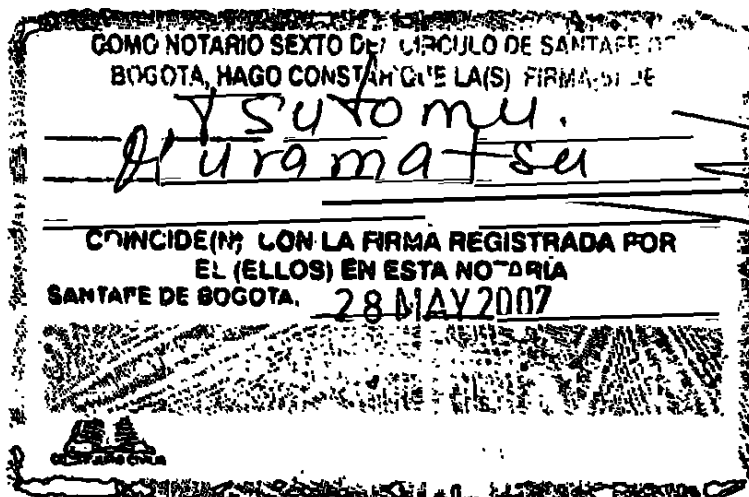
2007 MAY 28 A 11: 32

BOGOTÁ  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
, BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

856140

TSUTOMU MURAMATSU  
CUYA FIRMA ATUECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS



2A

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006 年 6 月 1 日 (01.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/057397 A1

(51) 国際特許分類:  
C07D 401/12 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/021844

(22) 国際出願日: 2005 年 11 月 29 日 (29.11.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2004-344271  
2004 年 11 月 29 日 (29.11.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP). 株式会社

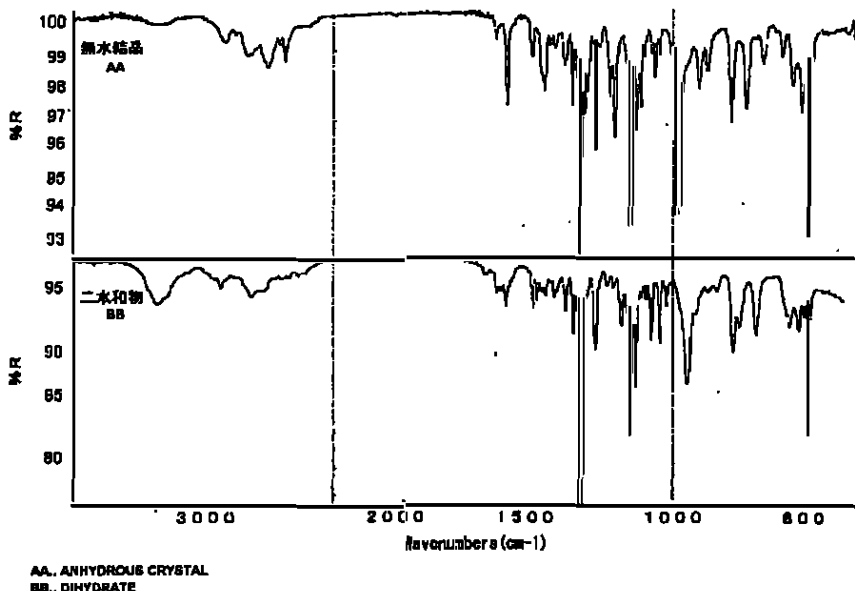
デ・ウエスタン・セラピテクス研究所 (D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE) [JP/JP]; 〒4660825 愛知県名古屋市昭和区八事本町 1 0 0 番地 3 2 Aichi (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大島 武 (OHSHIMA, Takeshi) [JP/JP]; 〒3650043 埼玉県鴻巣市原馬室 3 8 8 0 - 5 Saitama (JP). 日高 弘義 (HIDAKA, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒4680063 愛知県名古屋市天白区音聞山 6 0 7 番地 Aichi (JP). 白土 正三 (SHIRATSUCHI, Masami) [JP/JP]; 〒2080034 東京都武蔵村山市残堀 4 - 4 3 - 2 Tokyo (JP). 小野木 和弘 (ONOGI, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒3580023 埼玉県入間市扇台 6 - 2 - 7 Saitama (JP). 小田 敏明 (ODA, Toshiaki) [JP/JP]; 〒1890014 東京都東村山市本町 2 - 1 6 - 1 2 - 3 0 2 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-YL)SULFONYL-2-METHYL-1,4HOMOPIPERAZINE HYDROCHLORIDE DIHYDRATE

(54) 発明の名称: (S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物



(57) Abstract: (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4homopiperazine hydrochloride dihydrate; a process for producing the dihydrate; and a medicinal composition containing the dihydrate. This compound has lower hygroscopicity than anhydrous crystals of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride and is superior in chemical stability. It is hence useful as a medicine.

(57) 要約: 本発明は、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物、そ

[続葉有]

WO 2006/057397 A1

28 19 28

## Description

(S)-(-)-1-(4-Fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-Methyl-1,4-Homopiperazine Hydrochloride Dihydrate

### [Technical Field]

[0001]

The present invention relates to (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate, which has excellent hygroscopic stability

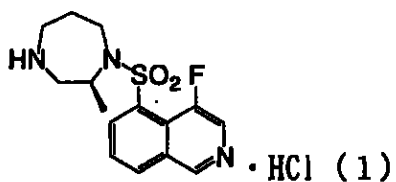
### [Background Art]

[0002]

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride is a compound represented by formula (1):

[0003]

[F1]



[0004]

(see Patent Document 1) and assumes the form of anhydrous crystals which are water-soluble. The compound (1) is known to be a useful drug for preventing and treating

cerebrovascular disorders such as cerebral infarction, cerebral hemorrhage, subarachnoidal hemorrhage, and cerebral edema, particularly for suppressing cerebrovasospasm-related diseases such as cerebral stroke (see Patent Document 1).

[0005]

Conventionally, only (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrous crystals (hereinafter may be referred to simply as "anhydrous crystals") are known to be the crystal form of compound (1) (see Patent Document 1). The anhydrous crystals have a water content, as determined through Karl Fischer's method, of 1 wt.% (hereinafter referred to simply as "%") or less.

[0006]

However, water content of the anhydrous crystals increases with elapsed time at 25°C and a relative humidity (RH) of 92%, and eventually reaches about 40% (Fig. 5). When the anhydrous crystals are stored under humid conditions (relative humidity higher than 50%), the anhydrous crystal structure thereof changes due to a hygroscopic phenomenon, concomitant with change in volume of the crystals. In other words, the anhydrous crystals undergo change in crystal structure via a hygroscopic phenomenon.

[0007]

As has been generally known, when a main drug component or an excipient has problematic hygroscopicity or other problems, change in weight and in crystal form of the

7A30  
29

anhydrous crystals, the chemical instability including change in weight and in crystal form of a compound as a base material for a medicine caused by hygroscopicity of the anhydrous crystals as well as change in volume of the crystals concomitant therewith.

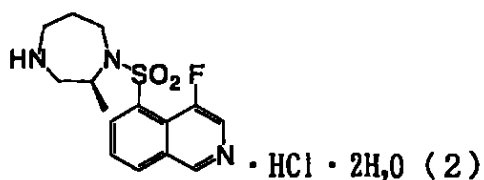
[Means for Solving the Problems]

[0010]

Under such circumstances, the present inventors have carried out extensive studies, and have found that (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate (hereinafter may be referred to simply as "dihydrate" or "dihydrate crystals"), which is a novel compound represented by formula (2):

[0011]

[F2]



[0012]

exhibits excellent hygroscopic stability; assumes the form of virtually non-hygroscopic crystals, whereby change in weight and in crystal form induced by absorption of moisture as well as change in volume concomitant therewith are prevented; and exhibits high thermal stability. The present invention has been accomplished on the basis of this finding.

Accordingly, the present invention provides (S)-(-)-1-

2231  
20

(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate, which is a novel compound.

[0013]

The present invention also provides a method for producing (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate, comprising dissolving (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride in water at 50 to 100°C, subsequently, adding a hydrophilic organic solvent to the solution, and cooling the mixture to 0 to 30°C.

[0014]

The present invention also provides a drug composition comprising (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0015]

The present invention also provides a medicine comprising (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate.

[0016]

The present invention also provides use of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate for manufacture of a medicine.

[0017]

The present invention also provides a method for

735  
21

preventing or treating cerebrovascular disorders comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate.

[Effects of the Invention]

[0018]

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate, which is a novel compound of the present invention, is non-hygroscopic. Therefore, problems originating from moisture absorption can be avoided. In addition, the dihydrate has excellent thermal stability. Thus, the dihydrate of the present invention is a remarkably useful compound as a base material for a medicine from the viewpoint of storage and drug preparation.

[Brief Description of the Drawings]

[0019]

Fig. 1 is a chart showing an infrared absorption spectrum of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride (anhydrous crystals) (top) and that of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate (bottom).

Fig. 2 is a chart showing a X-ray powder diffraction pattern of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate.

Fig. 3 is a chart showing a X-ray powder diffraction

pattern of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride (anhydrous crystals).

Fig. 4 is a graph showing thermal analyses of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate.

Fig. 5 is a graph showing thermal analyses of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride (anhydrous crystals).

Fig. 6 is a graph showing a hygroscopic behavior (time-dependent change) of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride (anhydrous crystals) at 25°C and a relative humidity of 92%.

Fig. 7 is a graph showing a hygroscopic behavior (time-dependent change) of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate.

Fig. 8 shows time-dependent change in X-ray powder diffraction pattern of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate upon temperature elevation for changing water content, and a thermal analysis curve of the hydrate.

[Best Modes for Carrying Out the Invention]

[0020]

The (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate (2) of the present invention, which is a novel compound, can be produced

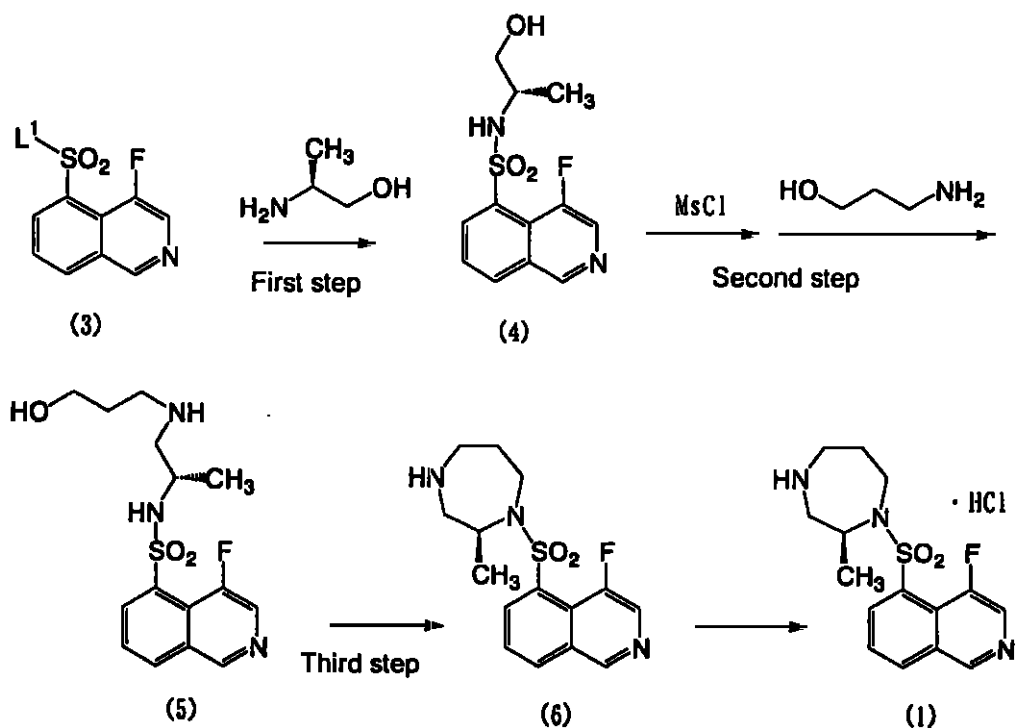
28 31  
23

through the following method.

Firstly, (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride (1) can be produced through a method as disclosed in Patent Document 1, a reaction scheme of which is shown below.

[0021]

[F3]



L<sup>1</sup> represents a leaving group

[0022]

Specifically, (S)-(+)-2-aminopropanol is reacted with a sulfonic acid derivative represented by compound (3) in methylene chloride in the presence of triethylamine, to thereby synthesize compound (4) (first step). Then, the compound (4) is reacted with methanesulfonyl chloride in methylene chloride in the presence of triethylamine, to

thereby convert the hydroxyl group to a mesyl group, followed by reacting with 3-aminopropanol, to thereby synthesize compound (5) (second step). The compound (5) is subjected to ring-closure in tetrahydrofuran through the Mitsunobu Reaction employing triphenylphosphine and diisopropyl azodicarboxylate, to thereby synthesize compound (6) (third step). The thus-obtained compound (6) is converted to the corresponding hydrochloride in ethanol by use of a 1N-hydrogen chloride ether solution, to thereby produce (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride (1).

[0023]

The (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride (1) produced through the above procedure is dissolved in water at 50 to 100°C, preferably at 80°C. While the solution is maintained at the temperature, a hydrophilic organic solvent is added to the solution. The resultant mixture is cooled to 0 to 30°C, whereby crystals are precipitated. The crystals are dried at 0 to 30°C for 20 to 30 hours, to thereby yield (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate (2) of the present invention in the form of crystals.

[0024]

Preferably, water is used in an amount 1.0 to 2.0 times by weight, more preferably 1.3 to 1.7 times the amount of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-

28 36  
28 36

homopiperazine hydrochloride (1). The amount of the hydrophilic organic solvent is 2 to 6 times the amount of water added, preferably 4 times.

[0025]

Examples of the hydrophilic organic solvent include alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, and n-butanol; acetone; N,N-dimethylformamide; dimethylsulfoxide; and diethylene glycol dimethyl ether. Of these, ethanol, isopropanol, and acetone are particularly preferred. The cooling temperature and drying temperature are 0 to 30°C, preferably about room temperature. The drying time is 20 to 30 hours, preferably about 24 hours.

[0026]

The thus-produced dihydrate of the present invention has a water content of 8.80 to 9.40% as determined through Karl Fischer's method, preferably 8.87 to 9.13% as determined through Karl Fischer's method (Tables 6 and 7). As shown in Fig. 7, water content of the dihydrate of the present invention has been found to be constant at 25°C and a relative humidity of 92%RH for 14 days. Furthermore, the dihydrate of the present invention does not decompose or undergoes undesired reaction even when the dihydrate is stored under severe conditions (i.e., at 80°C for two weeks). Thus the dihydrate has been found to have high thermal stability (Table 5).

In contrast, water content of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine

28/37  
36

hydrochloride anhydrate increases with elapsed time under the same conditions. Seven days after, the water content has been increased to 40% (Fig. 6).

[0027]

The dihydrate of the present invention is a useful active ingredient contained in a drug for preventing or treating diseases originating from a cerebrovascular disorder such as cerebral infarction, cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, and cerebral edema. No particular limitation is imposed on the type of administration of the dihydrate of the present invention, and either oral administration or parenteral administration (e.g., intramuscular, subcutaneous, intravenous, suppository, eye drops) may be employed.

[0028]

In the case where a peroral formulation is prepared, excipient and, in accordance with needs, a pharmaceutically acceptable carrier such as a binder, a disintegrant, a lubricant, a coloring agent, or a sweetening/flavoring agent is added to the dihydrate. The mixture may be formed into tablets, coated tablet, granules, capsules, solution, syrup, elixir, or oil- or water-soluble suspension through a routine method.

Examples of the excipient include lactose, corn starch, white sugar, glucose, sorbitol, and crystalline cellulose. Examples of the binder include polyvinyl alcohol, polyvinyl ether, ethyl cellulose, methyl cellulose, gum arabic,

tragacanth gum, gelatin, shellac, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl starch, and polyvinyl pyrrolidone.

[0029]

Examples of the disintegrant include starch, agar, gelatin powder, crystalline cellulose, calcium carbonate, sodium hydrogencarbonate, calcium citrate, dextran, and pectin. Examples of the lubricant include sodium stearate, talc, polyethylene glycol, silica, and hardened vegetable oil. As a coloring agent, those which are acceptable to use in drugs may be employed. Examples of the sweetening/flavoring agent which may be used include cocoa powder, menthol, aromatic acid, peppermint oil, borneol, and cinnamon powder. In accordance with needs, these tablets and granules may be appropriately coated with sugar, gelatin, or other materials.

[0030]

When injections and eye drops are prepared, an additive such as a pH regulator, a buffer, a stabilizer, or a preservative is added to the dihydrate in accordance with needs. Through a routine method, the mixture is formed into subcutaneous injections, intramuscular injections, or intravenous injections. In an alternative embodiment, a drug solution such as an injection or eye drops preparation is charged into a container, and through lyophilization or a similar technique, is formed into a solid preparation, which is reconstituted upon use. One dose may be placed in a single container. Alternatively, a plurality of doses may be placed in a single container.

38  
39  
[0031]

The dihydrate of the present invention is generally administered to an adult human at a daily dose of 0.01 to 1000 mg, preferably 0.1 to 100 mg. The daily dose may be administered once a day or 2 to 4 divided times a day.

[Examples]

[0032]

The present invention will next be described in more detail by way of examples and test examples, which should not be construed as limiting the invention thereto.

[0033]

Example 1

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride (1) (2.0 g) prepared through the method described in the pamphlet of International Publication WO 99/20620 was dissolved in water (3 mL) under heating at 80°C. Subsequently, isopropanol (12 mL) was added to the solution under heating. After the mixture had been confirmed to be homogeneous, the mixture was allowed to stand overnight at room temperature for crystallization. The thus-precipitated crystals were collected through filtration, followed by drying at room temperature for 24 hours, to thereby yield 1.76 g of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate (80.0%).

[0034]

8140

Elemental analysis: as  $C_{15}H_{18}N_3O_2FS \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Calculated: C 45.51%; H 5.86%; N 10.61%; Cl 8.96%

Found: C 45.50%; H 5.84%; N 10.57%; Cl 8.93%

[0035]

The infrared absorption spectrum of the dihydrate measured by means of an infrared spectrophotometer (AVATAR370, product of Thermo Nicolet; ATR method) exhibits absorption peaks attributable to dihydrate virtually at 854, 974, 1146, 1323, and 3418  $cm^{-1}$  (Fig. 1, bottom). Specific data of wave number and intensity of the peaks are shown in Table 1. The absorption spectrum of the corresponding anhydrous crystals is shown in Fig. 1 (top) and the absorption peaks are shown in Table 2.

[0036]

[Table 1]

Infrared absorption of dihydrate  
(Wave number:  $cm^{-1}$ , Intensity: %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 |

3241  
40

|              |         |            |        |
|--------------|---------|------------|--------|
| 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: | 3418.71 | Intensity: | 93.908 |

[0037]

[Table 2]

Infrared absorption of anhydrate

(Wave number:  $\text{cm}^{-1}$ , Intensity: %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 |

33  
42 41

|              |         |            |        |
|--------------|---------|------------|--------|
| Wave number: | 2797.78 | Intensity: | 99.062 |
| Wave number: | 2945.10 | Intensity: | 99.554 |

[0038]

Fig. 2 shows a X-ray powder diffraction pattern of the dihydrate obtained by means of a diffractometer (Miniflex, product of Rigaku Denki Kogyo). The apparatus was used in the following procedure. As shown in Table 3, X-ray diffraction peaks attributable to dihydrate were observed at diffraction angles ( $2\theta$ ) of 8.660, 15.240, 17.180, 25.100, 25.780, 26.780, 28.100, 30.060, and 33.200°. Width at half-height (at 1/2 intensity), crystalline plane spacing (d value), diffraction X-ray intensity (intensity), and diffraction X-ray relative intensity (relative intensity) of the peaks are also shown in Table 3.

The X-ray powder diffraction pattern of the corresponding anhydrate is shown in Fig. 3, and diffraction angle, Width at half-height, d value, intensity, and relative intensity of the diffraction peaks are shown in Table 4.

[0039]

43 34  
42

[Table 3-1/2]

Diffraction angles of dihydrate

| Peak number | 2θ     | Width at half-height | d       | Intensity | Relative intensity |
|-------------|--------|----------------------|---------|-----------|--------------------|
| 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                 |

44 28  
43

[Table 3-2/2]

Diffraction angles of dihydrate

| Peak number | 2θ     | Width at half-height | d      | Intensity | Relative intensity |
|-------------|--------|----------------------|--------|-----------|--------------------|
| 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]

45 ~~28~~  
44

[Table 4-1/2]

Diffraction angles of anhydrate

| Peak number | 2θ     | Width at half-height | d       | Intensity | Relative intensity |
|-------------|--------|----------------------|---------|-----------|--------------------|
| 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                 |

46 ~~27~~  
~~28~~

[Table 4-2/2]

Diffraction angles of anhydrate

| Peak number | 2θ     | Width at half-height | d      | Intensity | Relative intensity |
|-------------|--------|----------------------|--------|-----------|--------------------|
| 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]

Figs. 4 and 5 show the results of thermal analysis carried out by means of an analyzer (XRD-DSC, product of Rigaku Denki Kogyo).

[0042]

Example 2

The procedure of Example 1 was repeated, except that ethanol was used instead of isopropanol, to thereby yield (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate (2).

[0043]

47 28  
96

### Example 3

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride (1) (50.0 g) was dissolved in water (75 mL) under heating at 80°C. Subsequently, acetone (300 mL) was added to the solution under heating. After the mixture had been confirmed to be homogeneous, the mixture was allowed to stand overnight at room temperature for crystallization. The thus-precipitated crystals were collected through filtration, followed by drying at room temperature for 24 hours, to thereby yield 45.4 g of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate (2) (82.5%).

[0044]

mp 258°C

Elemental analysis: as  $C_{15}H_{18}N_2O_2FS \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Calculated: C 45.51%; H 5.86%; N 10.61%; Cl 8.96%

Found: C 45.49%; H 5.82%; N 10.56%; Cl 8.95%

[0045]

Test Example 1 (thermal stability)

The dihydrate of the present invention produced in Example 1 was placed in sealable containers such that each container included 1 g of the dihydrate. After sealing, these containers were maintained in thermostats at 40, 60, and 80°C for 7 and 14 days, so as to evaluate thermal stability. Table 5 shows the results.

[0046]

48 38  
44

[Table 5]

| Storage temp. | Storage period | Percent remain (%) |
|---------------|----------------|--------------------|
| 40°C          | 7 days         | 100.0              |
|               | 14 days        | 99.6               |
| 60°C          | 7 days         | 99.6               |
|               | 14 days        | 99.8               |
| 80°C          | 7 days         | 99.8               |
|               | 14 days        | 99.8               |

[0047]

As is clear from Table 5, the dihydrate of the present invention exhibits high thermal stability even after storage at 40°C, 60°C, or 80°C for two weeks.

[0048]

Test Example 2 (hygroscopicity)

Each of the dihydrate of the present invention produced in Example 1 and (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrate (each 100 mg) was placed in a weighing bottle. The bottle was allowed to stand in a container maintained at 25°C and an RH of 33% or 92%, with the container being opened. The weighing bottle was time-dependently weighed, to thereby determine increase in weight for evaluation of hygroscopicity. Figs. 6 and 7 show the results.

[0049]

As is clear from Figs. 6 and 7, water content of the anhydrate increased from 0 to 40% with elapse of time, indicating poor hygroscopic stability. In contrast, the dihydrate of the present invention exhibited no change in its

water content, indicating excellent hygroscopic stability. The dihydrate of the present invention was still stable even after storage for two weeks under the same conditions.

[0050]

The results of elemental analysis, water content, X-ray powder diffraction, and infrared absorption spectrum of the dihydrate of the present invention produced in Examples 1 to 3 are collectively shown in Table 6.

[0051]

[Table 6]

| Organic solvent               | Isopropanol | Ethanol | Acetone |
|-------------------------------|-------------|---------|---------|
| Elemental analysis (C,H,N,Cl) | Ex. 1*      | Ex. 1** | Ex. 3*  |
| Water content (%)             | 9.05        | 9.13    | 8.94    |
| X-ray powder diffraction      | Ex. 1*      | Ex. 1** | Ex. 1** |
| IR absorption spectrum        | Ex. 1*      | Ex. 1** | Ex. 1** |

\*: described in

\*\*: coinciding with

[0052]

As is clear from Table 6, when ethanol or acetone was employed as an organic solvent instead of isopropanol, the same elemental analysis results, water content, X-ray powder diffraction results, and infrared absorption spectrum as those of the dihydrate were obtained.

[0053]

Example 4 (reproducibility on a large scale)

In a manner similar to that of Example 3, two more lots

50

of the dihydrate of the present invention were produced. Reproducibility in physical properties was confirmed. Table 7 shows the results.

[0054]

[Table 7]

| Lot                           | 1 (Ex. 3) | 2       | 3       |
|-------------------------------|-----------|---------|---------|
| Elemental analysis (C,H,N,Cl) | Ex. 3*    | Ex. 3** | Ex. 3** |
| Water content (%)             | 8.87      | 8.89    | 8.90    |
| X-ray powder diffraction      | Ex. 1**   | Ex. 1** | Ex. 1** |
| IR absorption spectrum        | Ex. 1**   | Ex. 1** | Ex. 1** |

\*: described in

\*\*: coinciding with

Note: Lot No. 1 refers to the dihydrate obtained in Example 3

[0055]

As is clear from Table 7, all the lots exhibited the physical properties including elemental analysis, water content, X-ray powder diffraction, and infrared absorption spectrum, characteristic to the dihydrate. The results indicate that the dihydrate of the present invention can be produced with high reproducibility in large-scale production.

51 42  
50

## Claims

1. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate.
2. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate as described in claim 1, which has a water content of 8.80 to 9.40%, as determined through Karl Fischer's method.
3. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate as described in claim 1 or 2, which exhibits characteristic peaks, in a X-ray powder diffraction pattern, at diffraction angle ( $2\theta$ ) of 8.660, 15.240, 17.180, 25.100, 25.780, 26.780, 28.100, 30.060, and 33.200°.
4. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate as described in any one of claims 1 to 3, which exhibits characteristic absorption peaks, in an infrared absorption spectrum, at near 854, 974, 1146, 1323, and 3418  $\text{cm}^{-1}$ .
5. A method for producing (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate as recited in any one of claims 1 to 4, comprising dissolving (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride in water at 50 to 100°C, subsequently, adding a hydrophilic organic solvent to the solution, and cooling the mixture to 0 to 30°C.

5248  
21

6. A method for producing (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate as described in claim 5, wherein water is used in an amount 1.0 to 2.0 times by weight with respect to (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride.

7. A method for producing (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate as described in claim 5 or 6, wherein the ratio by weight of water to the hydrophilic organic solvent is 1:2 to 1:6.

8. A drug composition comprising (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A drug composition as described in claim 8, which is used for treating a cerebrovascular disorder.

10. A medicine comprising (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate.

11. Use of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate for manufacture of a medicine.

12. A method for preventing and/or treating cerebrovascular disorders comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine

53 ~~44~~  
82

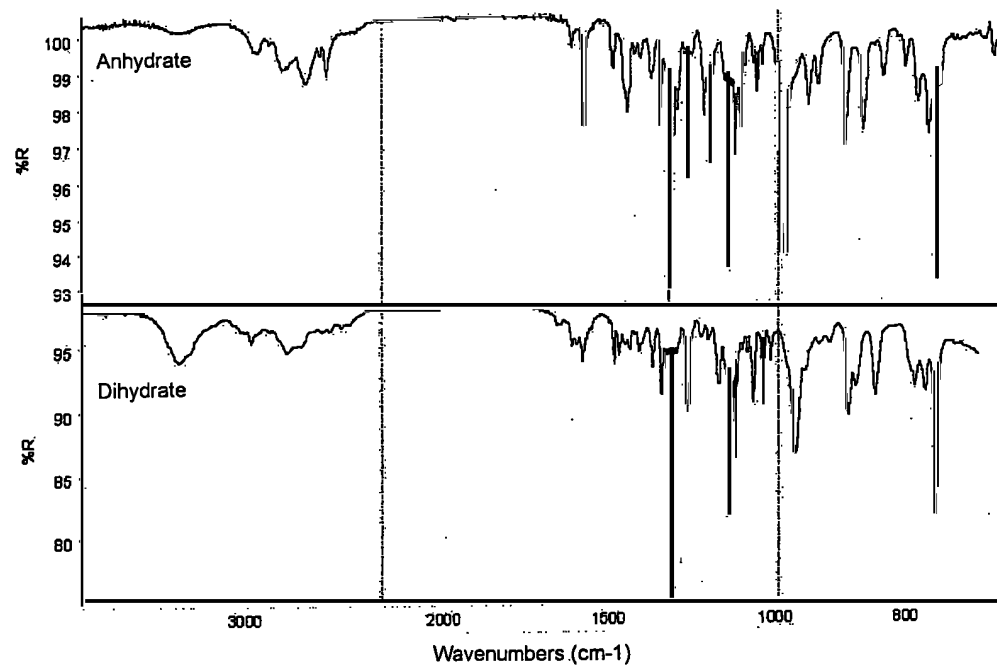
hydrochloride dihydrate.

54 ~~83~~

# Abstract

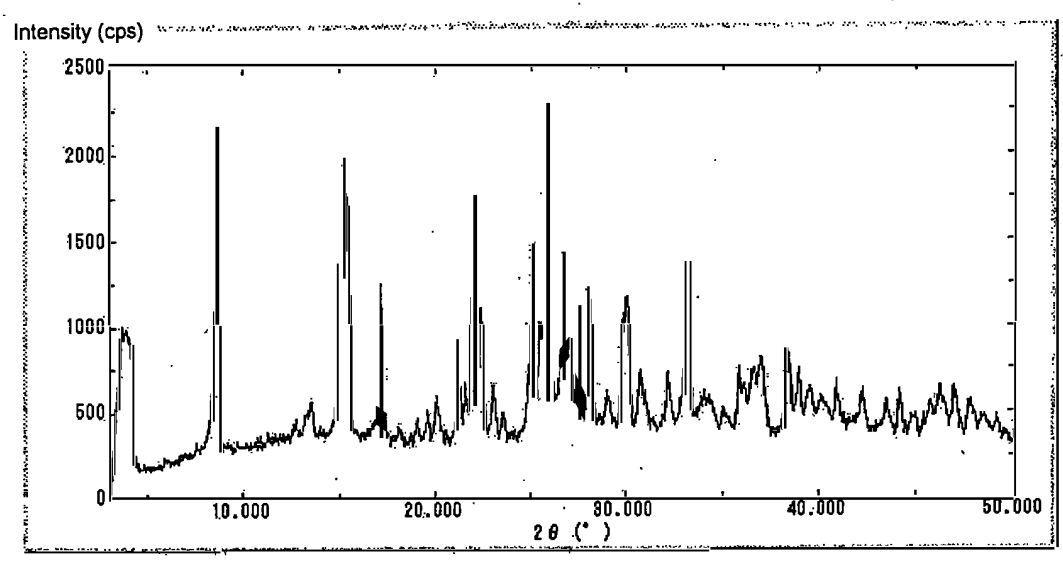
The present invention is directed to (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate, to a method producing the dihydrate, and to a drug composition containing the dihydrate. The compound of the present invention has less hygroscopicity as compared with (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrous crystals and thus, exhibits excellent chemical stability.

Fig. 1



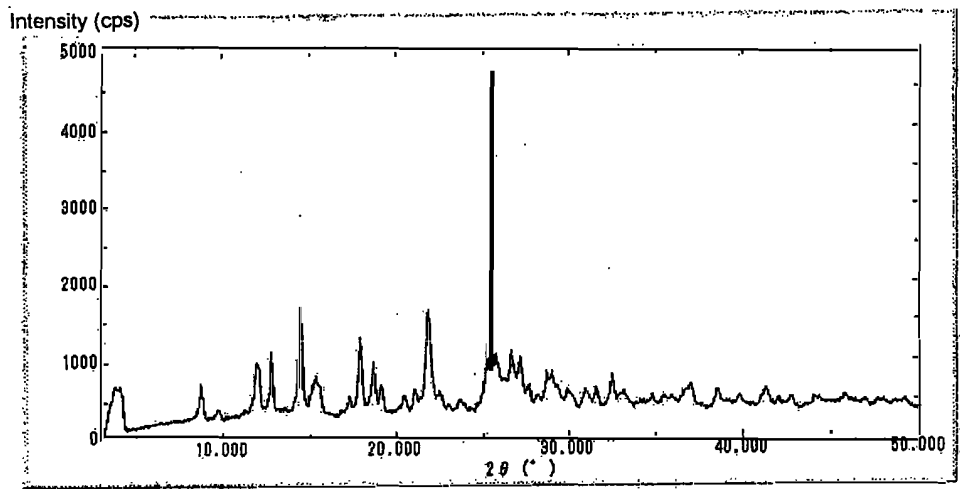
48/04

Fig. 2



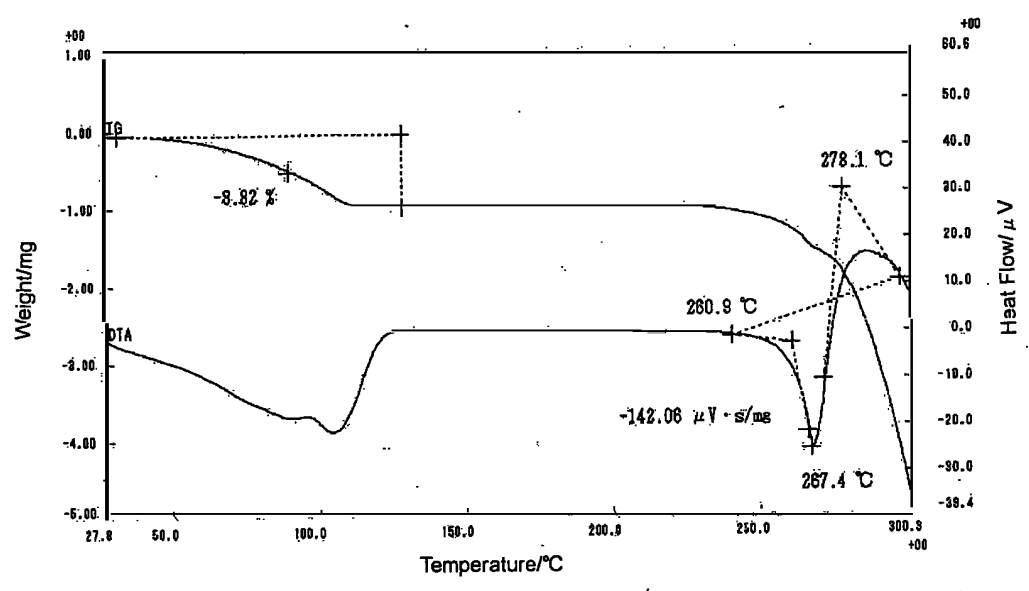
*[Handwritten signature]*

Fig. 3



87

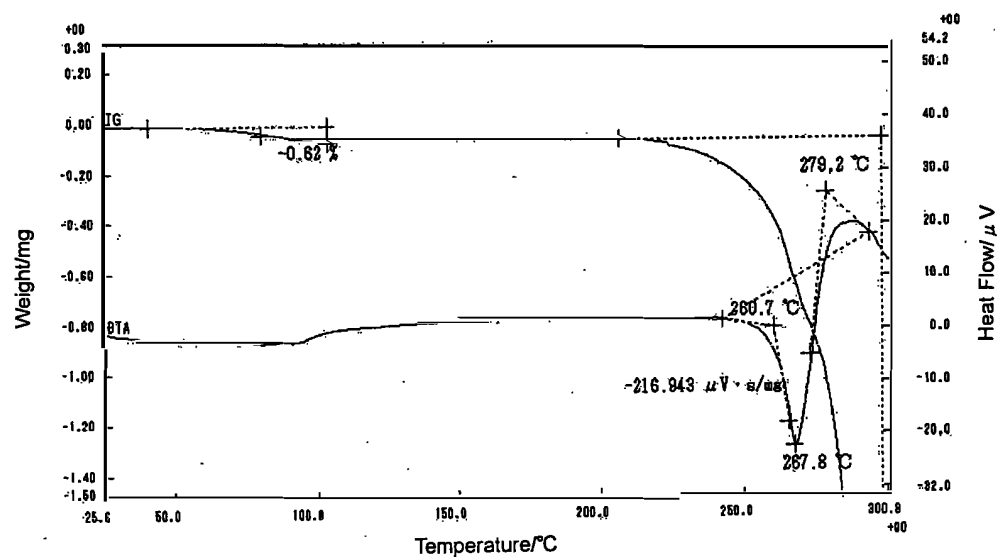
Fig. 4



9/1

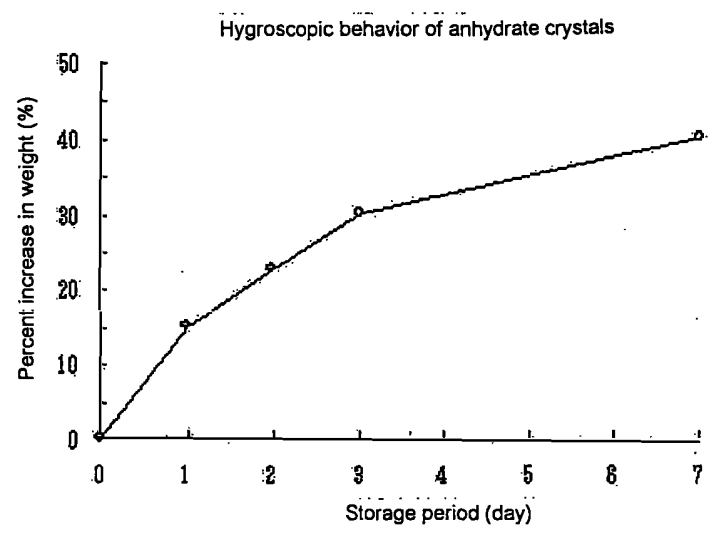
Fig. 5

59



59

Fig. 6



8

Fig. 7

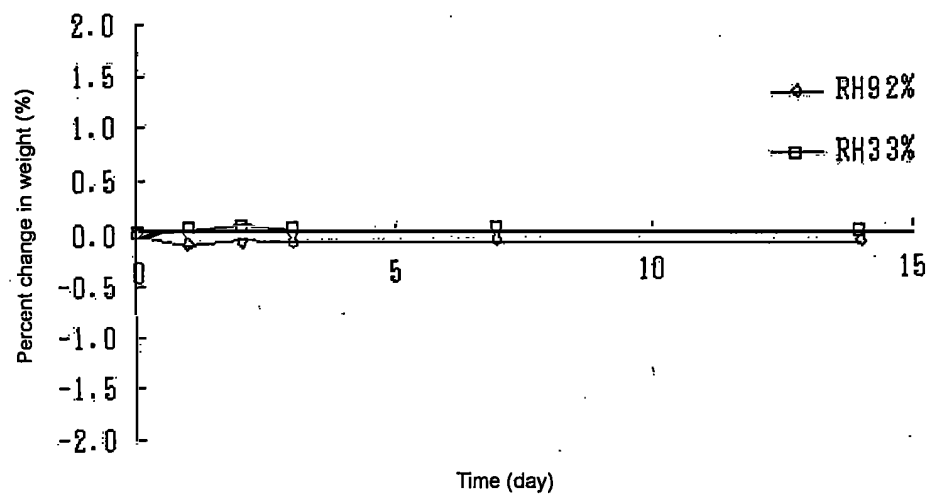
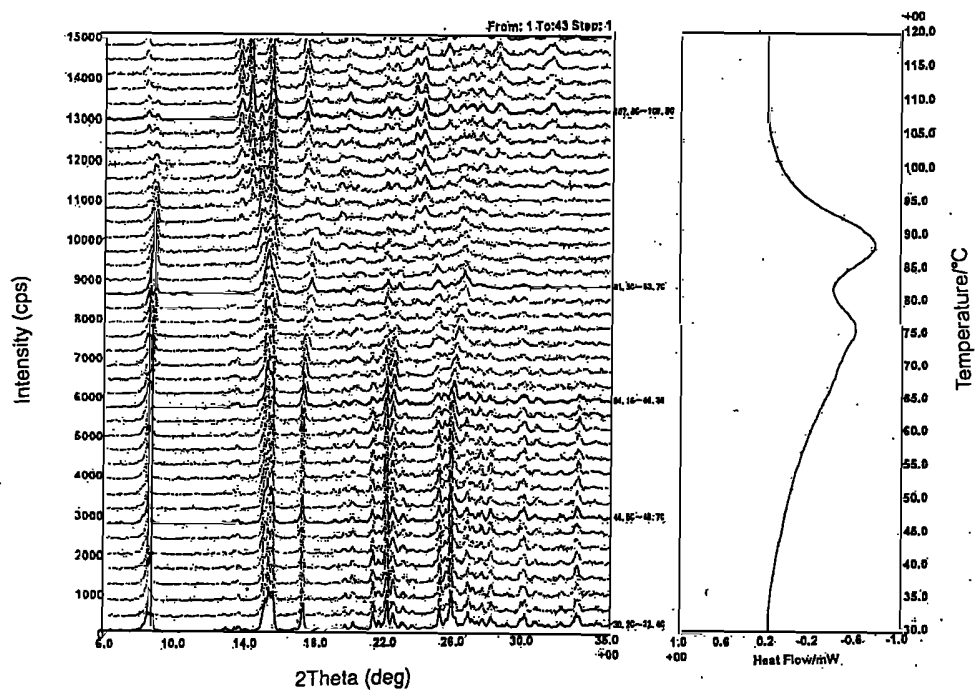


Fig. 8

62



198

84  
62-63

Descripción

**Clorhidrato Dihidrato de (S)-(-)-1-(4-Fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-Homopiperazina**

5

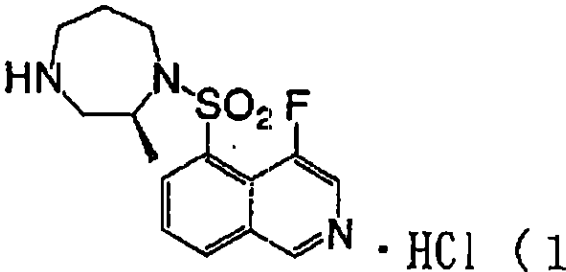
**Campo Técnico**

[0001] La presente invención se relaciona con Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-Fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-Homopiperazina, el cual tiene  
10 excelente estabilidad higroscópica.

**Antecedentes de la Invención**

[0002] El clorhidrato de (s)-(-)-1-(4-Fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-Homopiperazina es un compuesto representado por la formula (1):  
15

[0003]  
[F1]



20

[0004] (ver documento de patente 1) y asume la fórmula de cristales anhidros que son solubles en agua. El compuesto (1) es conocido por ser una droga útil para prevenir y tratar desordenes cerebro vasculares tales como infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidal, y edema cerebral,

particularmente para suprimir enfermedades relacionadas con cerebro vaso espasmo, tal como ataque cerebral (ver documento de patente 1).

[0005] Convencionalmente, solamente los cristales anhidros de clorhidrato de (s)-(-)-1-(4-Fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-Homopiperazina (en lo sucesivo puede ser denominada, "cristales anhidros") son conocidos por ser la fórmula cristalina del compuesto (1) (ver documento de patente 1). Los cristales anhidros tienen un contenido de agua, determinado a través del método de Karl Fischer's, de 1% en peso (en lo sucesivo denominado simplemente como "%"), o menos.

[0006] Sin embargo, el contenido de agua de los cristales anhidros se incrementa con el paso del tiempo 25°C y una humedad relativa (HR) de 92%, y eventualmente alcanza aproximadamente 40% (Fig.5). Cuando los cristales anhidros son almacenados bajo condiciones húmedas (humedad relativa superior al 50%), la estructura del cristal anhidro de estos cambia debido al fenómeno higroscópico, concomitante con el cambio en el volumen de los cristales. En otras palabras, los cristales anhidros sufren cambio en la estructura de cristal por vía de un fenómeno higroscópico.

[0007] Como se ha conocido de manera general, cuando un componente de droga principal o un excipiente tiene higroscopicidad problemática u otros problemas, el cambio en peso en la forma cristalina del compuesto ocurre, dando como resultado un cambio en el volumen, posiblemente causando cambios en la dureza y la cuarteadora en las tabletas. Tal fenómeno es desventajoso en la producción de tabletas. Así, desde el punto de vista de la reparación de la droga y el almacenamiento de las drogas, son utilizados compuestos libres de problemas

de higroscopicidad y otras propiedades. Además, el cambio en la forma cristalina causado por la absorción de agua puede dañar la estabilidad y la biodisponibilidad del compuesto. Como un compuesto que se requiere que tenga una muy alta pureza para ser adecuadamente utilizado como inmaterial base para una  
5 medicina, los problemas anteriores necesitan ser resueltos.

[0008] En razón a que los cristales anhidros del compuesto (1) tienen un inconveniente de higroscopicidad problemática, el anhidrato se debe almacenar bajo control de humedad riguroso. Sin embargo, tal control riguroso es difícil de  
10 llevar a cabo en una situación actual. Así, se necesita demanda de un compuesto para ser utilizado para material base para una medicina como se describió anteriormente el cual tiene baja higroscopicidad y alta estabilidad del almacenamiento.

15 Documento de Patente 1: panfleto Publicación Internacional W0 99/20620

### **Descripción de la Invención**

### **Problemas a ser resueltos por la Invención**

20

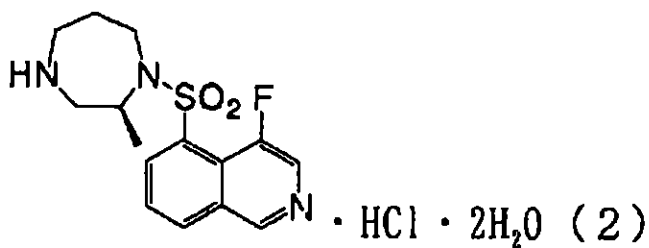
[0009] Así, un objeto de la presente invención es mejorar la inestabilidad química de los cristales anhidros de clorhidrato de (s)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, la inestabilidad química incluye cambio en el peso y en la forma del cristal de un compuesto como un material base para una  
25 medicina causada por la higroscopicidad de los cristales anhidros así como también el cambio en el volumen de los cristales concomitante con este.

## Medios para Resolver los Problemas

[0010] Bajo tales circunstancias, los presentes inventores han llevado a cabo estudios extensivos, y han encontrado que el Así, un objeto de la presente invención es mejorar la inestabilidad química del clorhidrato dihidrato de (s)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (en lo sucesivo Se puede denominar simplemente como el "dihidrato" o "cristales dihidrato"), el cual es un compuesto novedoso representado por la formula 2:

10 [0011]

[F2]



Exhibe excelente estabilidad higroscópica; asume la forma de cristales virtualmente no higroscópicos, por lo cual cambia en peso y en la forma del cristal inducido por la absorción de humedad así como también se evita el cambio en el volumen concomitante con este; y exhibe alta estabilidad térmica. La presente invención se ha logrado bajo la base de este hallazgo.

De acuerdo con esto, la presente invención suministra clorhidrato dihidrato de (s)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, el cual es un compuesto novedoso.

[0013] La presente invención también suministra un método para producir clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-

homopiperazina, que comprende disolver clorhidrato de (s)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolina-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina en agua a 50 a 100°C, subsecuentemente, agregar un solvente orgánico hidrofílico a la solución, y enfriar la mezcla a 0 a 30°C.

5

[0014] La presente invención también suministra una composición de droga que comprende clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 [0015] La presente invención también suministra una medicina que comprende clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.

[0016] La presente invención también suministra el uso del clorhidrato  
15 dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina para elaboración de una medicina.

[0017] La presente invención también suministra un método para prevenir o  
tratar desordenes cerebrovasculares que comprende administrar a un sujeto  
20 necesitado de ello una cantidad efectiva de clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.

#### **Efectos de la Invención**

25 [0018] El clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina que es un compuesto novedoso de la presente invención, es no higroscópico. Por lo tanto, los problemas que se originan de la

absorción de humedad se pueden evitar. Además, el dihidrato tiene excelente estabilidad térmica. Así, el dihidrato de la presente invención es un compuesto notoriamente útil como un material base para una medicina desde el punto de vista de almacenamiento y preparación de la droga.

5

#### **Breve Descripción de los Dibujos**

[0019] La Figura 1 es una gráfica que muestra un espectro de absorción infrarrojo del clorhidrato de clorhidrato de cristales anhidridos (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina de cristales (superior) y  
10 del clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (inferior).

La Figura 2 es una gráfica que muestra el patrón de difracción de polvo de  
15 rayos X del clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina .

La Figura 3 es una gráfica que muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-  
20 homopiperazina (cristales anhidros).

La Figura 4 es una gráfica que muestra el análisis térmico de clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.

25 La Figura 5 es una gráfica que muestra el análisis térmico del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cristales anhidros).

La Figura 6 es una gráfica que muestra el comportamiento higroscópico (cambio dependiente del tiempo) del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cristales anhidros) a 25°C y humedad  
5 relativa del 92%.

La Figura 7 es una gráfica que muestra un comportamiento higroscópico (cambio dependiente del tiempo) del clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.

10

La Figura 8 muestra el cambio dependiente del tiempo en el patrón de difracción de polvo con rayos X del clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina luego de la elevación de temperatura para cambiar el contenido de agua, y la culpa del análisis térmico del  
15 hidrato.

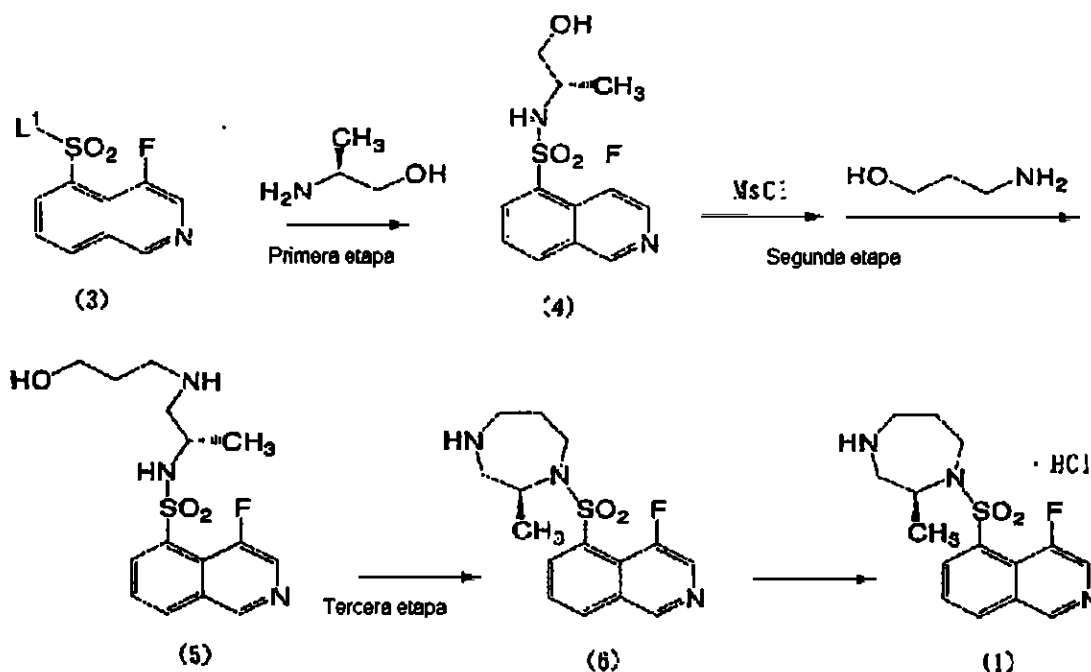
#### **Mejores Modos de Llevar a cabo la Invención**

[0020] El clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (2) de la presente invención, que es un compuesto  
20 novedoso, se puede producir a través del siguiente método

Primero, el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) se puede producir a través de un método como se  
25 describió en el Documento de Patente 1, un esquema de reacción el cual se muestra adelante.

[0021]

[Fig 3]



$\text{L}^1$  representa un grupo saliente

5

[0022] Específicamente, clorhidrato dihidrato de (S)-(+)-2-aminopropanol reacciona con un derivado de ácido sulfónico representado por incompuesto (3) en cloruro de metileno en la presencia de trietilamina, para sintetizar de esta manera el compuesto (4) (primera etapa).. Luego, el compuesto (4) reacciona con cloruro de metanosulfonilo en cloruro de metileno en la presencia de trietilamina, para convertir de esta manera al grupo hidroxilo a un grupo metilo, seguido por la reacción con 3-aminipropanol, para sintetizar de esta manera el compuesto (5) (segunda etapa). El compuesto (5) se somete a cierre de anillo en tetrahydrofurano a través de la Reacción de Mitsunobu que emplea trifenilfosfina y diisopropil azodicarboxilato, para sintetizar de esta manera el compuesto (6) (tercera etapa). El compuesto así obtenido (6) se convierte al clorhidrato correspondiente en etanol mediante el uso de una solución de éter de 1N-hidrogen cloruro, para producir de esta manera el clorhidrato de (s)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.

[0023] Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) producido a través del procedimiento anterior se disuelve en agua a 50 a 100°C, preferiblemente a 80°C. Aunque la solución se mantiene a la temperatura, un solvente orgánico hidrofílico se agrega a la solución. La mezcla resultante se enfría a 0 a 30°, precipitando de esta manera los cristales. Los cristales se secan a 0 a 30°C durante 20 a 30 horas, produciendo de esta manera clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolina-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (2) de la presente invención en forma de cristales.

[0024] Preferiblemente, se utiliza agua en una cantidad de 1.0 a 2.0 veces en peso, más preferiblemente 1.3 a 1.7 veces la cantidad de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolina-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1). La cantidad del solvente orgánico hidrofílico es 2 a 6 veces la cantidad del agua agregada, preferiblemente 4 veces.

[0025] Ejemplos del solvente orgánico hidrofílico incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, y n-butanol; acetona; N,N-dimetilformamida; dimetilsulfóxido; y dietileno glicol dimetil éter. De estos, el etanol, isopropanol, y la cetona son particularmente preferidos. La temperatura de enfriamiento y la temperatura de secado son 0 a 30°C, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente. El tiempo de secado es de 20 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 24 horas.

[0026] El dihidrato así producido de la presente invención tiene un contenido de agua de 8.80 a 9.40% determinado a través del método de Karl Fischer, preferiblemente 8.87 a 9.13% determinado a través del método de Karl Fischer

(Tablas 6 y 7). Como se muestra en la Fig. 7, el contenido de agua del dihidrato de la presente invención se ha encontrado que es constante a 25°C y una humedad relativa del 92% de HR durante 14 días. Adicionalmente, el dihidrato de la presente invención no se descompone o sufre reacción indeseada aún cuando el dihidrato se almacena bajo condiciones severas (es decir, a 80°C durante dos semanas). Así se ha encontrado que el dihidrato tiene una estabilidad térmica alta (Tabla 5).

En contraste, el contenido de agua del clorhidrato anhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina se incrementa con el paso del tiempo bajo las mismas condiciones. Siete días después, el contenido de agua se ha incrementado al 40% (Fig. 6).

[0027] El dihidrato de la presente invención es un ingrediente activo útil contenido en una droga para evitar o tratar enfermedades que se originan de un desorden cerebrovascular tal como infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoide, y edema cerebral. Ninguna limitación particular se impone al tipo de administración del dihidrato de la presente invención, y se puede emplear administración oral o administración parenteral (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intravenosa, supositorio, gotas de ojo).

[0028] En el caso donde se prepara una formulación peroral, el excipiente y, de acuerdo con las necesidades, un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un ligador, un desintegrante, un lubricante, un agente colorante, o un agente endulzante/saborizante se agrega al dihidrato. La mezcla se puede conformar en tabletas, tabletas recubiertas, gránulos, cápsulas, solución, melaza, elixir, o suspensión soluble en aceite o agua a través de un método de rutina.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, almidón de maíz, azúcar blanco, glucosa, sorbitol, y celulosa cristalina. Los ejemplos del ligador incluyen polivinil alcohol, polivinil éter, etil celulosa, metil celulosa, goma arábica, goma tragacanto, gelatina, shellac, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, y polivinil pirrolidona.

[0029] Ejemplos del desintegrante incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrano, y pectina. Ejemplos del lubricante incluye estearato de sodio, talco, polietilenglicol, sílice, y aceite vegetal endurecido. Como una agente colorante, se pueden utilizar aquellos que son aceptables para el uso en drogas. Ejemplos de agentes endulzantes/saborizantes que se pueden utilizar incluyen polvo de cacao, mentol, ácido aromático, aceite de pimienta, borneol, y polvo de canela. De acuerdo con las necesidades, estas tabletas y gránulos se pueden recubrir apropiadamente con azúcar, gelatina, u otros materiales.

[0030] Cuando se preparan inyecciones y gotas para ojos, una aditivo tal como un regulador del pH, un amortiguador, un estabilizador, o un preservativo se agrega al dihidrato de acuerdo con las necesidades. A través de un método de rutina, la mezcla se forma en inyecciones subcutáneas, inyecciones intramusculares, o inyecciones intravenosas. En una modalidad alternativa, una solución de droga, tal como una inyección o una preparación de gotas para ojos, se carga en un recipiente y a través de liofilización o una técnica similar, se conforma en una preparación sólida, que se reconstituye para el uso. Una dosis se puede colocar en un recipiente simple. Alternativamente, una pluralidad de dosis se puede colocar en un recipiente simple.

[0031] El dihidrato de la presente invención se administra generalmente a un humano adulto a una dosis diaria de 0.01 a 1000 mg, preferiblemente 0.1 a 100 mg. La dosis diaria se puede administrar una vez al día o dividida 2 a 4 veces al día.

### Ejemplos

[0032] La presente invención será descrita luego con más detalle por vía de ejemplos y ejemplos de ensayo, que no deben ser considerados como limitantes de la invención.

[0033]

#### Ejemplo 1

Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) (2.0 g) preparada a través del método descrito en el panfleto de la Publicación Internacional WO 99/20620 se disolvió en agua (3 mL) bajo calentamiento a 80°C. Subsecuentemente, se agregó isopropanol (12 mL) a la solución bajo calentamiento. Después que se ha confirmado que la mezcla es homogénea, a esta se le permite permanecer durante toda la noche a temperatura ambiente para cristalización. Los cristales así precipitados se recolectaron a través de filtración, seguido por secado a temperatura ambiente durante 24 horas, produciendo de esta manera 1.76 g del clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (80.0%).

[0034]

Análisis elemental: como  $C_{15}H_{18}N_3O_2FS \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Calculado: C 45.51%; H 5.86%; N 10.61%; Cl 8.96%

75-68  
JA

Encontrado: C 45.50%; H 5.84%; N 10.57%; Cl 8.93%

[0035] El espectro de absorción infrarrojo del dihidrato medido por medio de un espectrofotómetro infrarrojo (AVATAR370, producto de Termo Nicolet; método ATR) exhibió picos de absorción atribuibles al dihidrato virtualmente a 854, 974, 1146, 1323, y 3418 cm<sup>-1</sup> (Fig. 1, inferior). Los datos específicos del número de onda y la intensidad de los picos se muestran en la Tabla 1. El espectro de absorción de los cristales anhidros correspondientes se muestra en la Fig. 1 (superior) y los picos de absorción se muestran en la Tabla 2.

[0036]

Tabla 1

Absorción Infrarroja del dihidrato  
(Número de onda: cm<sup>-1</sup>, Intensidad: % de R)

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

76 67 28

[0037]

Tabla 2

Absorción Infrarroja del Anhidrato  
(Número de onda: cm<sup>-1</sup>, Intensidad: % de R)

5

|                 |         |             |        |
|-----------------|---------|-------------|--------|
| Número de onda: | 679.34  | Intensidad: | 99.252 |
| Número de onda: | 762.59  | Intensidad: | 92.637 |
| Número de onda: | 773.67  | Intensidad: | 97.136 |
| Número de onda: | 790.25  | Intensidad: | 97.978 |
| Número de onda: | 807.65  | Intensidad: | 99.013 |
| Número de onda: | 840.68  | Intensidad: | 98.725 |
| Número de onda: | 871.31  | Intensidad: | 97.249 |
| Número de onda: | 898.03  | Intensidad: | 96.797 |
| Número de onda: | 939.89  | Intensidad: | 98.506 |
| Número de onda: | 954.86  | Intensidad: | 97.913 |
| Número de onda: | 992.25  | Intensidad: | 93.757 |
| Número de onda: | 1044.93 | Intensidad: | 99.087 |
| Número de onda: | 1061.07 | Intensidad: | 98.394 |
| Número de onda: | 1073.37 | Intensidad: | 99.155 |
| Número de onda: | 1098.17 | Intensidad: | 99.056 |
| Número de onda: | 1112.48 | Intensidad: | 97.383 |
| Número de onda: | 1129.22 | Intensidad: | 96.590 |
| Número de onda: | 1151.65 | Intensidad: | 93.492 |
| Número de onda: | 1205.14 | Intensidad: | 96.423 |
| Número de onda: | 1221.03 | Intensidad: | 97.745 |
| Número de onda: | 1273.55 | Intensidad: | 95.943 |
| Número de onda: | 1301.49 | Intensidad: | 97.917 |
| Número de onda: | 1314.42 | Intensidad: | 97.117 |
| Número de onda: | 1329.07 | Intensidad: | 92.494 |
| Número de onda: | 1354.18 | Intensidad: | 97.487 |
| Número de onda: | 1381.27 | Intensidad: | 98.752 |
| Número de onda: | 1414.12 | Intensidad: | 99.324 |
| Número de onda: | 1455.71 | Intensidad: | 97.838 |
| Número de onda: | 1497.05 | Intensidad: | 99.039 |
| Número de onda: | 1586.02 | Intensidad: | 97.437 |
| Número de onda: | 1623.73 | Intensidad: | 99.643 |
| Número de onda: | 2534.92 | Intensidad: | 98.913 |
| Número de onda: | 2643.09 | Intensidad: | 98.692 |
| Número de onda: | 2797.78 | Intensidad: | 99.062 |
| Número de onda: | 2945.10 | Intensidad: | 99.554 |

[0038] La Fig. 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del dihidrato obtenido por medio de un difractómetro (producto Miniflex, de Rigaku Denki Kogyo). El aparato se utilizó en el siguiente procedimiento. Como se muestra en la Tabla 3, los picos de difracción de rayos X atribuibles al dihidrato se observaron en los ángulos de difracción (2θ) de 8.660, 15.240, 17.180, 25.100,

10

68  
27 76

25.780, 26.780, 28.100, 30.060, y 33.200°. El ancho con la altura media (a ½ de la intensidad), espaciamiento de plano cristalino (valor d), intensidad de difracción de rayos X (intensidad), e intensidad relativa de la difracción de rayos X (intensidad relativa) de los picos también se muestran en la Tabla 3.

5

El patrón de difracción de rayos X en polvo del anhidrato correspondiente se muestra en la Fig. 3, y el ángulo de difracción, el ancho y la altura media, el valor d, la intensidad, y la intensidad relativa de los picos de difracción se muestran en la Tabla 4.

10

[0039]

Tabla 3-1/2

Ángulos de Difracción del dihidrato

| Número de pico | 2θ     | Ancho a la altura media | d       | Intensidad | Intensidad relativa |
|----------------|--------|-------------------------|---------|------------|---------------------|
| 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                  |

78 69 23

|    |        |       |        |      |     |
|----|--------|-------|--------|------|-----|
| 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  |

Tabla 3-2/2

Ángulos de Difracción del dihidrato

| Número de pico | 2θ     | Ancho a la altura media | d      | Intensidad | Intensidad relativa |
|----------------|--------|-------------------------|--------|------------|---------------------|
| 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                  |

5

[0040]

Tabla 4-1/2

20  
79

Ángulos de Difracción del anhidrato

| Número de pico | 2θ     | Ancho a la altura media | d       | Intensidad | Intensidad relativa |
|----------------|--------|-------------------------|---------|------------|---------------------|
| 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                  |

Tabla 4-2/2

5

Ángulos de Difracción del anhidrato

| Número de pico | 2θ     | Ancho a la altura media | d      | Intensidad | Intensidad relativa |
|----------------|--------|-------------------------|--------|------------|---------------------|
| 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] Las Figs. 4 y 5 muestran los resultados del análisis térmico llevado a cabo por medio de un analizador (XRD-DSC, producto de Rigaku Denki Kogyo).

5 [0042]

**Ejemplo 2**

El procedimiento del ejemplo 1 se repitió, excepto que el etanol se utilizó en lugar del isopropanol, para producir de esta manera clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (2).

10

[0043]

**Ejemplo 3**

Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) (50.0 g) se disolvió en agua (75 mL) bajo calentamiento a 80°C. Subsecuentemente, se agregó acetona (300 mL) a la solución bajo calentamiento. Después de que la mezcla había confirmado ser homogénea, a la mezcla se le permitió permanecer durante toda la noche a temperatura ambiente para cristalización. Los cristales así precipitados se recolectaron a través de filtración, seguida por secado a temperatura ambiente durante 24 horas, para producir de esta manera 45.4 g de clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (2) (82.5%).

8132  
80

[0044]

Pf 258°C

Análisis Elemental: como C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>FS·HCl·2H<sub>2</sub>O

- 5
- Calculado: C 45.51%; H 5.86%; N 10.61%; Cl 8.96%
- Encontrado: C 45.49%; H 5.82%; N 10.56%; Cl 8.95%

[0045]

Ejemplo de ensayo 1 (estabilidad térmica)

- 10
- El dihidrato de la presente invención producido en el Ejemplo 1 se colocó en un recipiente sellable de tal forma que cada recipiente incluyó 1 g del dihidrato. Después de sellado, estos recipientes se mantuvieron en termostatos a 40, 60 y 80°C durante 7 y 14 días, con el fin de evaluar la estabilidad térmica. La Tabla 5 muestra los resultados.

15

[0046]

Tabla 5

| Temperatura de almacenamiento | Período de almacenamiento | Porcentaje de permanencia (%) |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 40°C                          | 7 días                    | 100.0                         |
|                               | 14 días                   | 99.6                          |
| 60°C                          | 7 días                    | 99.6                          |
|                               | 14 días                   | 99.8                          |
| 80°C                          | 7 días                    | 99.8                          |
|                               | 14 días                   | 99.8                          |

- [0047]
- Como es claro de la Tabla 5, el dihidrato de la presente invención exhibe alta estabilidad térmica aún después de almacenarse a 40°C, 60°C, u 80°C durante dos semanas.

20

[0048]

Ejemplo de ensayo 2 (higroscopicidad)

82 73  
81

Cada uno de los dihidratos de la presente invención producido en el Ejemplo 1 y el clorhidrato anhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cada uno 100 mg) se colocó en una botella de pesaje. La botella se le permitió permanecer en un recipiente mantenido a 25°C y una HR del 33% o 92%, siendo el recipiente abierto. La botella de pesaje se pesó con dependencia del tiempo, para determinar de esta manera el incremento en el peso para la evaluación de la higroscopicidad. Las Figs. 6 y 7 muestran los resultados.

[0049] Como es claro de las Figs. 6 y 7, el contenido de agua del anhidrato se incrementó del 0 al 40% con el paso del tiempo, indicando una estabilidad higroscópica pobre. En contraste, el dihidrato de la presente invención no exhibió cambio en su contenido de agua, indicando una excelente estabilidad higroscópica. El dihidrato de la presente invención era aún estable aún después de almacenamiento durante dos semanas bajo las mismas condiciones.

[0050] Los resultados del análisis elemental, contenido de agua, difracción de rayos X en polvo, y el espectro de absorción infrarrojo del dihidrato de la presente invención producido en los Ejemplos 1 a 3 se muestran colectivamente en la Tabla 6.

[0051]

Tabla 6

| Solvente Orgánico              | Isopropanol | Etanol  | Acetona |
|--------------------------------|-------------|---------|---------|
| Análisis elemental (C,H,N,Cl)  | Ex. 1*      | Ex. 1** | Ex. 3*  |
| Contenido en agua (%)          | 9.05        | 9.13    | 8.94    |
| Difracción de rayos X en polvo | Ex. 1*      | Ex. 1** | Ex. 1** |
| Espectro de Absorción IR       | Ex. 1*      | Ex. 1** | Ex. 1** |

\*: descrito en

\*\*:

[0052] Como es claro de la Tabla 6, cuando el etanol o la acetona se emplea como un solvente orgánico en lugar de isopropanol, los mismos resultados del análisis elemental, contenido de agua, resultados de difracción de rayos X en polvo, y espectro de absorción infrarrojo fueron obtenidos como aquellos del hidrato.

[0053]

Ejemplo 4 (reproducibilidad a gran escala)

10 De manera similar a aquella del Ejemplo 3, dos lotes más del dihidrato de la presente invención fueron producidos. La reproducibilidad en las propiedades físicas se confirmó. La Tabla 7 muestra los resultados.

[0054]

Tabla 7

| Lote                           | 1 (Ex. 3) | 2       | 3       |
|--------------------------------|-----------|---------|---------|
| Análisis elemental (C,H,N,Cl)  | Ex. 3*    | Ex. 3** | Ex. 3** |
| Contenido en agua (%)          | 8.87      | 8.89    | 8.90    |
| Difracción de rayos X en polvo | Ex. 1**   | Ex. 1** | Ex. 1** |
| Espectro de Absorción IR       | Ex. 1**   | Ex. 1** | Ex. 1** |

\*: descrito en

\*\*:

Nota: lote No.1 se refiere al dihidrato obtenido del Ejemplo 3

15

[0055] Como es claro de la Tabla 7, todos los lotes exhibieron las propiedades físicas que incluyen el análisis elemental, el contenido de agua, la difracción de rayos X en polvo, y el espectro de absorción infrarrojo, característicos del dihidrato. Los resultados indican que el dihidrato de la presente invención se puede producir con alta reproducibilidad en producción a gran escala.

20

### REIVINDICACIONES

1. Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.  
5
2. Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se describió en la reivindicación 1, que tiene un contenido de agua de 8.80 a 9.40%, determinado a través del método Karl Fischer.  
10
3. Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se describió en la reivindicación 1 o 2, que exhibe picos característicos, en un patrón de difracción de rayos X en polvo, a un ángulo de difracción ( $2\theta$ ) de 8.660, 15.240, 17.180, 25.100, 15 25.780, 26.780, 28.100, 30.060, y 33.200°.
4. Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se describió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que exhibe picos de absorción característicos, en un espectro de absorción infrarrojo, cerca de 854, 974, 1146, 1323, y 20 3418  $\text{cm}^{-1}$ .
5. Un método para producir Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se cita en 25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende disolver Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina en agua a 50 a 100°C, subsecuentemente, agregar

un solvente orgánico hidrofílico a la solución, y enfriar la mezcla a 0 a 30°C.

- 5 6. Un método para producir Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se describió en la reivindicación 5, en donde se utiliza agua en una cantidad de 1.0 a 2.0 veces en peso con respecto al Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.
- 10 7. Un método para producir Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se describió en la reivindicación 5 o 6, en donde la proporción en peso del agua al solvente orgánico hidrofílico es 1:2 a 1:6.
- 15 8. Una composición de droga que comprende Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 9. Una composición de droga como se describió en la reivindicación 8, que se utiliza para tratar un desorden cerebrovascular.
10. Una medicina que comprende Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.
- 25 11. Uso de Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina para elaboración de una medicina.

12. Un método para prevenir y/o tratar desordenes cerebrovasculares que comprende administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad efectiva de Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.

87-38  
86

### Resumen

La presente invención está dirigida a Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, a un método para  
5 producir el dihidrato, y a una composición de droga que contiene el dihidrato. El compuesto de la presente invención tiene menos higroscopicidad comparada con los cristales anhidros de Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina y así, exhibir excelente estabilidad química.

Fig. 1

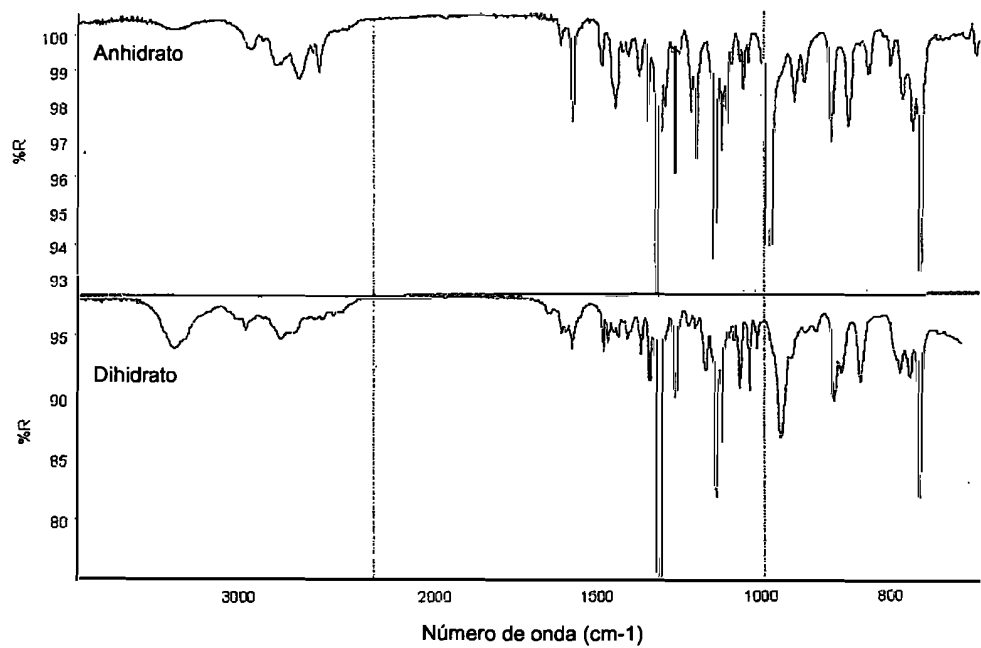
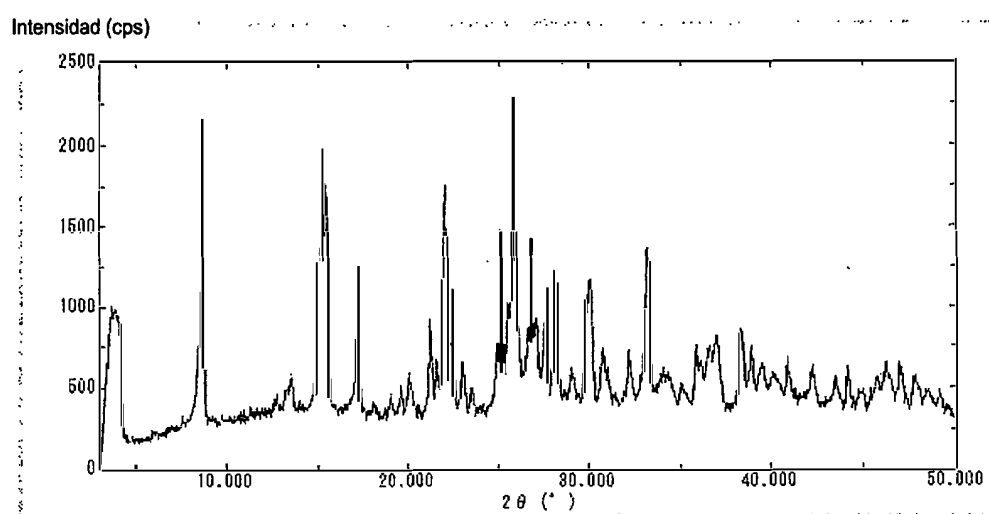
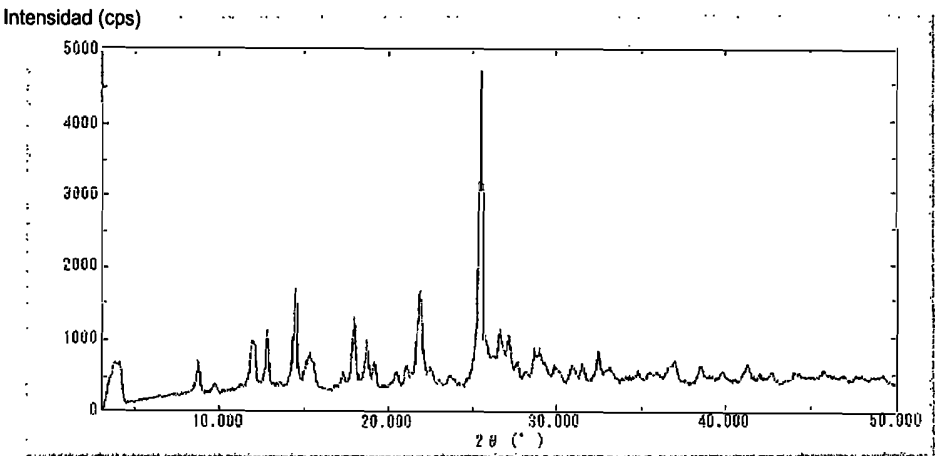


Fig. 2



8

Fig. 3



200

Fig. 4

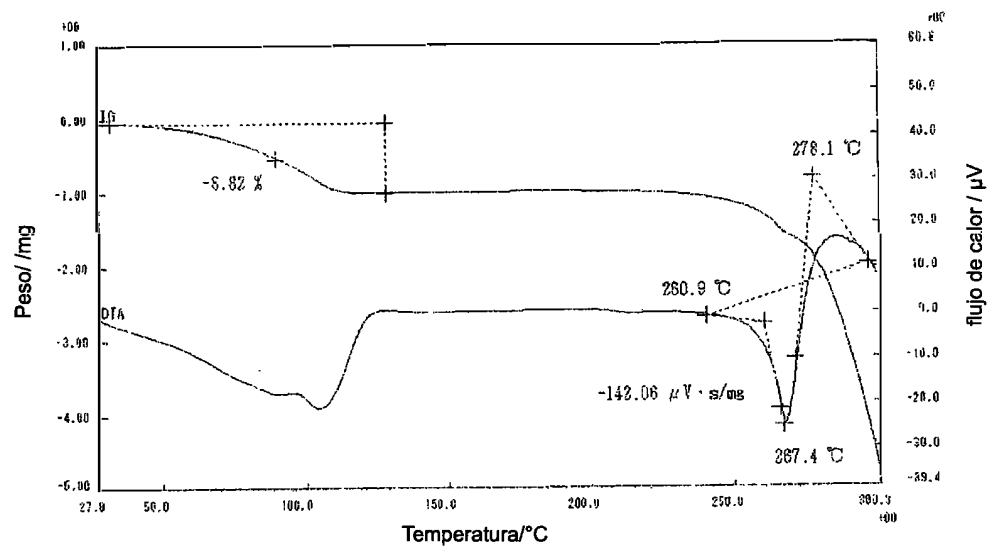
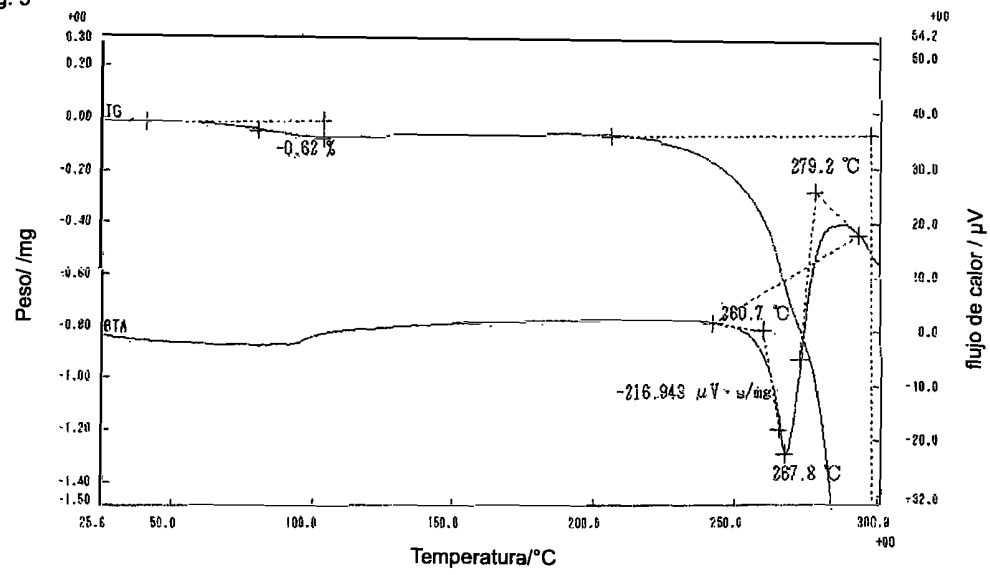


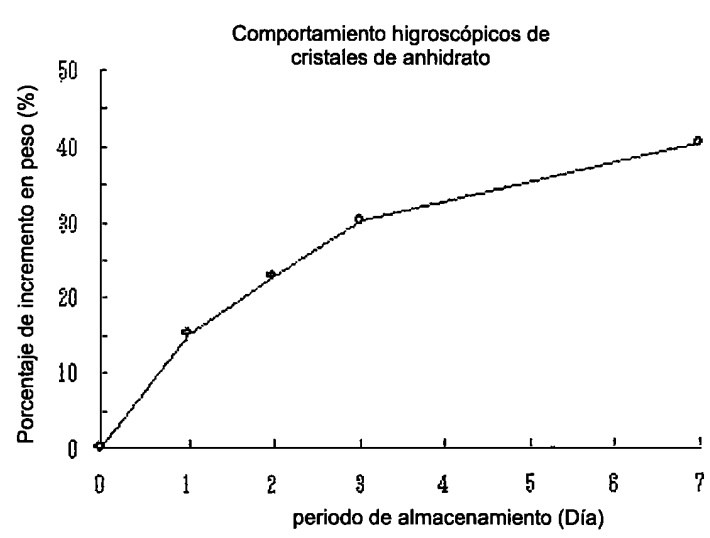
Fig. 5



92

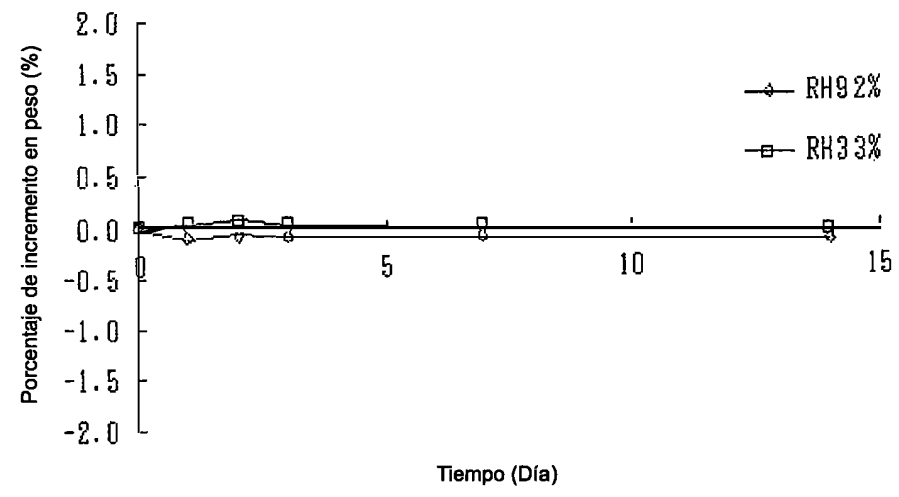
27 97

Fig. 6



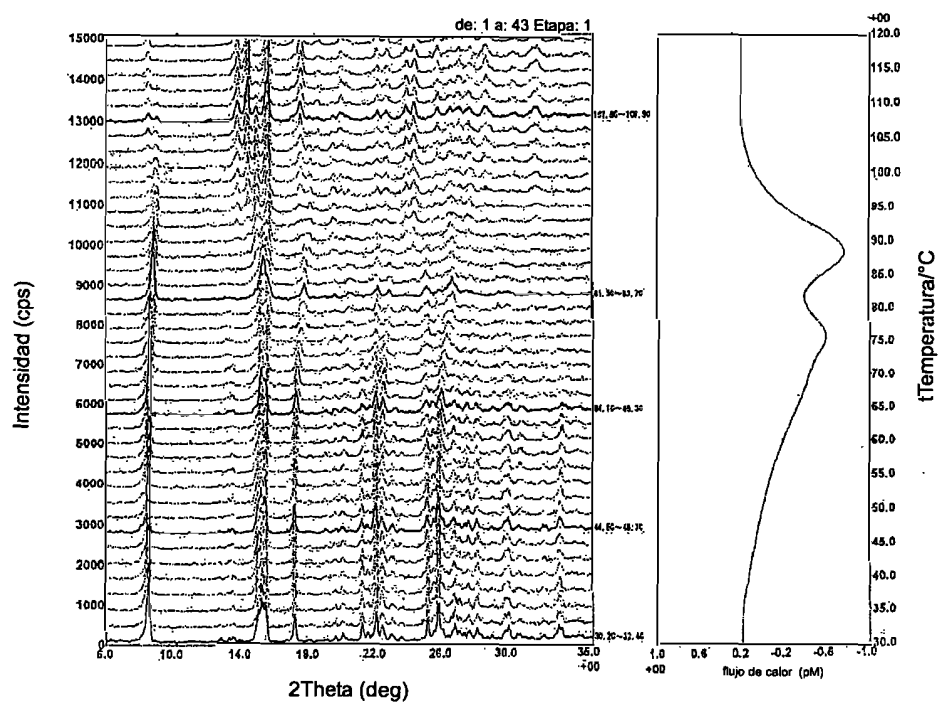
29

Fig. 7



86 #

95



Retno folio 96 "Extracto"

| Expediente No |                                            | 07-053905      | No de Follo                         |
|---------------|--------------------------------------------|----------------|-------------------------------------|
| Item          |                                            | No de unidades |                                     |
| 1             | CD                                         |                |                                     |
| 2             | DVD                                        |                |                                     |
| 3             | REVISTA                                    |                |                                     |
| 4             | LIBRO                                      |                |                                     |
| 5             | PERIODICO                                  |                |                                     |
| 6             | DISQUETES                                  |                |                                     |
| 7             | SOBRE DE MANILA                            |                |                                     |
| 8             | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA                  |                |                                     |
| 9             | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO                 |                |                                     |
| 10            | OTROS: <input checked="" type="checkbox"/> | 1              | <input checked="" type="checkbox"/> |

Observaciones:

un sobre blanco q1 contiene  
arte final.

98  
97

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053905- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,464  
FECHA : MAYO 7 DE 2007

Fecha: 2007-05-29 16:39:54 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 55800353 | 07/05/2007 | 43,849,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 482,000.00  |

SDN: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

COLO 15943 841 001 5

98

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053905-00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:39:54

Trá. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 98



Comercio  
S  
UPERINTENDENCIA

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◇ Descripción de la invención [4]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

Claudia M. Nsiva.  
Firma Responsable

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)

[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)

Bogotá, D.C., Colombia

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

99

Folio ~~100~~

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
FERRERO EMILIO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
KOWA CO., LTD  
D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 53905           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/JP2005/021844 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 29/06/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 3790              |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC, 31 Aso. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones.

adpa11