

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.11.29**

(30) Prioridade(s): **2004.11.29 JP 2004344271**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.08.15**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.04.21**  
**118/2010**

(73) Titular(es):

**D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE**  
**YAGOTOHONMACHI 100-32, YAGOTO BUILDING**  
**2C, SHOWA-KU NAGOYA-SHI, AICHI-KEN JP**  
**KOWA COMPANY, LTD. JP**

(72) Inventor(es):

**HIROYOSHI HIDAKA JP**  
**TAKESHI OHSHIMA JP**  
**MASAMI SHIRATSUCHI JP**  
**KAZUHIRO ONOGI JP**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**  
**RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **CLORIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-IL)SULFONIL- 2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA DI-HIDRATADO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO**"Cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado"**Campo técnico

O presente invento refere-se ao cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado, o qual possui excelente estabilidade higroscópica.

Antecedentes na arte

O cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina é um composto representado pela fórmula (1):

[F1]



(ver Documento de Patente 1) e assume a forma de cristais anidros que são solúveis em água. O composto (1) é conhecido por ser um fármaco útil para evitar e tratar desordens cerebrovasculares tais como enfarte cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnóidea e edema cerebral, em particular para suprimir doenças relacionadas com cerebrovasoespasmos tais como acidente vascular-cerebral (ver Documento de Patente 1).

Convencionalmente, apenas os cristais anidros de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (daqui em diante poderão ser referidos apenas como "cristais anidros") são conhecidos por serem a forma cristalina do composto (1) (ver Documento de Patente 1). Os cristais anidros possuem um teor em água, como determinado através do método de Karl Fischer, de 1% em peso (daqui em diante referido simplesmente como "%") ou inferior.

Contudo, o teor em água dos cristais anidros aumenta com o decurso do tempo a 25°C e a uma humidade relativa (HR) de 92%, e eventualmente atinge cerca de 40% (Fig. 5). Quando os cristais anidros são armazenados sob condições húmidas (humidade relativa superior a 50%), a sua estrutura de cristal anidro altera-se devido a um fenómeno higroscópico, concomitante com a alteração no volume dos cristais. Por outras palavras, os cristais anidros sofrem uma modificação na estrutura cristalina via um fenómeno higroscópico.

Como é genericamente sabido, quando um componente de fármaco principal ou um excipiente possui uma higroscopicidade problemática ou outros problemas, ocorre uma alteração no peso e na forma cristalina do composto, resultando numa alteração no volume, possivelmente causando modificações na dureza e falhas nos comprimidos. Um tal fenómeno é desvantajoso na produção de comprimidos. Assim, do ponto de vista da preparação e armazenamento de fármacos, são utilizados compostos isentos de problemas na higroscopicidade e outras propriedades. Além disso, a alteração na forma cristalina causada pela absorção de água pode prejudicar a estabilidade e biodisponibilidade do composto. Como é requerido que um composto possua uma pureza muito elevada para ser adequadamente utilizado como material de base para um produto medicinal, os problemas anteriores têm de ser resolvidos.

Dado que os cristais anidros do composto (1) possuem uma desvantagem de higroscopicidade problemática, o anidrato tem de ser armazenado sob um controlo rigoroso de humidade. Contudo, um tal controlo rigoroso é difícil de levar à prática numa situação real. Assim, existe uma procura para um composto para ser utilizado como material de base para um produto medicinal tal como descrito anteriormente, que possua baixa higroscopicidade e elevada estabilidade em armazenagem. Documento de Patente 1: Publicação Internacional WO 99/20620.

#### Divulgação do invento

#### Problemas a resolver pelo invento

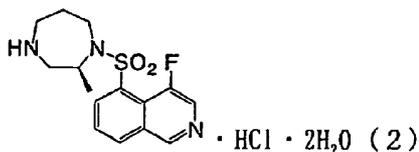
Assim, um objecto do presente invento é melhorar a estabilidade química dos cristais anidros de cloridrato de

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, incluindo a instabilidade química a alteração no peso e na forma cristalina de um composto como material de base para um produto medicinal causada pela higroscopicidade dos cristais anidros, assim como uma concomitante alteração no volume dos cristais.

#### Meios para resolver os problemas

Sob tais circunstâncias, os presentes inventores realizaram estudos extensivos e verificaram que o cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado (daqui em diante pode ser referido simplesmente como "di-hidrato" ou "cristais di-hidratados"), que é um composto novo representado pela fórmula (2):

[F2]



exibe excelente estabilidade higroscópica; assume a forma de cristais virtualmente não higroscópicos, pelo que são evitadas a alteração no peso e na forma cristalina induzidas pela absorção de humidade, assim como a concomitante alteração no volume; e exibe uma elevada estabilidade térmica. O presente invento foi conseguido com base nesta constatação. Em conformidade, o presente invento proporciona cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado, que é um composto novo.

O presente invento também proporciona um processo para a produção de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado, que compreende a dissolução de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina em água a 50 a 100°C, a adição subsequente de um solvente orgânico hidrofílico à solução, e o arrefecimento da mistura a 0 a 30°C.

Também é descrita uma composição de fármaco que compreende cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado e um portador farmacologicamente aceitável.

Também é descrito um produto medicinal que compreende cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado.

Também é descrita a utilização de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado para o fabrico de um produto medicinal.

Também é descrito um método para evitar ou tratar desordens cerebrovasculares que compreende a administração a um sujeito com essa necessidade de uma quantidade eficaz de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado.

#### Efeitos do invento

O cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado, que é um composto novo do presente invento, é não higroscópico. Portanto, podem ser evitados problemas com origem na absorção de humidade. Além disso, o di-hidrato possui uma excelente estabilidade térmica. Assim, o di-hidrato de acordo com o presente invento é um composto notavelmente útil como material de base para um produto medicinal do ponto de vista do armazenamento e preparação de fármaco.

#### Breve descrição dos desenhos

A Fig. 1 é um gráfico que mostra um espectro de absorção de infravermelhos de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cristais anidros) (topo) e o do cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado (fundo).

A Fig. 2 é um gráfico que mostra um padrão de difracção de raios-X em pó de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado.

A Fig. 3 é um gráfico que mostra um padrão de difracção de raios-X em pó de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cristais anidros).

A Fig. 4 é um gráfico que mostra análises térmicas de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado.

A Fig. 5 é um gráfico que mostra análises térmicas de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cristais anidros).

A Fig. 6 é um gráfico que mostra o comportamento higroscópico (alteração dependente do tempo) de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cristais anidros) a 25°C e a uma humidade relativa de 92%.

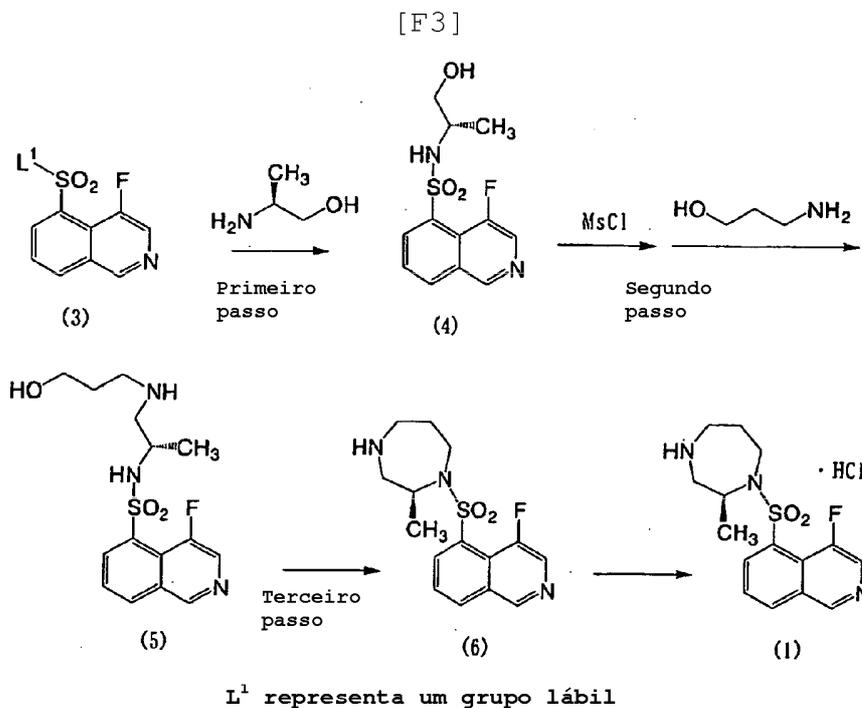
A Fig. 7 é um gráfico que mostra o comportamento higroscópico (alteração dependente do tempo) do cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado.

A Fig. 8 mostra a alteração dependente do tempo no padrão de difracção de raios-X em pó de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado sob elevação de temperatura para alteração no teor em água, e uma curva de análise térmica do hidrato.

#### Melhor modo de concretizar o invento

O cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado (2) do presente invento, que é um novo composto, pode ser produzido através do seguinte processo.

Em primeiro lugar, o cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) pode ser produzido por meio de um processo tal como divulgado no Documento de Patente 1, cujo esquema reaccional se mostra em seguida.



Especificamente, leva-se (S)-(+)-2-aminopropanol a reagir com um derivado de ácido sulfónico representado pelo composto (3) em diclorometano na presença de trietilamina, para assim sintetizar o composto (4) (primeiro passo). Depois, o composto (4) reage com cloreto de metanossulfonilo em diclorometano na presença de trietilamina, para assim converter o grupo hidroxilo num grupo mesilo, seguindo-se a reacção com 3-aminopropanol, para assim se sintetizar o composto (5) (segundo passo). O composto (5) é sujeito a um fecho do anel em tetra-hidrofurano através da Reacção de Mitsunobu empregando trifenilfosfina e azodicarboxilato de diisopropilo, para assim sintetizar o composto (6) (terceiro passo). O assim obtido composto (6) é convertido no cloridrato correspondente em etanol pela utilização de uma solução em éter de cloreto de hidrogénio 1N, para assim produzir cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1).

O cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) produzido através do procedimento anterior é dissolvido em água a 50 a 100°C, preferivelmente a 80°C. Enquanto a solução é mantida à temperatura, junta-se à solução um solvente orgânico hidrofílico. A mistura resultante é arrefecida a 0 a 30°C, pelo que são precipitados cristais. Os cristais são secos a 0 a 30°C durante 20 a 30 horas, para assim proporcionar cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado (2) do presente invento na forma de cristais.

Preferivelmente, é utilizada água numa quantidade 1,0 a 2,0 vezes em peso, mais preferivelmente 1,3 a 1,7 vezes a quantidade de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1). A quantidade do solvente orgânico hidrofílico é 2 a 6 vezes a quantidade de água adicionada, preferivelmente 4 vezes.

Exemplos do solvente orgânico hidrofílico incluem álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e n-butanol; acetona; N,N-dimetilformamida; dimetilsulfóxido; e éter dimetílico de dietilenoglicol. Destes, etanol, isopropanol e acetona são particularmente preferidos. A temperatura de arrefecimento e a temperatura de secagem são de 0 a 30°C, preferivelmente cerca da temperatura ambiente. O tempo de secagem é de 20 a 30 horas, preferivelmente cerca de 24 horas.

O di-hidrato do presente invento assim produzido presente invento possui um teor em água de 8,80 a 9,40% tal como determinado através do método de Karl Fischer, preferivelmente 8,87 a 9,13% como determinado através do método de Karl Fischer (Tabelas 6 e 7). Como se mostra na Fig. 7, verificou-se que o teor em água do di-hidrato do presente invento era constante a 25°C e a humidade relativa de 92%HR durante 14 dias. Além disso, o di-hidrato do presente invento não se decompõe ou sofre reacção indesejada mesmo quando o di-hidrato é armazenado sob condições severas (*i.e.*, a 80°C durante duas semanas). Assim, verificou-se que o di-hidrato possui elevada estabilidade térmica (Tabela 5). Em contraste, o teor em água do cloridrato de (S)-(-)-1-(4-

fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina anidratado aumenta com o tempo decorrido sob as mesmas condições. Sete dias depois, o teor em água tinha diminuído para 40% (Fig. 6).

O di-hidrato do presente invento é um ingrediente activo útil contido num fármaco para evitar ou tratar doenças com origem numa desordem cerebrovascular tal como enfarte cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnóidea e edema cerebral. Não é imposta nenhuma limitação particular sobre o tipo de administração do di-hidratado do presente invento, e pode ser empregue administração oral ou parentérica (e.g., intramuscular, subcutânea, intravenosa, supositórios, gotas oculares).

No caso em que é preparada uma formulação peroral, é adicionado ao di-hidrato um excipiente e, conforme a necessidade, um portador farmacologicamente aceitável tal como um ligante, um desintegrante, um lubrificante, um agente corante ou um agente edulcorante/aromatizante. A mistura pode ser formada em comprimidos, comprimidos revestidos, grânulos, cápsulas, soluções, xaropes, elixires, ou suspensões solúveis em óleo ou água através de um processo de rotina. Exemplos do excipiente incluem lactose, amido de milho, açúcar branco, glucose, sorbitol e celulose cristalina. Exemplos do ligante incluem álcool polivinílico, éter polivinílico, etilcelulose, metilcelulose, goma arábica, goma adragante, gelatina, goma-laca, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilamido e polivinilpirrolidona.

Exemplos do desintegrante incluem amido, ágar, gelatina em pó, celulose cristalina, carbonato de cálcio, hidrogenocarbonato de sódio, citrato de cálcio, dextrano e pectina. Exemplos do lubrificante incluem estearato de sódio, talco, polietilenoglicol, sílica e óleo vegetal hydrogenado. Como agente corante, podem ser empregues os que são aceitáveis para utilização em fármacos. Exemplos do agente edulcorante/aromatizante que pode ser utilizado incluem cacau em pó, mentol, ácido aromático, óleo de hortelã-pimenta, borneol e canela em pó. Consoante a necessidade, estes comprimidos e grânulos podem ser revestidos apropriadamente com açúcar, gelatina ou outros materiais.

Quando são preparadas injeções e gotas oculares, é adicionado ao di-hidrato um aditivo tal como um regulador de pH, um tampão, um estabilizante ou um conservante, de acordo com as necessidades. Por meio de um método de rotina, a mistura é formada em injeções subcutâneas, injeções intramusculares ou injeções intravenosas. Numa concretização alternativa, uma solução de fármaco tal como uma preparação para injeção ou gotas oculares é carregada num recipiente, e através de liofilização ou uma técnica similar, é formada numa preparação sólida, a qual é reconstituída sob utilização. Uma dose pode ser colocada num único recipiente. Em alternativa, uma pluralidade de doses pode ser colocada num único recipiente.

O di-hidrato de acordo com o presente invento é geralmente administrado a um humano adulto a uma dose diária de 0,01 a 1000 mg, preferivelmente de 0,1 a 100 mg. A dose diária pode ser administrada uma vez por dia ou dividida em 2 a 4 vezes por dia.

### Exemplos

O presente invento será seguidamente descrito com maior detalhe por via de exemplos e exemplos de teste, que não devem ser considerados como a eles se limitando o invento.

#### Exemplo 1

Cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) (2,0 g), preparado de acordo com o processo descrito na Publicação do Pedido Internacional WO 99/20620, foi dissolvido em água (3 mL) sob aquecimento a 80°C. Subsequentemente, juntou-se isopropanol (12 mL) à solução sob aquecimento. Após a mistura ter sido confirmada como homogénea, deixou-se repousar durante a noite a temperatura ambiente para cristalização. Os cristais assim precipitados foram recolhidos através de filtração, seguindo-se secagem a temperatura ambiente durante 24 horas, para assim proporcionar 1,76 g de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado (80,0%).

Análise elementar: 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%;

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

O espectro de absorção de infravermelhos do di-hidrato medido por meio de um espectrofotómetro de infravermelhos (AVATAR370, produto de Thermo Nicolet; método ATR) exhibe picos de absorção atribuíveis ao di-hidrato virtualmente a 854, 974, 1146, 1323 e 3418  $cm^{-1}$  (Fig. 1, em baixo). Os dados específicos do número de onda e intensidade dos picos são mostrados na Tabela 1. O espectro de absorção dos correspondentes cristais anidros é mostrado na Fig. 1 (cimo) e os picos de absorção são mostrados na Tabela 2.

Tabela 1

Absorção de infravermelhos do di-hidrato	
(Número de onda: $cm^{-1}$ , Intensidade: %R)	
Número de onda: 764,51	Intensidade: 80,630
Número de onda: 779,76	Intensidade: 91,146
Número de onda: 794,63	Intensidade: 91,621
Número de onda: 854,41	Intensidade: 90,857
Número de onda: 882,98	Intensidade: 91,724
Número de onda: 894,42	Intensidade: 89,039
Número de onda: 974,74	Intensidade: 86,245
Número de onda: 1020,91	Intensidade: 93,720
Número de onda: 1043,96	Intensidade: 90,273
Número de onda: 1074,70	Intensidade: 90,454
Número de onda: 1092,36	Intensidade: 94,291
Número de onda: 1130,49	Intensidade: 86,130
Número de onda: 1146,17	Intensidade: 81,445
Número de onda: 1178,81	Intensidade: 91,941
Número de onda: 1272,85	Intensidade: 89,759
Número de onda: 1323,30	Intensidade: 75,088
Número de onda: 1350,82	Intensidade: 91,048
Número de onda: 1377,13	Intensidade: 93,358
Número de onda: 1418,51	Intensidade: 94,514
Número de onda: 1448,58	Intensidade: 94,730
Número de onda: 1479,05	Intensidade: 94,217
Número de onda: 1494,35	Intensidade: 93,546
Número de onda: 1588,71	Intensidade: 93,721
Número de onda: 2774,45	Intensidade: 94,646
Número de onda: 2984,37	Intensidade: 95,357
Número de onda: 3418,71	Intensidade: 93,908

Tabela 2

Absorção de infravermelhos do di-hidrato	
(Número de onda: $\text{cm}^{-1}$ , Intensidade: %R)	
Número de onda: 679,34	Intensidade: 99,252
Número de onda: 762,59	Intensidade: 92,637
Número de onda: 773,67	Intensidade: 97,136
Número de onda: 790,25	Intensidade: 97,978
Número de onda: 807,65	Intensidade: 99,013
Número de onda: 840,68	Intensidade: 98,725
Número de onda: 871,31	Intensidade: 97,249
Número de onda: 898,03	Intensidade: 96,797
Número de onda: 939,89	Intensidade: 98,506
Número de onda: 954,86	Intensidade: 97,913
Número de onda: 992,25	Intensidade: 93,757
Número de onda: 1044,93	Intensidade: 99,087
Número de onda: 1061,07	Intensidade: 98,394
Número de onda: 1073,37	Intensidade: 99,155
Número de onda: 1098,17	Intensidade: 99,056
Número de onda: 1112,48	Intensidade: 97,383
Número de onda: 1129,22	Intensidade: 96,590
Número de onda: 1151,65	Intensidade: 93,492
Número de onda: 1205,14	Intensidade: 96,423
Número de onda: 1221,03	Intensidade: 97,745
Número de onda: 1273,55	Intensidade: 95,943
Número de onda: 1301,49	Intensidade: 97,917
Número de onda: 1314,42	Intensidade: 97,117
Número de onda: 1329,07	Intensidade: 92,494
Número de onda: 1354,18	Intensidade: 97,487
Número de onda: 1381,27	Intensidade: 98,752
Número de onda: 1414,12	Intensidade: 99,324
Número de onda: 1455,71	Intensidade: 97,838
Número de onda: 1497,05	Intensidade: 99,039
Número de onda: 1586,02	Intensidade: 97,437
Número de onda: 1623,73	Intensidade: 99,643
Número de onda: 2534,92	Intensidade: 98,913
Número de onda: 2648,09	Intensidade: 98,692
Número de onda: 2797,78	Intensidade: 99,062
Número de onda: 2945,10	Intensidade: 99,554

A Fig. 2 mostra um padrão de difracção de raios-X em pó do di-hidrato obtido por meio de um difractómetro (Miniflex, produto de Rigaku Denki Kogyo). O aparelho foi utilizado no seguinte procedimento. Como se mostra na Tabela 3, os picos de difracção de raios-X atribuíveis ao di-hidrato foram observados a ângulos de difracção ( $2\theta$ ) de 8,660, 15,240, 17,180, 25,100, 25,780, 26,780, 28,100, 30,060 e 33,200°. A largura a meia altura (a 1/2 intensidade), espaçamento do plano cristalino (valor d), intensidade da difracção de raios-X (intensidade) e intensidade relativa da difracção de

raios-X (intensidade relativa) dos picos são também mostrados na Tabela 3.

O padrão de difracção de raios-X do correspondente anidrato é mostrado na Fig. 3, e o ângulo de difracção, largura a meia altura, valor  $d$ , intensidade e intensidade relativa dos picos de difracção são mostrados na Tabela 4.

Tabela 3-1/2

Ângulos de difracção do di-hidrato					
Pico número	$2\theta$	Largura a meia altura	$d$	Intensidade	Intensidade 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
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

Tabela 3-2/2

Ângulos de difracção do di-hidrato					
Pico número	2 $\theta$	Largura a meia altura	d	Intensidade	Intensidade 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

Tabela 4-1/2

Ângulos de difracção do anidrato					
Pico número	2 $\theta$	Largura a meia altura	d	Intensidade	Intensidade 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

Ângulos de difracção do anidrato					
Pico número	2 $\theta$	Largura a meia altura	d	Intensidade	Intensidade relativa
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

Tabela 4-2/2

Ângulos de difracção do anidrato					
Pico número	2 $\theta$	Largura a meia altura	d	Intensidade	Intensidade 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

As Figs. 4 e 5 mostram os resultados da análise térmica realizada por meio de um analisador (XRD-DSC, produto de Rigaku Denki Kogyo).

Exemplo 2

Foi repetido o procedimento do Exemplo 1, excepto ter sido utilizado etanol em lugar de isopropanol, para assim ser obtido o cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado (2).

Exemplo 3

Cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) (50,0 g) foi dissolvido em água (75 mL) sob aquecimento a 80°C. Juntou-se subsequentemente acetona (300 mL) à solução sob aquecimento. Após a mistura ser confirmada como homogénea, deixou-se a mistura repousar durante a noite a temperatura ambiente para cristalização. Os cristais assim precipitados foram recolhidos através de filtração, seguindo-se secagem a temperatura ambiente durante 24 horas, para assim serem obtidos 45,4 g de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado (2) (82,5%).

P.f. 258°C.

Análise elementar: 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%

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

Exemplo de teste 1 (estabilidade térmica)

O di-hidrato do presente invento produzido no Exemplo 1 foi colocado em recipientes seláveis de tal modo que cada recipiente continha 1 g do di-hidrato. Após selagem, estes recipientes foram mantidos em termostatos a 40, 60 e 80°C durante 7 e 14 dias, de modo a avaliar a estabilidade térmica. A Tabela 5 mostra os resultados.

Tabela 5

Temp. armazen.	Período de armazen.	Percentagem remanescente (%)
40°C	7 dias	100,0
	14 dias	99,6
60°C	7 dias	99,6
	14 dias	99,8
80°C	7 dias	99,8
	14 dias	99,8

Como é evidente a partir da Tabela 5, o di-hidrato do presente invento exhibe uma elevada estabilidade térmica mesmo após armazenagem a 40°C, 60°C ou 80°C durante duas semanas.

Exemplo de teste 2 (higroscopicidade)

Cada um de di-hidrato do presente invento produzido no Exemplo 1 e cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina anidrato (cada 100 mg) foi colocado numa garrafa de pesagem. Deixou-se a garrafa em repouso num recipiente mantido a 25°C e a uma HR de 33% ou 92%, sendo o recipiente aberto. A garrafa de pesagem foi pesada ao longo do tempo, para assim determinar o aumento de peso para avaliação da higroscopicidade. As Figs. 6 e 7 mostram os resultados.

Como é evidente a partir das Figs. 6 e 7, o teor em água do anidrato aumentou de 0 para 40% com o decurso do tempo, indicando uma fraca estabilidade higroscópica. Em contraste, o di-hidrato do presente invento não exibiu alteração no seu teor em água, indicando uma excelente estabilidade higroscópica. O di-hidrato do presente invento era ainda estável mesmo após armazenamento durante duas semanas sob as mesmas condições.

Os resultados da análise elementar, teor em água, difracção de raios-X em pó e espectro de absorção de infravermelhos do di-hidrato do presente invento produzido nos Exemplos 1 a 3 são mostrados colectivamente na Tabela 6.

Tabela 6

Solvente orgânico	Isopropanol	Etanol	Acetona
Análise elementar (C,H,N,Cl)	Ex. 1*	Ex. 1**	Ex. 3*
Teor em água (%)	9,05	9,13	8,94
Difracção de raios-X em pó	Ex. 1*	Ex. 1**	Ex. 1**
Espectro de absorção de IV	Ex. 1*	Ex. 1**	Ex. 1**
* : descrito em			
** : coincidente com			

Como é evidente a partir da Tabela 6, quando etanol ou acetona são empregues como solvente orgânico em vez de isopropanol, foram obtidos os mesmos resultados de análise elementar, teor em água, difracção de raios-X em pó e espectro de absorção de infravermelhos dos do di-hidrato.

Exemplo 4 (reprodutibilidade em larga escala)

De um modo similar ao do Exemplo 3, foram produzidos mais dois lotes do di-hidrato do presente invento. Foi confirmada a reprodutibilidade nas propriedades físicas. A Tabela 7 mostra os resultados.

Tabela 7

Lote	1 (Ex. 3)	2	3
Análise elementar (C,H,N,Cl)	Ex. 3*	Ex. 3**	Ex. 3**
Teor em água (%)	8,87	8,89	8,90
Difracção de raios-X em pó	Ex. 1**	Ex. 1**	Ex. 1**
Espectro de absorção de IV	Ex. 1**	Ex. 1**	Ex. 1**
* : descrito em ** : coincidente com Nota: O Lote N.º 1 refere-se ao di-hidrato obtido no Exemplo 3			

Como é evidente a partir da Tabela 7, todos os lotes exibiram as propriedades físicas incluindo análise elementar, teor em água, difracção de raios-X em pó e espectro de absorção de infravermelhos, características do di-hidrato. Os resultados indicam que o di-hidrato do presente invento pode ser produzido com elevada reprodutibilidade em produção em larga escala.

Lisboa, 2010-06-15

REIVINDICAÇÕES

1. Cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado.

2. Cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado de acordo com a reivindicação 1, que possui um teor em água de 8,80 a 9,40%, tal como determinado através do método de Karl Fischer.

3. Cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado de acordo com a reivindicação 1 ou 2, que exhibe picos característicos, num padrão de difracção de raios-X em pó, a um ângulo de difracção ( $2\theta$ ) de 8,660, 15,240, 17,180, 25,100, 25,780, 26,780, 28,100, 30,060 e 33,200°.

4. Cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, que exhibe picos de absorção característicos, num espectro de absorção de infravermelhos, próximos de 854, 974, 1146, 1323 e 3418  $\text{cm}^{-1}$ .

5. Processo para produção de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, que compreende a dissolução de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina em água a 50 a 100°C, subsequentemente a adição de um solvente orgânico hidrofílico à solução, e o arrefecimento da mistura a 0 a 30°C.

6. Processo para produção de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado de acordo com a reivindicação 5, em que é utilizada água numa quantidade 1,0 a 2,0 vezes em peso em relação ao cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)-sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.

7. Processo para produção de cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado de acordo com a reivindicação 5 ou 6, em que a razão ponderal de água para solvente orgânico hidrofílico é de 1:2 a 1:6.

Lisboa, 2010-06-15

RESUMO**"Cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado"**

O presente invento refere-se ao cloridrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina di-hidratado, a um processo para a produção do di-hidrato e a uma composição de fármaco que contém o di-hidrato. O composto do presente invento possui menor higroscopicidade quando comparado com cristais de cloridrato (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina anidro e, como tal, exibe excelente estabilidade química.

Fig. 1

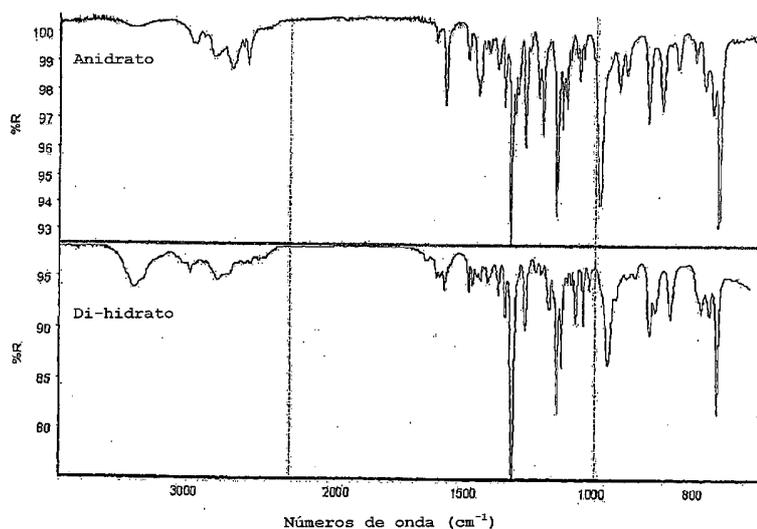


Fig. 1

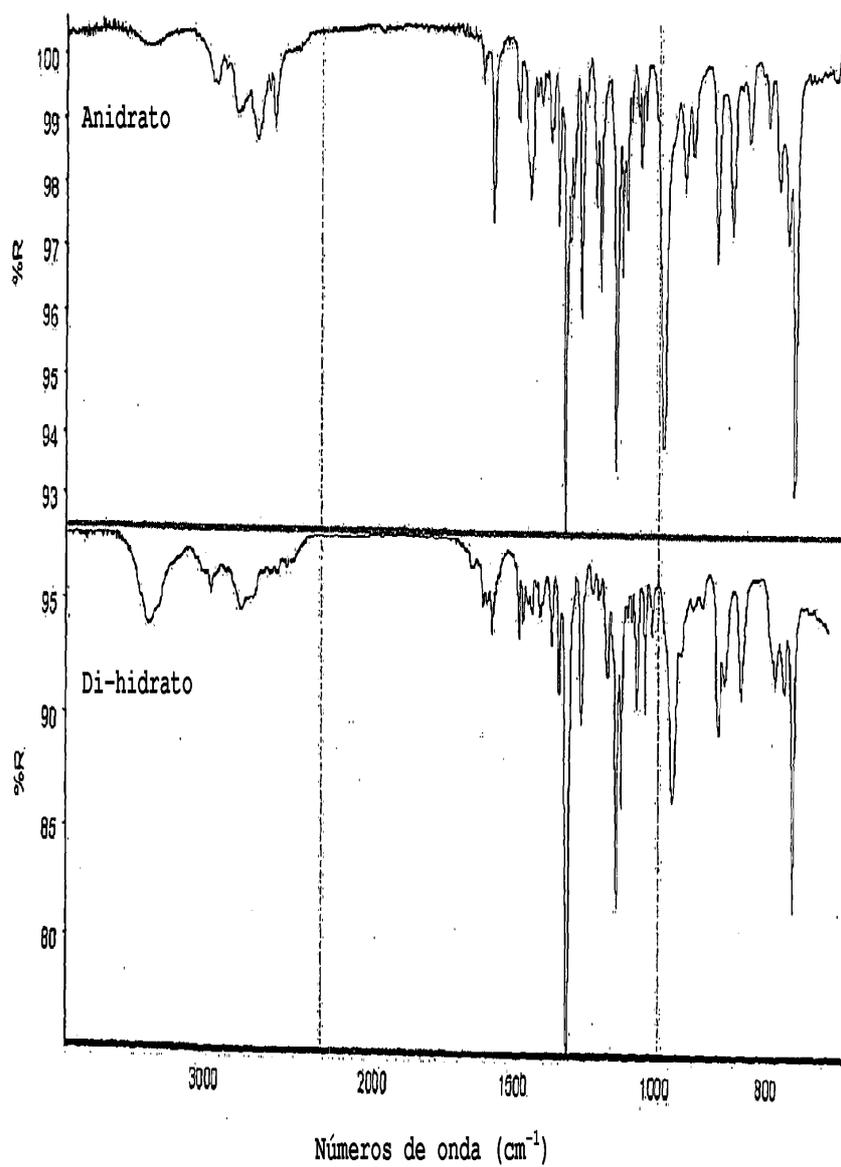
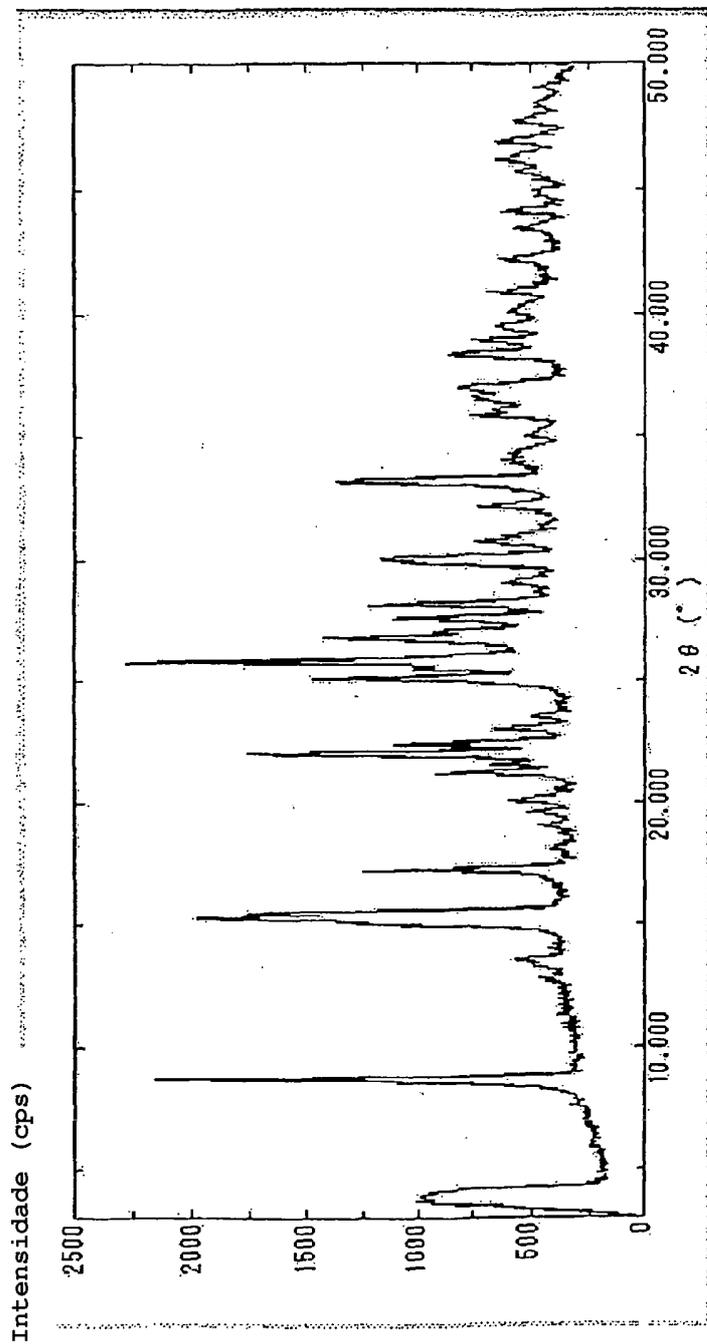


Fig. 2



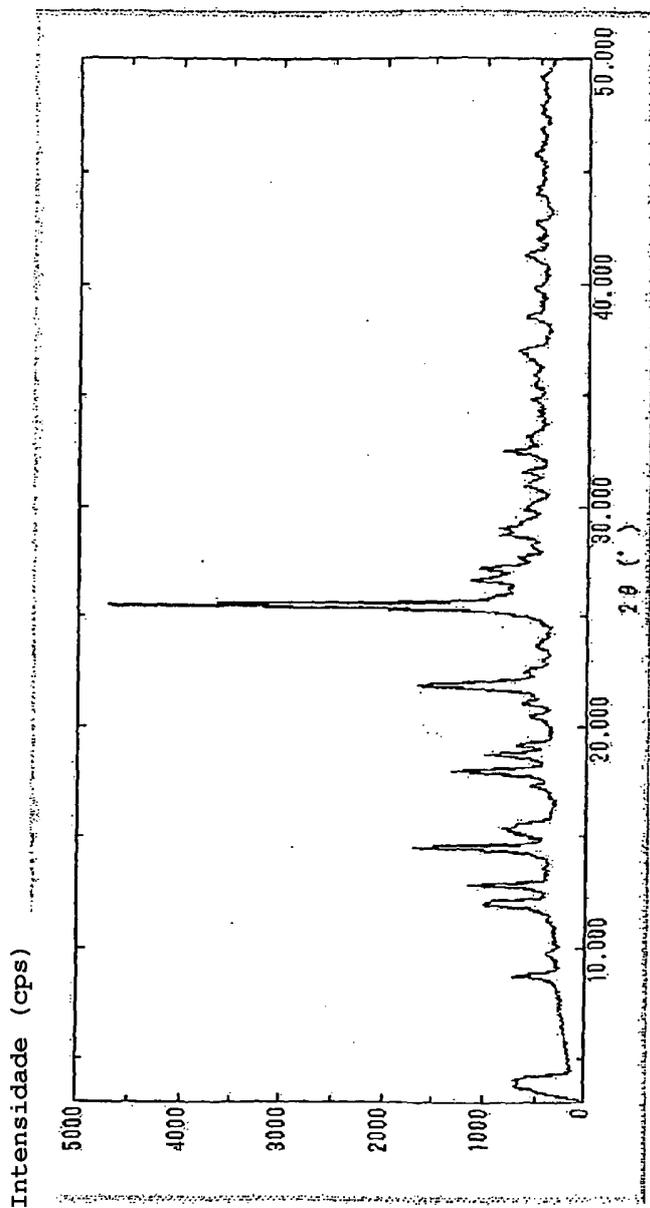


Fig. 3

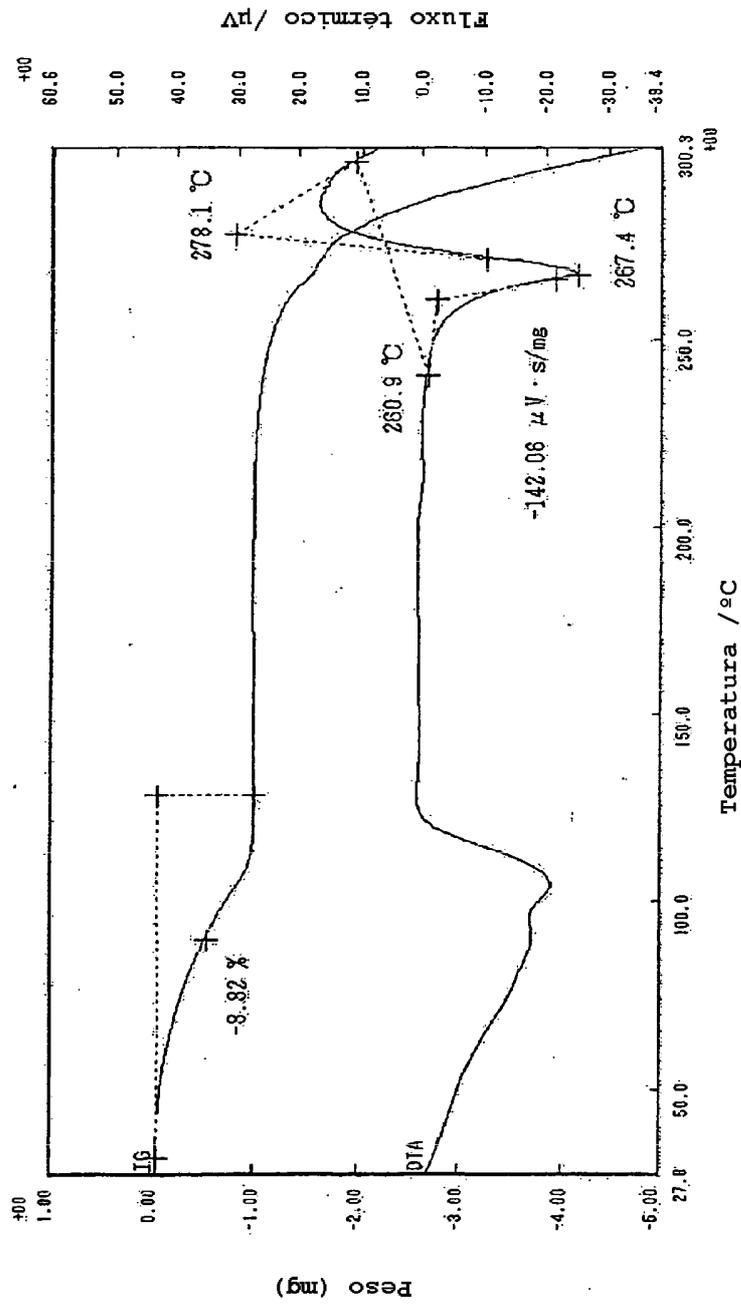


Fig. 4

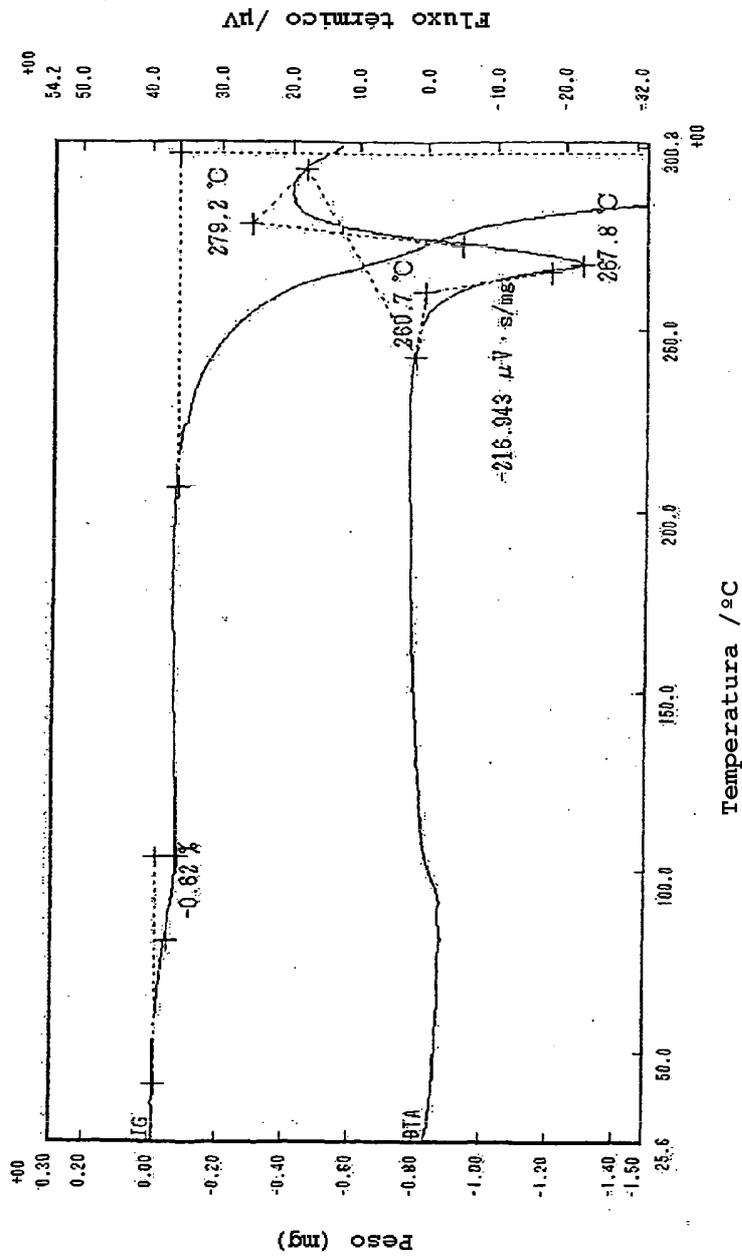
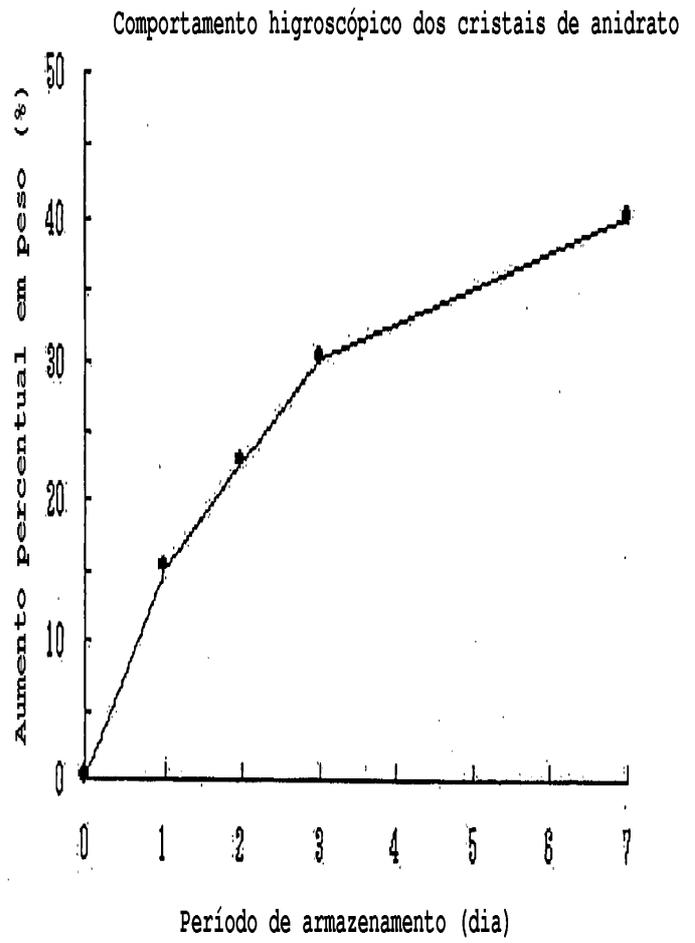


Fig. 5

Fig. 6



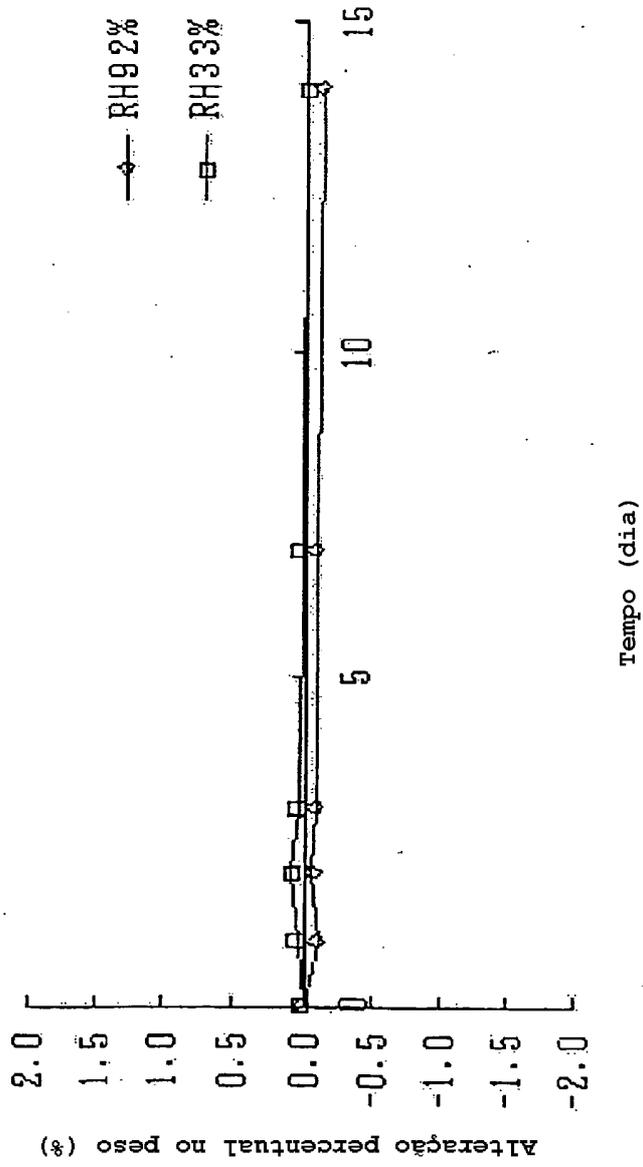


Fig. 7

