



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 562**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05811715 .1**
96 Fecha de presentación : **29.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1818329**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.08.2007**

54 Título: **Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado.**

30 Prioridad: **29.11.2004 JP 2004-344271**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.09.2010

73 Titular/es: **KOWA COMPANY, Ltd.**
6-29, Nishiki 3-chome
Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 460-8625, JP
D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, Inc.

72 Inventor/es: **Ohshima, Takeshi;**
Hidaka, Hiroyoshi;
Shiratsuchi, Masami;
Onogi, Kazuhiro y
Oda, Toshiaki

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 345 562 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

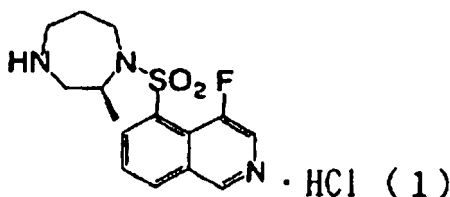
Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado, que tiene una excelente estabilidad higroscópica.

10 **Técnica anterior**

El clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina es un compuesto representado por la fórmula (1):

15 **[F1]**

25 (véase Documento de patente 1) y adopta la forma de cristales anhidros que son solubles en agua. Se sabe que el compuesto (1) es un fármaco útil para prevenir y tratar trastornos cerebrovasculares tales como infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, y edema cerebral, particularmente para la supresión de enfermedades relacionadas con vasoespasmos cerebrales tales como ictus cerebral (véase Documento de patente 1).

30 Convencionalmente, los cristales anhidros de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (en lo sucesivo a los que se puede aludir simplemente como "cristales anhidros") son la única forma cristalina conocida del compuesto (1) (véase Documento de patente 1). Los cristales anhidros tienen un contenido en agua, según se determina mediante el método de Karl Fischer, del 1% en peso (en lo sucesivo denominado simplemente como "%") o inferior.

40 No obstante, el contenido en agua de los cristales anhidros se incrementa con el transcurso del tiempo a 25°C y a una humedad relativa (HR) del 92%, y eventualmente alcanza el 40% aproximadamente (Fig. 5). Cuando los cristales anhidros se almacenan en condiciones húmedas (humedad relativa superior al 50%), su estructura cristalina anhidra cambia debido a un fenómeno higroscópico, concomitante con un cambio de volumen de los cristales. En otras palabras, los cristales anhidros experimentan un cambio en la estructura cristalina mediante un fenómeno higroscópico.

45 Como es sabido en general, cuando un componente importante del fármaco o un excipiente presenta higroscopicidad problemática u otros problemas, se produce un cambio en el peso y en la forma cristalina del compuesto, dando como resultado un cambio en el volumen, posiblemente provocando cambios en la dureza y grietas de los comprimidos. Ese fenómeno es una desventaja en la producción de comprimidos. Así, desde el punto de vista de la preparación de fármacos y del almacenamiento de fármacos, se usan compuestos exentos de problemas de higroscopicidad y otras propiedades. Además, el cambio en la forma cristalina provocada por la absorción de agua puede perjudicar a la estabilidad y la biodisponibilidad del compuesto. Como compuesto del que se requiere que tenga una pureza muy elevada para ser usado de manera conveniente como material base para un medicamento, es necesario solucionar los problemas anteriores.

55 Puesto que los cristales anhidros del compuesto (1) presentan el inconveniente de una higroscopicidad problemática, el compuesto anhidro se debe almacenar bajo un control riguroso de la humedad. No obstante, ese control riguroso es difícil de llevar a cabo en una situación real. Así, existe la demanda de un compuesto para su uso como material base para un medicamento como se ha descrito anteriormente que presente una baja higroscopicidad y una elevada estabilidad de almacenamiento.

Documento de patente 1: Folleto de la Publicación internacional WO 99/20620.

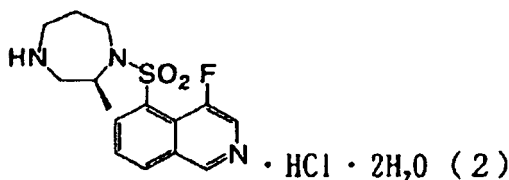
60 **Descripción de la invención****Problemas a resolver por la invención**

65 Así, un objeto de la presente invención es mejorar la estabilidad química de los cristales anhidros del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, la inestabilidad química que incluye un cambio en el peso y en la forma cristalina de un compuesto como material base para un medicamento provocada por la higroscopicidad de los cristales anhidros, así como un cambio en el volumen de los cristales concomitante con él.

Medios para resolver los problemas

Bajo esas circunstancias, los presentes inventores han llevado a cabo estudios concienzudos, y han encontrado que el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado (en lo sucesivo al que se puede aludir simplemente como "dihidrato" o "cristales dihidratados"), que es un nuevo compuesto representado por la fórmula (2):

[F2]



presenta una estabilidad higroscópica excelente; adopta la forma de cristales virtualmente no higroscópicos, por lo que se evita el cambio en el peso y en la forma cristalina inducida por la absorción de humedad así como un cambio en el volumen concomitante con él; y presenta una elevada estabilidad térmica. La presente invención se ha conseguido en base a este hallazgo. Por consiguiente, la presente invención proporciona clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado, que es un nuevo compuesto.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado, que comprende la disolución de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina en agua de 50 a 100°C, posteriormente la adición de un disolvente orgánico hidrófilo a la disolución, y el enfriamiento de la mezcla de 0 a 30°C.

También se describe una composición farmacológica que comprende el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe un medicamento que comprende el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado.

También se describe el uso de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado para la fabricación de un medicamento.

También se describe un procedimiento para prevenir o tratar trastornos cerebrovasculares que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado.

Efectos de la invención

El clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado, que es un nuevo compuesto de la presente invención, es no higroscópico. Por tanto, se pueden evitar los problemas originados por la absorción de humedad. Además, el dihidrato presenta una estabilidad térmica excelente. Así, el dihidrato de la presente invención es un compuesto tremendamente útil como material base para un medicamento desde el punto de vista del almacenamiento y preparación del fármaco.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un cuadro que muestra un espectro de absorción de infrarrojos del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cristales anhidros) (superior) y el del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado (inferior).

La Fig. 2 es un cuadro que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado.

La Fig. 3 es un cuadro que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cristales anhidros).

La Fig. 4 es un cuadro que muestra los análisis térmicos del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado.

La Fig. 5 es un cuadro que muestra los análisis térmicos del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (cristales anhidros).

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

La Fig. 7 es un cuadro que muestra el comportamiento higroscópico (cambio que depende del tiempo) del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado.

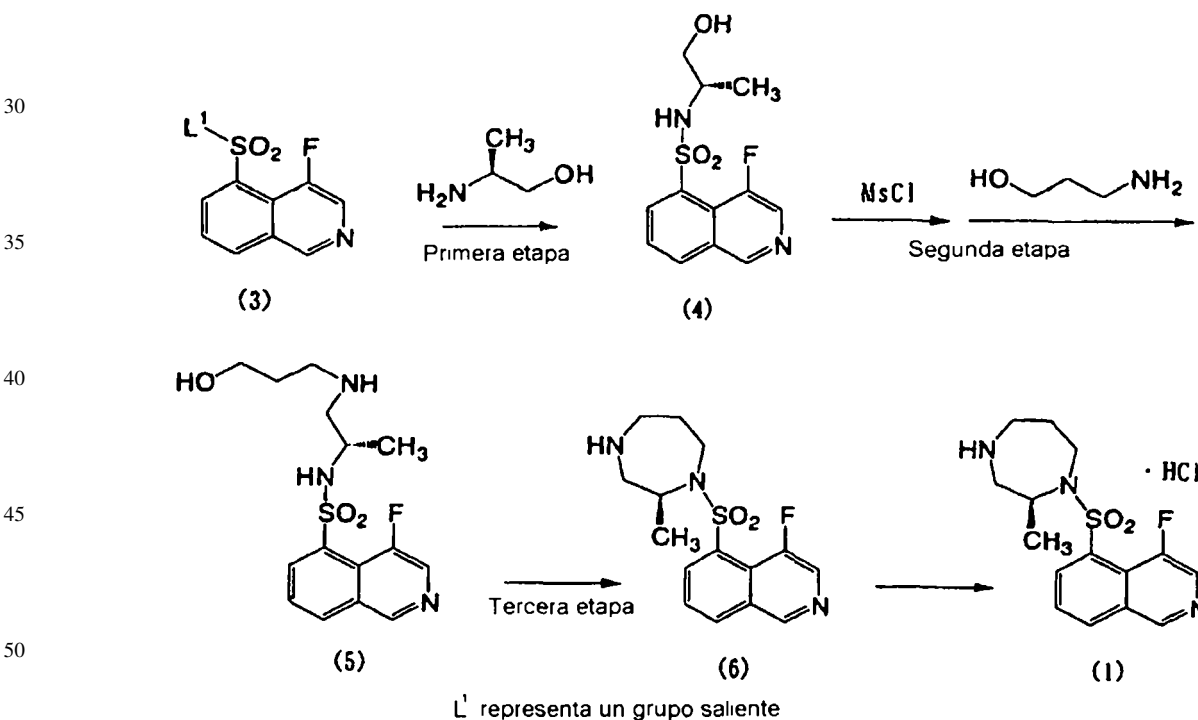
La Fig. 8 muestra el cambio que depende del tiempo del patrón de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado tras una elevación de la temperatura para variar el contenido en agua, y una curva de análisis térmico del hidrato.

15 Mejores formas para llevar a cabo la invención

El clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado (2) de la presente invención, que es un nuevo compuesto, se puede producir mediante el siguiente procedimiento.

20 En primer lugar, el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) se puede producir mediante un procedimiento como el descrito en el Documento de patente 1, uno de cuyos esquemas de reacción se muestra a continuación.

25 [F3]



55 Específicamente, se hace reaccionar (S)-(+)-2-aminopropanol con un derivado de ácido sulfónico representado por el compuesto (3) en cloruro de metileno en presencia de trietilamina, para así sintetizar el compuesto (4) (primera etapa). A continuación, el compuesto (4) se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en cloruro de metileno en presencia de trietilamina, para así convertir el grupo hidroxilo a un grupo mesilo, seguido de la reacción con 3-aminopropanol, para así sintetizar el compuesto (5) (segunda etapa). El compuesto (5) se somete al cierre del anillo en tetrahidrofurano mediante una reacción de Mitsunobu empleando trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato, para así sintetizar el compuesto (6) (tercera etapa). El compuesto (6) obtenido de esta forma se convierte en el clorhidrato correspondiente en etanol mediante el uso de una disolución 1 N de cloruro de hidrógeno en éter, para así producir el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1).

65 El clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) producido mediante el procedimiento anterior se disuelve en agua de 50 a 100°C, preferentemente a 80°C. Mientras la disolución se mantiene a la temperatura, se añade un disolvente orgánico hidrófilo a la disolución. La mezcla resultante se enfría

ES 2 345 562 T3

de 0 a 30°C, por lo que los cristales precipitan. Los cristales se secan de 0 a 30°C durante 20 a 30 horas, para dar el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado (2) de la presente invención en forma de cristales.

5 Preferentemente, el agua se usa en una cantidad de 1,0 a 2,0 veces en peso, más preferentemente de 1,3 a 1,7 veces la cantidad de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1). La cantidad de disolvente orgánico hidrófilo es de 2 a 6 veces la cantidad de agua añadida, preferentemente de 4 veces.

10 Ejemplos del disolventes orgánicos hidrófilos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, y n-butanol; acetona; N,N-dimetilformamida; dimetilsulfóxido; y dietilenglicol dimetiléter. De éstos, el etanol, el isopropanol, y la acetona son particularmente preferidos. La temperatura de enfriamiento y la temperatura de secado son de 0 a 30°C, preferentemente a temperatura ambiente aproximadamente. El tiempo de secado es de 20 a 30 horas, preferentemente de 24 horas aproximadamente.

15 El dihidrato de la presente invención producido de esta manera tiene un contenido en agua del 8,80 al 9,40% según se determina mediante el método de Karl Fischer, preferentemente del 8,87 al 9,13% según se determina mediante el método de Karl Fischer (Tablas 6 y 7). Como se muestra en la Fig. 7, se ha encontrado que el contenido en agua del dihidrato de la presente invención es constante a 25°C y a una humedad relativa (HR) del 92% durante 14 días. Además, el dihidrato de la presente invención no se descompone o experimenta ninguna reacción indeseada incluso
20 cuando el dihidrato se almacena en condiciones extremas (es decir, a 80°C durante dos semanas). Así, se ha encontrado que el dihidrato presenta una elevada estabilidad térmica (Tabla 5).

En contraste, el contenido en agua del clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina anhidro se incrementa con el tiempo transcurrido bajo las mismas condiciones. Siete días después, el
25 contenido en agua se había incrementado hasta el 40% (Fig. 6).

El dihidrato de la presente invención es un principio activo útil contenido en un fármaco para prevenir o tratar enfermedades originadas por un trastorno cerebrovascular tal como infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, y edema cerebral. No se impone limitación particular sobre el tipo de administración del dihidrato de
30 la presente invención, y se puede emplear administración por vía oral o administración por vía parenteral (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intravenosa, supositoria, gotas para los ojos).

En el caso en el que se prepara una formulación peroral, al dihidrato se le añade excipiente y, de acuerdo con las necesidades, un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un aglutinante, un desagregante, un lubricante,
35 un agente colorante, o un agente edulcorante/aromatizante. La mezcla se puede transformar en comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas, disolución, jarabe, elixir, o suspensión soluble en aceite o soluble en agua mediante un procedimiento rutinario.

Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, fécula de maíz, azúcar blanco, glucosa, sorbitol, y celulosa cristalina. Ejemplos del agente aglutinante incluyen polivinilalcohol, poliviniléter, etilcelulosa, metilcelulosa, goma arábica,
40 goma de tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilfécula, y polivinilpirrolidona.

Ejemplos de agentes desagregantes incluyen fécula, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato sódico, citrato cálcico, dextrano, y pectina. Ejemplos de agentes lubricantes incluyen estearato sódico, talco, polietilenglicol, sílice, y aceites vegetales endurecidos. Como agente colorante, se pueden emplear
45 aquellos que son aceptables para su uso en fármacos. Ejemplos de agentes edulcorantes/aromatizantes que se pueden usar incluyen polvo de coco, mentol, ácido aromático, aceite de pipermín, borneol y polvo de canela. De acuerdo con las necesidades, estos comprimidos y gránulos se pueden recubrir apropiadamente con azúcar, gelatina, u otros materiales.

50 Cuando se preparan inyecciones y gotas para los ojos, al dihidrato se le añade un aditivo tal como un regulador del pH, un tampón, un estabilizante, o un conservante de acuerdo con las necesidades. Mediante un procedimiento rutinario, la mezcla se transforma en inyecciones subcutáneas, inyecciones intramusculares, o inyecciones intravenosas. En una forma de realización alternativa, una disolución del fármaco tal como una inyección o una preparación de gotas para los ojos se carga en un contenedor, y mediante liofilización o una técnica similar, se transforma en una
55 preparación sólida, que se reconstituye para su uso. Se puede poner una dosis en un solo contenedor. Alternativamente, se puede poner una pluralidad de dosis en un solo contenedor.

El dihidrato de la presente invención generalmente se administra a un ser humano adulto en una dosis diaria de
60 0,01 a 1000 mg, preferentemente de 0,1 a 100 mg. La dosis diaria se puede administrar una vez al día o dividida en 2 a 4 veces al día.

Ejemplos

65 A continuación la presente invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos y ejemplos de prueba, que no se deben interpretar como una limitación de la invención a los mismos.

ES 2 345 562 T3

Ejemplo 1

Se disolvió clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) (2,0 g) preparado mediante el procedimiento descrito en el folleto de la Publicación internacional WO 99/20620 en agua (3 ml) calentado a 80°C. Posteriormente se añadió isopropanol (12 ml) a la disolución con calentamiento. Después de que se hubo confirmado que la mezcla era homogénea, la mezcla se dejó reposar durante toda la noche a temperatura ambiente para su cristalización. Los cristales precipitados de esta forma se recogieron por filtración, seguido de secado a temperatura ambiente durante 24 horas, para dar así 1,76 g de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado (80,0%).

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

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

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

El espectro de absorción de infrarrojos del dihidrato medido por medio de un espectrofotómetro de infrarrojos (AVATAR370, producto de Thermo Nicolet; método de ATR) presenta picos de absorción atribuibles al dihidrato virtualmente a 854, 974, 1146, 1323, y 3418 cm^{-1} (Fig. 1, inferior). Los datos específicos del número de ondas y la intensidad de los picos se muestran en la Tabla 1. El espectro de absorción de los cristales anhidros correspondientes se presentan en la Fig. 1 (superior) y los picos de absorción se presentan en la Tabla 2.

TABLA 1

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

ES 2 345 562 T3

TABLA 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

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

65

La Fig. 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del dihidrato obtenido por medio de un difractómetro (Miniflex, producto de Rigaku Denki Kogyo). El aparato se usó en el siguiente procedimiento. Como se muestra en la Tabla 3, se observaron picos de difracción de rayos X atribuibles al dihidrato a ángulos de difracción (2θ) de 8,660, 15,240, 17,180, 25,100, 25,780, 26,780, 28,100, 30,060, y 33,200°. La anchura a la semi-altura (a una intensidad de 1/2), el espaciado de planos cristalinos (valor de d), la intensidad de la difracción de los rayos X (intensidad), y la intensidad relativa de la difracción de los rayos X (intensidad relativa) de los picos también se muestra en la Tabla 3.

ES 2 345 562 T3

El patrón de difracción de rayos X en polvo del anhídrido correspondiente se muestra en la Fig. 3, y el ángulo de difracción, la anchura a la semi-altura, el valor de d, la intensidad, y la intensidad relativa de los picos de difracción se muestran en la Tabla 4.

TABLA 3-1/2

Ángulos de difracción del dihidrato					
N° de pico	2θ	Anchura a la semi- altura	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
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

ES 2 345 562 T3

TABLA 3-2/2

Ángulos de difracción del dihidrato					
N° de pico	2θ	Anchura a la semi-altura	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

ES 2 345 562 T3

TABLA 4-1/2

Ángulos de difracción del anhidrato					
N° de pico	2θ	Anchura a la semi-altura	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

ES 2 345 562 T3

TABLA 4-2/2

Ángulos de difracción del anhidrato					
N° de pico	2θ	Anchura a la semi-altura	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

Las Figs. 4 y 5 muestran los resultados de los análisis técnicos llevados a cabo por medio de un analizador (XRD-DSC, producto de Rigaku Denki Kogyo).

Ejemplo 2

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se usó etanol en lugar de isopropanol, para así producir clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado (2).

Ejemplo 3

Se disolvió el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (1) (50,0 g) en agua (75 ml) calentando a 80°C. Posteriormente, se añadió acetona (300 ml) a la disolución con calentamiento. Después de que se hubo confirmado que la mezcla era homogénea, la mezcla se dejó reposar durante toda la noche a temperatura ambiente para su cristalización. Los cristales precipitados de esta forma se recogieron por filtración, seguido de secado a temperatura ambiente durante 24 horas, para dar así 45,4 g de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado (2) (82,5%).

P.f.: 258°C

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

ES 2 345 562 T3

Ejemplo de prueba 1

Estabilidad térmica

5 El dihidrato de la presente invención producido en el Ejemplo 1 se puso en contenedores sellables de manera que cada contenedor incluía 1 g del dihidrato. Después del sellado, estos contenedores se mantuvieron en termostatos a 40, 60 y 80°C durante 7 y 14 días, para así evaluar su estabilidad térmica. La Tabla 5 muestra los resultados.

10 TABLA 5

15 Temperatura de almacenamiento	Período de almacenamiento	Porcentaje restante (%)
40°C	7 días	100,0
	14 días	99,6
20 60°C	7 días	99,6
	14 días	99,8
25 80°C	7 días	99,8
	14 días	99,8

30 Como resulta evidente de la Tabla 5, el dihidrato de la presente invención presenta una elevada estabilidad térmica incluso después de un almacenamiento a 40°C, 60°C, u 80°C durante dos semanas.

35 Ejemplo de prueba 2

Higroscopicidad

40 Cada uno del dihidrato de la presente invención producidos en el Ejemplo 1 y el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina anhidro (100 mg cada uno) se pusieron en un frasco de pesaje. El frasco se dejó reposar en un contenedor mantenido a 25°C y a una HR del 33% o del 92%, con el contenedor abierto. El frasco de pesaje se pesó a lo largo del tiempo, para así determinar el incremento en el peso para evaluar la higroscopicidad. Las Figs. 6 y 7 muestran los resultados.

45 Como resulta evidente de las Figs. 6 y 7, el contenido en agua del compuesto anhidro se incrementó del 0 al 40% con el transcurso del tiempo, que indica una mala estabilidad higroscópica. En contraste, el dihidrato de la presente invención no presentó cambio alguno en su contenido en agua, que indica una excelente estabilidad higroscópica. El dihidrato de la presente invención aún era estable incluso después del almacenamiento durante dos semanas en las mismas condiciones.

50 Los resultados del análisis elemental, el contenido en agua, la difracción en polvo de rayos X, y el espectro de absorción de infrarrojos del dihidrato de la presente invención producidos en los Ejemplos 1 y 3 se muestran colectivamente en la Tabla 6.

ES 2 345 562 T3

TABLA 6

5	Disolvente orgánico	Isopropanol	Etanol	Acetona
10	Análisis elemental (C, H, N, Cl)	Ej. 1*	Ej. 1**	Ej. 3*
15	Contenido en agua (%)	9,05	9,13	8,94
20	Difracción en polvo de rayos X	Ej. 1*	Ej. 1**	Ej. 1**
25	Espectro de absorción de IR	Ej. 1*	Ej. 1**	Ej. 1**

*: descrito en

** : que coincide con

30 Como resulta evidente de la Tabla 6, cuando se empleó etanol o acetona como disolvente orgánico en lugar de isopropanol, se obtuvieron los mismos resultados de análisis elemental, contenido en agua, resultados de difracción en polvo de rayos X, y espectro de absorción de infrarrojos que aquellos del dihidrato.

Ejemplo 4

35

Reproducibilidad a gran escala

De una manera similar a la del Ejemplo 3, se produjeron dos lotes más del dihidrato de la presente invención. Se confirmó la reproducibilidad de las propiedades físicas. La Tabla 7 muestra los resultados.

40

TABLA 7

45	Lote	1 (Ej. 3)	2	3
50	Análisis elemental (C, H, N, Cl)	Ej. 3*	Ej. 3**	Ej. 3**
55	Contenido en agua (%)	8,87	8,89	8,90
60	Difracción en polvo de rayos X	Ej. 1**	Ej. 1**	Ej. 1**
65	Espectro de absorción de IR	Ej. 1**	Ej. 1**	Ej. 1**

*: descrito en

** : que coincide con

nota: Lote N° 1 se refiere al dihidrato obtenido en el Ejemplo 3

ES 2 345 562 T3

Como resulta evidente de la Tabla 7, todos los lotes presentaban las propiedades físicas características del dihidrato, que incluyen el análisis elemental, el contenido en agua, la difracción de rayos X en polvo, y el espectro de absorción de infrarrojos. Los resultados indican que el dihidrato de la presente invención se puede producir con una alta reproducibilidad en producción a gran escala.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 345 562 T3

REIVINDICACIONES

1. Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado.

5 2. Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado como se describe en la reivindicación 1, que tiene un contenido en agua del 8,80 al 9,40%, según se determina mediante el método de Karl Fischer.

10 3. Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado como se describe en la reivindicación 1 ó 2, que presenta picos característicos, en un patrón de difracción de rayos X en polvo, a un ángulo de difracción (2θ) de 8,660, 15,240, 17,180, 25,100, 25,780, 26,780, 28,100, 30,060, y 33,200°.

15 4. Clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que presenta picos de absorción característicos, en un espectro de absorción de infrarrojos, próximos a 854, 974, 1146, 1323, y 3418 cm^{-1} .

20 5. Un procedimiento para producir clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado como se ha mencionado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la disolución de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina en agua de 50 a 100°C, posteriormente la adición de un disolvente orgánico hidrófilo a la disolución, y el enfriamiento de la mezcla de 0 a 30°C.

25 6. Un procedimiento para la producción de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado como se describe en la reivindicación 5, en el que el agua se usa 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.

30 7. Un procedimiento para la producción de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina dihidratado como se ha descrito en la reivindicación 5 ó 6, en el que la relación en peso de agua al disolvente orgánico hidrófilo es de 1:2 a 1:6.

35

40

45

50

55

60

65

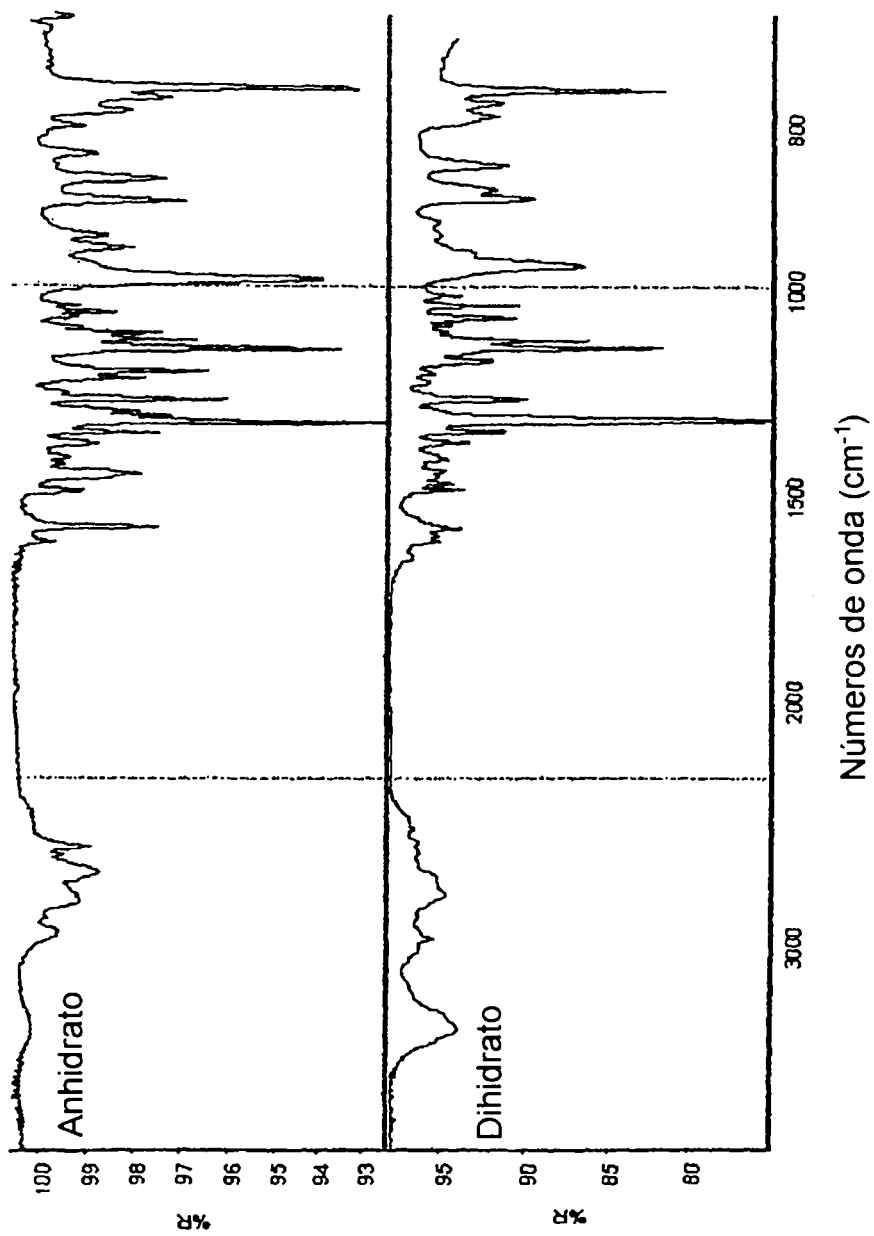
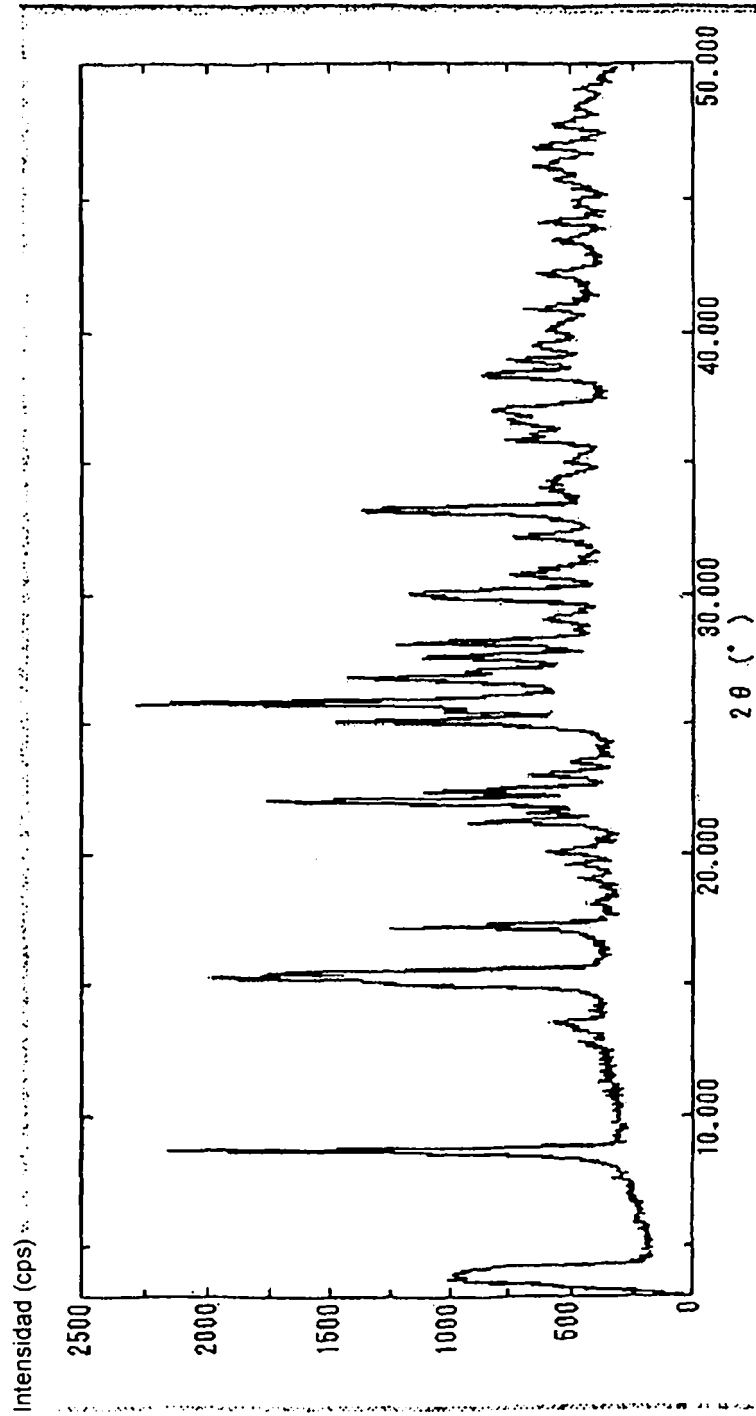


Fig. 1

Fig. 2



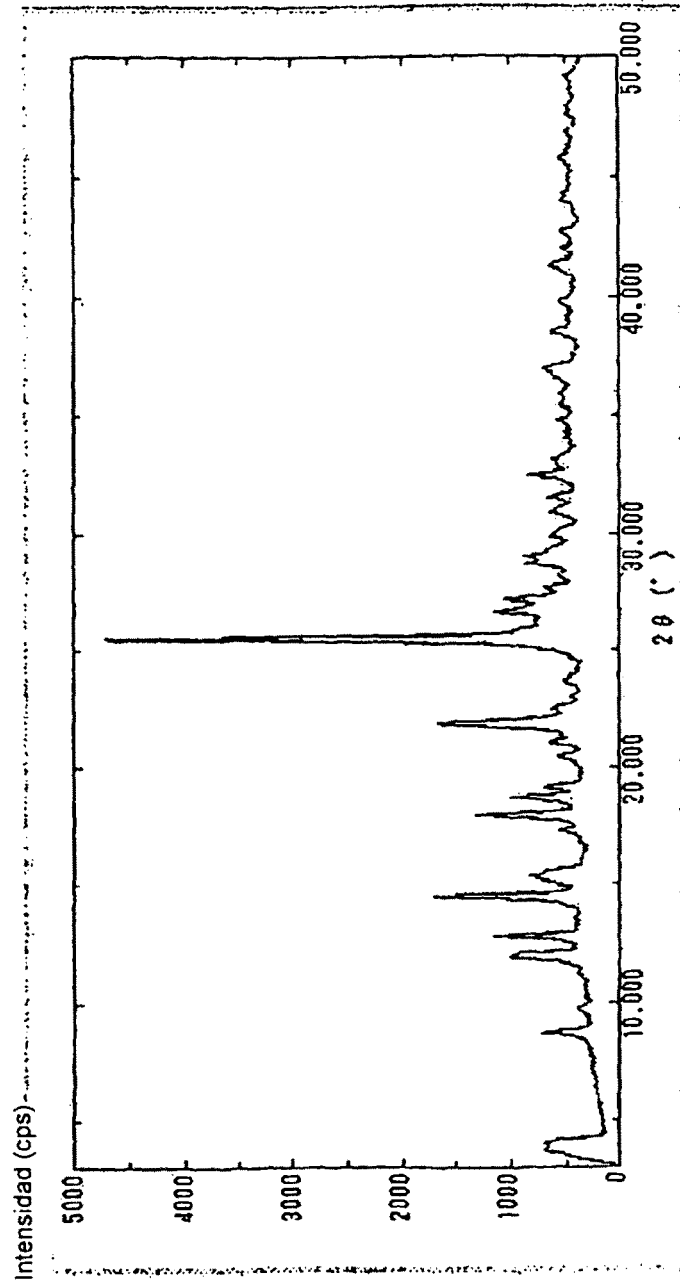


Fig. 3

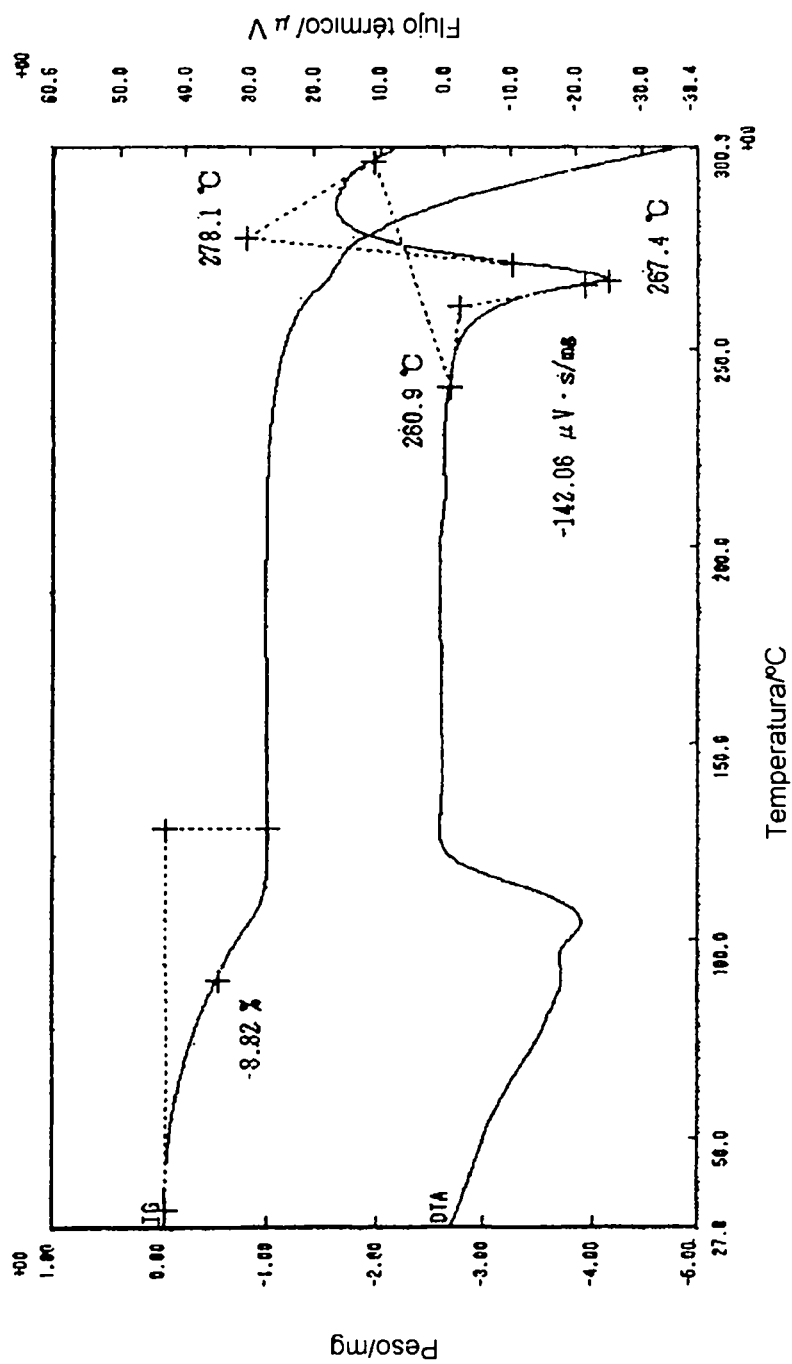


Fig. 4

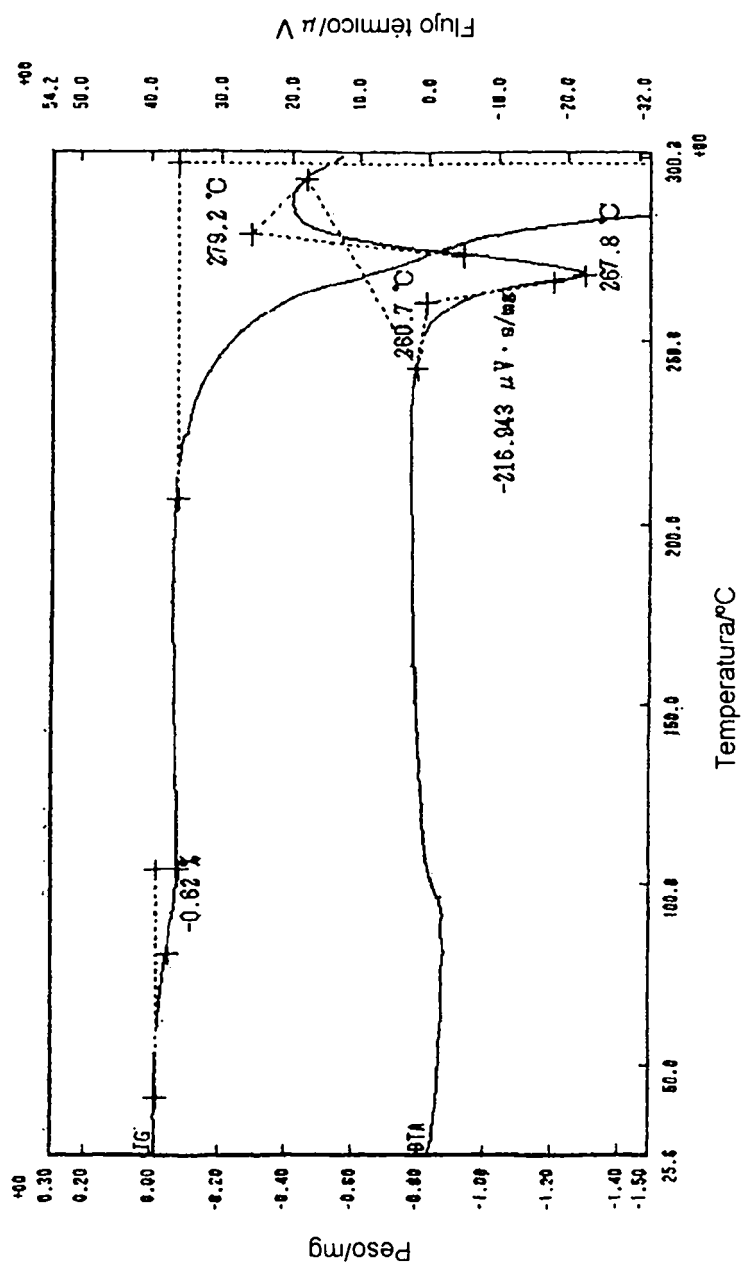
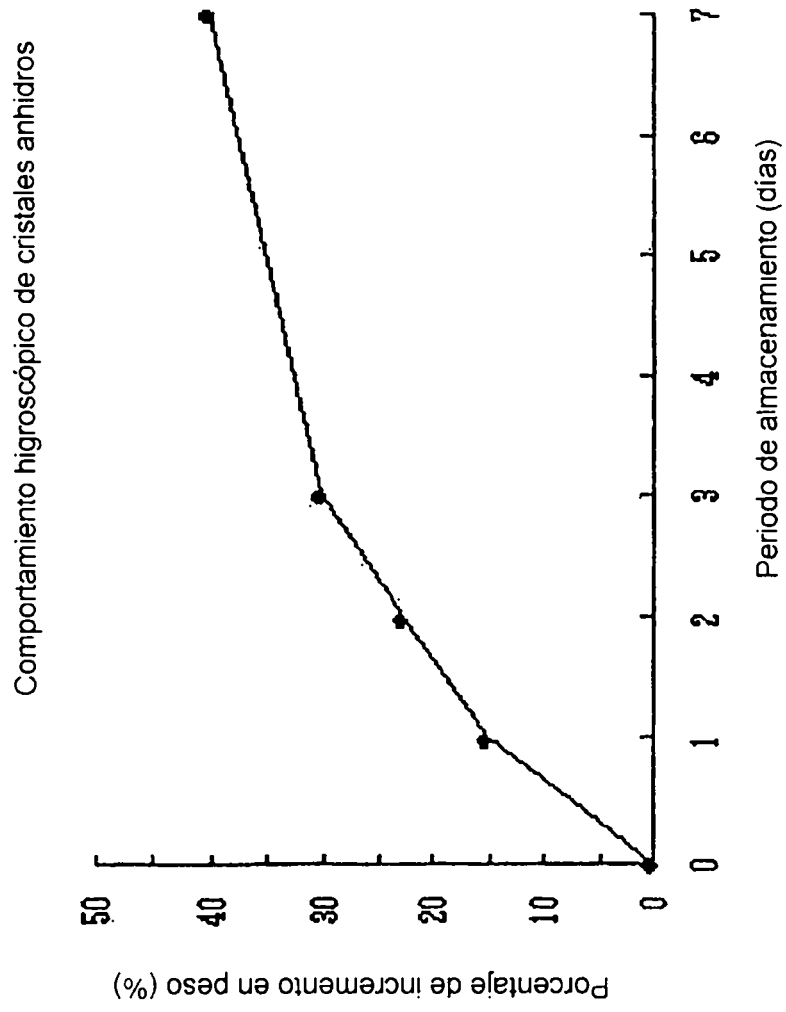


Fig. 5

Fig. 6



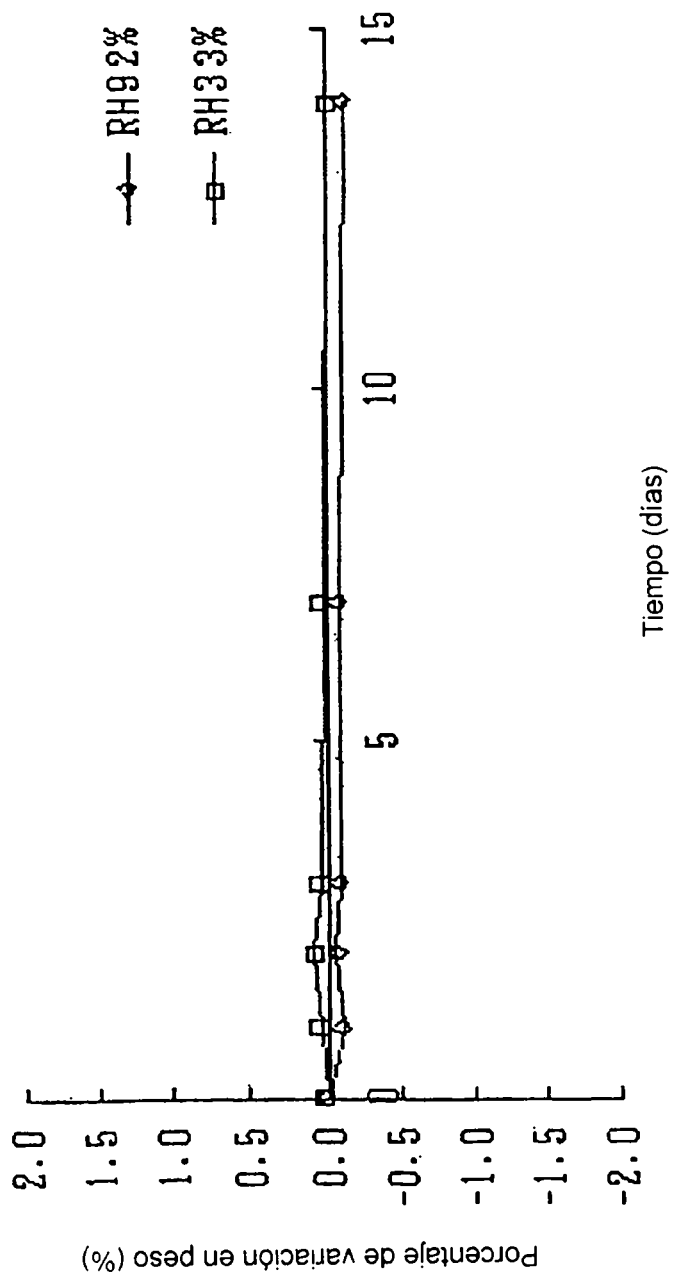


Fig. 7

Fig. 8

