



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 617**

51 Int. Cl.:
C07D 217/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06714425 .3**

96 Fecha de presentación : **23.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1852421**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2007**

54 Título: **Proceso para la producción de haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales.**

30 Prioridad: **25.02.2005 JP 2005-50471**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.07.2011

73 Titular/es: **KOWA Company, Ltd.**
6-29, Nishiki 3-chome
Naka-ku Nagoya-shi, Aichi-ken 460-8625, JP

72 Inventor/es: **Sakai, Hitoshi;**
Masumoto, Masayuki;
Katsuyama, Junji y
Onogi, Kazuhiro

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 362 617 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

Proceso para la producción de haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales

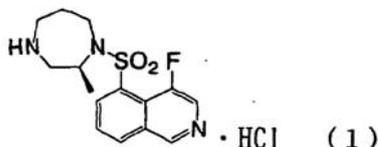
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso para producir haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales, que es un importante intermedio de producción para productos farmacéuticos.

10 **Técnica anterior**

El hidrocloruro de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina es un compuesto que se representa por medio de la siguiente fórmula (1);

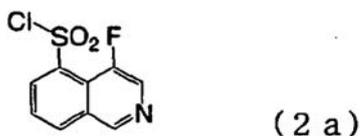
[F1]



15 y que se sabe que es agente terapéutico y profiláctico útil para los trastornos cerebrovasculares tal como infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia sub-aracnoidea y edema cerebral, en particular como supresor del espasmo cerebrovascular tal como infarto cerebral (véase el Documento de Patente 1).

20 En la síntesis del compuesto (1), se sabe que el cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonil representado por medio de la fórmula (2^a):

[F2]



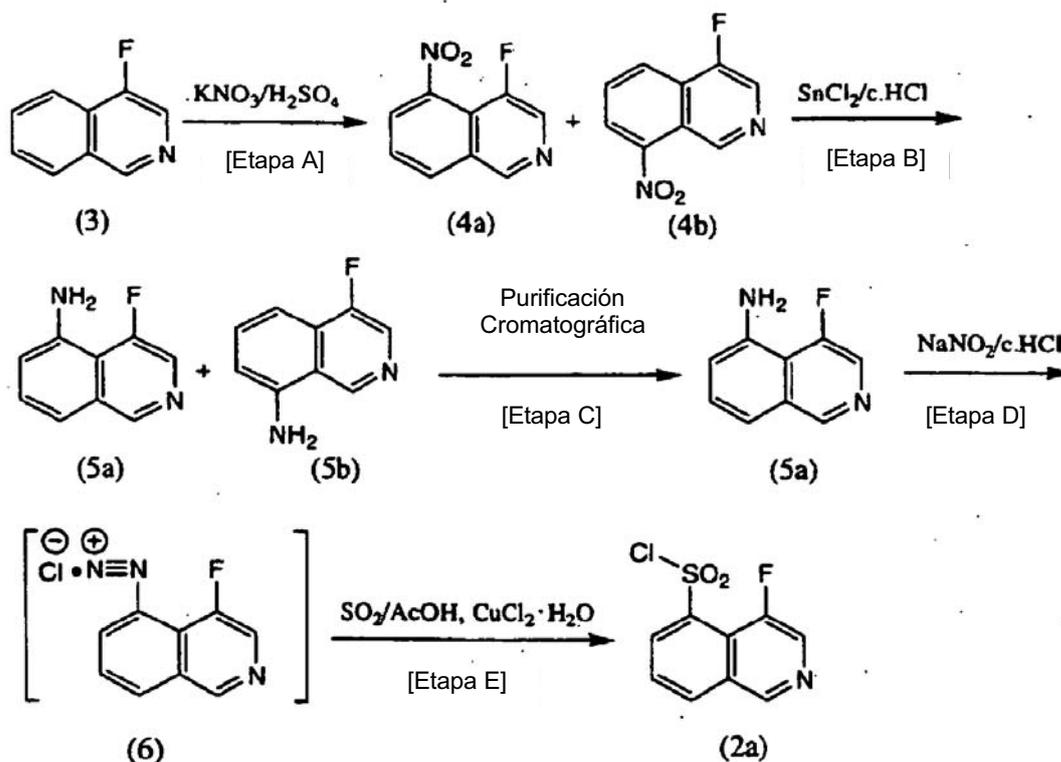
25 o una de sus sales constituye un intermedio importante (Documento de Patente 1).

30 En cuanto a las reacciones para formar el cloruro de sulfonilo aromático, se conocen enfoques tales como la halogenación ácida de ácido sulfónico en la cual se somete a sulfonación un anillo aromático con ácido sulfúrico fumante y se hace reaccionar el anillo sulfonado con pentacloruro de fósforo u oxiclورو fosforoso (véase Documento 1 que no es de patente); cloro-sulfonilación que emplea ácido clorosulfúrico (véase Documento 2 que no es de patente); reacción entre ácido sulfinico y cloro o un cloruro en disolución acuosa (véase Documento 3 que no es de patente); síntesis a partir de una sal de diazonio; cloración de un tiol o disulfuro (es decir, un derivado de sulfona en un estado de oxidación bajo) en disolución acuosa; atrapamiento de un reactivo de Grignard o de un reactivo de litio orgánico con cloruro de sulfonilo; y reacción de Friedel-Craft que emplea cloruro de sulfurilo y un ácido de Lewis.

40 Entre estos enfoques, algunos se emplean también para producir una variedad de cloruros de isoquinolinsulfonilo. Por ejemplo, en la práctica, se emplean la clorosulfonilación que usa ácido clorosulfúrico (véase Documento 4 que no es de patente), halogenación ácida de ácido sulfónico (véase Documento 5 que no es de patente) y la síntesis a partir de una sal de diazonio (véase Documento de Patente 2).

45 No obstante, únicamente se ha documentado un número limitado de enfoques para la producción de haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo, y todos los enfoques están basados en la síntesis a partir de una sal de diazonio (véase Documentos de Patente 1 y 3 a 5). Entre estos documentos, el Documento de Patente 1 desvela el único enfoque conocido que emplea el siguiente esquema.

[F3]



De manera específica, se nitrifica 4-fluoroisoquinolina (3) con nitrato de potasio en ácidos sulfúrico, para formar de este modo 4-fluoroisoquinolina (4a) y su isómero de posición (4b) [etapa A]. Posteriormente, se reducen estos productos por medio del uso de ácido clorhídrico concentrado y cloruro estannoso dihidratado, para formar de este modo 4-fluoro-5-aminoisoquinolina (5a) y su isómero de posición (5b) [etapa B]- Se separa 5-amino-4-fluoroisoquinolina (5a) por medio de cromatografía en columna para proceder a la purificación [etapa C]. Se somete a diazotización el producto purificado con nitrito de sodio [etapa D]. Se somete el compuesto diazo a reacción de Sandmeyer empleando ácido acético saturado con SO_2 gas y cloruro cúprico dihidratado [etapa E], para dar lugar a la formación de cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo (2a).

En el esquema de reacción anteriormente mencionado, la síntesis del compuesto (2a) a partir del compuesto (3) requiere cinco etapas en total, incluyendo las etapas la purificación cromatográfica y la etapa de producción de una sal de diazonio inestable. Por tanto, ha habido demanda de un proceso de producción que lleve a cabo una introducción directa y eficaz de un grupo de haluro de sulfonilo en la posición-5 de la isoquinolina a través de una operación simple.

[Documento de Patente 1] Documento internacional abierto WO 99/20620

[Documento de Patente 2] EP N°. 350403

[Documento de Patente 3] EP N°. 1122254

[Documento de Patente 4] Documento internacional abierto WO 99/54306

[Documento de Patente 5] Documento internacional abierto WO 97/28130

[Documento 1 que no es de patente] Org. Synth. I, 84 (1941)

[Documento 2 que no es de patente] J. Amer. Chem. Soc., 70, 3,75 (1948)

[Documento 3 que no es de patente] Ann., 565, 203 (1949)

[Documento 4 que no es de patente] Synthetic Communications, 33 (19), 3427 (2003)

[Documento 5 que no es de patente] J. Med. Chem., 34(1), 73(1991)

Divulgación de la invención**Problemas a resolver por medio de la invención**

5 De este modo, un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso simple y eficaz para producir haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales. Otro objeto de la invención es proporcionar un método simple para separar mediante purificación del producto a partir de uno de sus isómeros de posición obtenidos como sub-

Medios para resolver los problemas

A la vista de lo anterior, los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensos y han encontrado que se puede producir haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales haciendo reaccionar 4-fluoroisoquinolina o una de sus sales con anhídrido sulfúrico en presencia o en ausencia de ácido sulfúrico, para formar de este modo

15 ácido 4-fluoroisoquinolin-5-sulfónico o una de sus sales, y hacer reaccionar el producto con un agente de halogenación; que, llevando a cabo estas reacciones de forma continua y secuencial, se puede producir haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales en "un recipiente"; y que el producto deseado obtenido en forma pura se hace reaccionar con ácido, para dar lugar a la formación de un producto deseado con adición de ácido, en el que el producto deseado se puede separar por medio de purificación a partir de un isómero de posición obtenido como subproducto sin llevar a cabo ninguna operación que emplee una columna. La presente invención se ha logrado sobre la base de estos hallazgos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para producir haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales, que se caracteriza porque en proceso comprende hacer reaccionar 4-fluoroisoquinolina o una de sus sales con anhídrido sulfúrico en presencia o en ausencia de ácido sulfúrico, para dar lugar a la formación de ácido 4-fluoroisoquinolin-5-sulfónico, y, posteriormente, hacer reaccionar el compuesto de ácido sulfónico formado con un reactivo de halogenación.

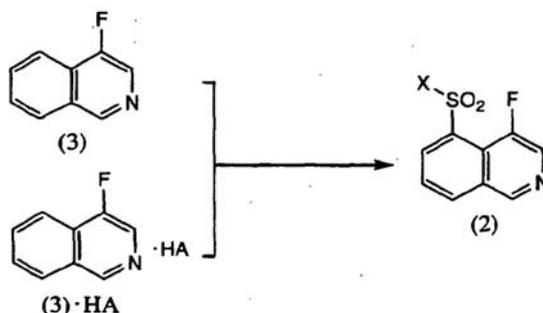
Efectos de la invención

De acuerdo con el proceso para producir haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo de la presente invención, la síntesis se puede llevar a cabo en "un recipiente", y el producto deseado se obtiene en forma de sal de adición de ácido. Por tanto, se puede separar fácilmente el producto a partir de un isómero de posición obtenido como sub-producto y se puede purificar, pudiéndose llevar a cabo el proceso de forma simple con elevada eficacia. De este modo, el proceso de producción de la presente invención puede disminuir el coste de producción, y de igual forma, acortar el tiempo de producción.

Mejores formas de llevar a cabo la invención

40 De acuerdo con la presente invención, se puede producir haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo (2) por medio del siguiente esquema:

[F4]



45 (en la que X representa un átomo de halógeno y A representa un residuo de ácido). que incluye hacer reaccionar 4-fluoroisoquinolina (3) o una de sus sales con anhídrido sulfúrico en presencia o en ausencia de ácido sulfúrico, para formar de este modo ácido 4-fluoroisoquinolin-5-sulfónico o una de sus sales [etapa 1], y, posteriormente, hacer reaccionar el compuesto de haluro de sulfonilo formado con un reactivo de halogenación [etapa 2].

50 En el esquema de reacción anterior, ejemplos de átomo de halógeno X incluyen cloro, bromo y yodo y ejemplos de

residuo ácido A incluyen residuos de ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; y residuos de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico y ácido tosílico.

5 [Etapa 1]

Se puede producir 4-fluoroisoquinolina (3), que es un material de partida, por medio del método descrito en la referencia WO 99/20620. Se puede producir una sal de 4-fluoroisoquinolina (3) por medio del tratamiento de 4-fluoroisoquinolina (3) con un ácido de interés en un disolvente.

10 Ejemplos del ácido empleado en el tratamiento incluyen los mismos ácidos inorgánicos y orgánicos mencionados anteriormente.

De estos, se prefieren los ácidos inorgánicos, siendo el ácido sulfúrico particularmente preferido.

15 Ejemplos de disolvente empleado en el tratamiento incluyen cetonas tales como acetona; éteres tales como éter, tetrahidrofurano y dioxano; ésteres tales como acetato de etilo; disolventes que contienen cloro tales como cloruro de metileno; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; y alcoholes tales como metanol y etanol. De estos, se prefieren acetona, éter, tetrahidrofurano y dioxano, siendo acetona y éter más preferidos.

20 Preferentemente, el ácido se usa en una cantidad de 1 a 1,5 mol con respecto a 1 mol de 4-fluoroisoquinolina (3), más preferentemente en una cantidad de 1 a 1,1 mol. Se puede usar el propio ácido o una disolución que contenga el ácido disuelto.

25 En sulfonación, se hace reaccionar 4-fluoroisoquinolina (3) o una de sus sales con anhídrido sulfúrico en presencia o ausencia de ácido sulfúrico. Cuando se añade ácido sulfúrico a la reacción, preferentemente se usa ácido sulfúrico en una cantidad de 1,5 a 5 mol con respecto a 1 mol de 4-fluoroisoquinolina (3) o una de sus sales, más preferentemente en una cantidad de 2 mol a 2,5, mol.

30 Preferentemente, se usa anhídrido sulfúrico en una cantidad de 5 a 15 mol con respecto a 1 mol de 4-fluoroisoquinolina (3) o una de sus sales, más preferentemente en una cantidad de 8 a 10 mol.

35 Dado que la reacción entre 4-fluoroisoquinolina (3) o una de sus sales y ácido sulfúrico es exotérmica, preferentemente, se enfría el sistema de reacción externamente con el fin de mantener la temperatura interna de 10 °C a 40 °C.

40 Cuando se añade anhídrido sulfúrico al sistema de reacción, preferentemente la temperatura interna es de 10 °C a 70 °C, más preferentemente de 30 °C a 50 °C. Tras la adición de anhídrido sulfúrico, preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura interna de 10 °C a 60 °C, más preferentemente de 20 °C a 40 °C.

Preferentemente el tiempo de reacción es de 5 horas a 30 horas, más preferentemente de 10 horas a 15 horas.

Se puede usar ácido 4-fluoroisoquinolin-5-sulfónico o una de sus sales producido en la etapa 1 en la etapa posterior sin aislamiento a partir de la mezcla de reacción.

45 [Etapa 2]

En la etapa 2, la halogenación ácida incluye añadir un agente de halogenación a la mezcla de reacción producida en la etapa 1, seguido de calentamiento.

50 Ejemplos de agente de halogenación empleado en la reacción incluyen haluros de tionilo tales como cloruro de tionilo y bromuro de tionilo; y haluros de fósforo tales como oxicluro de fósforo y pentacloruro de fósforo. Entre ellos, se prefieren cloruro de tionilo y bromuro de tionilo, siendo el más preferido el cloruro de tionilo.

55 Preferentemente, el reactivo de halogenación se usa en una cantidad de 2 a 10 mol con respecto a 1 mol de 4-fluoroisoquinolina o una de sus sales, más preferentemente en una cantidad de 4 mol a 6 mol.

60 Cuando se añade el reactivo de halogenación al sistema de reacción, preferentemente la temperatura interna es de 10 °C a 70 °C, más preferentemente de 20 °C a 40 °C. Tras la adición del reactivo de halogenación, preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura interna de 40 °C a 100 °C, más preferentemente de 60 °C a 80 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de 0,2 horas a 7 horas, más preferentemente de 1 hora a 4 horas.

65 El haluro de 4-fluoroisoquinolina (2) formado de este modo se puede separar en forma de sal de adición de ácido a partir del isómero de posición generado como sub-producto para su purificación. De manera específica, la mezcla de reacción se somete a alcalinización con una base en presencia de un disolvente orgánico y agua, y se añade un

ácido de interés a la fase orgánica formada, en la que se puede separar la sal de adición de ácido.

5 Ejemplos de disolvente empleado en el tratamiento anterior incluyen disolventes que contienen cloro tales como cloruro de metileno y cloroformo; éteres tales como éter, tetrahidrofurano y dioxano; ésteres tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; y alcoholes tales como metanol y etanol. De estos, los más preferidos son cloruro de metileno, cloroformo y acetato de etilo. Preferentemente, estos disolventes se usan en una cantidad de 1 ml a 1.000 ml con respecto a 1 g de haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo (2), más preferentemente de 5 ml a 150 ml.

10 Ejemplos de la base empleada en el tratamiento incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropilamina. De estos, se prefieren hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio.

15 El pH durante la extracción con el disolvente orgánico es preferentemente de 7,5 a 9,5, más preferentemente de 7,5 a 8,5.

20 Ejemplos del ácido empleado en la reacción incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; y ácidos grasos inferiores tales como ácido acético y ácido propiónico; y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluensulfónico. De estos, se prefiere particularmente ácido clorhídrico. Aunque no se impone limitación particular sobre la forma del ácido para formar la sal de adición de ácido, se usa preferentemente una disolución del ácido disuelto en un disolvente orgánico. Preferentemente, el ácido se usa en una cantidad de 1 mol a 2 mol con respecto a 1 mol de haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo (2), más preferentemente de 1,1 mol a 1,5 mol.

25 La temperatura a la cual se forma la sal de adición de ácido es preferentemente de 0 °C al punto de ebullición del disolvente usado, dependiendo del disolvente empleado.

30 Ejemplos

A continuación se describe la presente invención con detalle por medio de los ejemplos, que no deberían interpretarse como limitantes de la invención.

35 Ejemplo 1

Producción de hidroccloruro de cloruro 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo a partir de 4-fluoroisoquinolina

Se introdujo 4-fluoroisoquinolina (750,0 g, 5,1 mol) que había sido producida de acuerdo con el método divulgado en el documento WO 99/20620 en un reactor de 10 l de capacidad equipado con un agitado mecánico, termómetro, condensador y dispositivo de adición gota a gota. Al tiempo que se mantuvo la temperatura interna del reactor en 10 °C a 30 °C bajo refrigeración con agitación, se añadió ácido sulfúrico concentrado (1.100 g, 11,2 mol) gota a gota. Tras completar la adición, se elevó la temperatura del baño hasta 40 °C y se agitó la mezcla durante 0,5 horas. Posteriormente, bajo refrigeración y agitación, se añadió anhídrido sulfúrico (3.577,7 g, 44,69 mol en forma de SO₃) gota a gota, poco a poco, al reactor a través de un embudo de adición que se había mantenido a 40 °C, al tiempo que se mantuvo la temperatura interna del reactor en 30 °C a 45 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras terminar la reacción, se añadió cloruro de tionilo (3.296,7 g, 27,7 mol) gota a gota, poco a poco, al tiempo que se mantuvo la temperatura interna en 25 °C a 35 °C, y se agitó la mezcla de reacción con calentamiento a una temperatura interna de 70 °C durante 2,5 horas. Tras completar la reacción, bajo refrigeración y agitación, se añadió la mezcla de reacción gota a gota a una mezcla de agua-hielo (55 l) y cloruro de metileno (40 l), al tiempo que se mantuvo al temperatura interna a -7 °C a -1 °C. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (14,5 kg) poco a poco a la mezcla de reacción bajo agitación, para ajustar de este modo el pH de la fase acuosa a un valor de 8. Se retiró el sólido precipitado por medio de filtración, y se lavó el sólido con cloruro de metileno. Se combinó el líquido lavado con el filtrado, y se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de decantación donde se recogió la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con agua y se secó por medio del uso de sulfato de sodio anhidro. Tras retirar el sulfato de sodio anhidro por medio de filtración, se añadió HCl/EtOAc 4N (1.500 ml) al filtrado (45 l) bajo agitación. Por medio de agitación durante una hora, se recogieron los cristales precipitados por medio de filtración y se lavaron con éter isopropílico (2 l), seguido de secado a temperatura ambiente a presión reducida, para dar lugar a 786,6 g de cristales de color marrón pálido (55%). Se suspendieron los cristales en cloruro de metileno (24 l) y se convirtieron los cristales del producto en una forma libre mediante el uso de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (4 l). Se recogió la fase orgánica formada y se lavó con una disolución salina saturada, seguido de secado por medio del uso de sulfato de sodio anhidro. Tras la retirada del agente de secado por medio de filtración, a partir de la fase orgánica, se añadió cloruro de metileno a la misma con el fin de ajustar el volumen total a 35 l, y se convirtió la forma libre de nuevo en el hidroccloruro correspondiente por medio del uso de HCl/EtOAc 4N (750 ml), al tiempo que se mantuvo la temperatura interna en 21 °C a 26 °C. Como resultado de ello, se obtuvieron 585,6 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido (40,7 %). En cantidades relativa, la proporción de la cantidad del compuesto del título con respecto al isómero de posición-8 en los cristales,

determinado según HPLC, fue de 99,68:0,32.

pf: de 199,7 a 201,0°C (d)

IR(KBr) cm^{-1} : 2994, 2310, 2086, 1955, 1655, 1495, 1375, 1355, 1214, 1181, 892, 777, 762.

5 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,63 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 4,80 Hz), 8,67 (1H, d, J = 7,79 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,79 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 7,79, 7,79 Hz)

Ejemplo 2

10 Producción de sal de ácido 4-fluoroisoquinolin sulfúrico

Se disolvió 4-fluoroisoquinolina (9,40 kg, 63,9 mol) en acetona (35 l). Bajo agitación, se añadió ácido sulfúrico (6,58 kg, 67,1 mol) poco a poco con cuidado a la disolución, al tiempo que se mantuvo la temperatura interna en 5 ± 5 °C, seguido de agitación durante dos horas. Se recogieron los cristales precipitados por medio de filtración y se lavó con acetona (28 l), seguido de secado a presión reducida, para dar lugar de este modo a 15,5 kg de sal de ácido 4-fluoroisoquinolin sulfúrico (98,8 %).

Pf: 165,7 a 167,0 °C

IR(KBr) cm^{-1} : 1659, 1617, 1601, 1558, 1506, 1407, 1377, 1288, 1245, 1225, 1145, 1069, 1025, 893, 867, 795, 781, 714.

20 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,59 (1H, s), 9,07 (2H, as), 8,78 (1H, d, J = 3,20 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,79 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,79 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 7,79, 7,79 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 7,79, 7,79 Hz).

Ejemplo 3

25 Producción de hidrocloreto de cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo a partir de sal de ácido 4-fluoroisoquinolin sulfúrico

Se añadió anhídrido sulfúrico (94,3 g, 1,18 mol) que había sido licuado calentando a 20 °C a 35 °C a un reactor de 200 l de capacidad equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensado y dispositivo de adición gota a gota y se ajustó al temperatura a 26 °C a 34 °C. Al tiempo que se mantuvo la temperatura interna, se añadió al reactor la sal de ácido 4-fluoroisoquinolin sulfúrico (33,33 g, 0,136 mol) producida en el Ejemplo 2. A continuación, se ajustó la temperatura interna del reactor a 30 °C, y se agitó el contenido durante 13 horas. Se añadió cloruro de tionilo (89,9 g, 0,75 mol) gota a gota a la mezcla de reacción, seguido de calentamiento a 70 °C y agitación durante cuatro horas. Tras completar la reacción, se enfrió el reactor.

35 Se añadieron agua (333 ml), hielo (600 g) y cloruro de metileno (500 ml) a otro reactor (capacidad: 3l) y se enfrió el reactor a 0 °C o menos. Al tiempo que se controló estrechamente la temperatura interna de manera que no superase 5 °C, se añadió la mezcla de reacción de forma gradual y gota a gota al reactor. Posteriormente, se añadió hidrogenocarbonato de sodio (330 g) de forma gradual a la mezcla al tiempo que se mantuvo la temperatura a 5 °C a 10 °C, y se retiró la sal inorgánica formada por medio de filtración. Se separó el filtrado, y se sometió a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno (333 ml). Se combinaron las fases acuosas recogidas y se lavó la fase orgánico combinada con disolución salina saturada (166 ml), seguido de secado por medio de la adición de sulfato de sodio anhidro (21 g) a la fase lavada. Tras la retirada del agente de secado por medio de filtración, se añadió cloruro de metileno a la fase orgánica con el fin de ajustar el volumen total a 1,2 l. Posteriormente, se añadió gota a gota HCl/EtOAc 4N (41 ml) a la fase orgánica a 18 a 21 °C, seguido de agitación a 30 °C durante una hora. Se recogieron los cristales precipitados por medio de filtración y se lavaron con cloruro de metileno (110 ml) para dar lugar a 17,42 g de hidrocloreto de cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo (45,4 %) en forma de cristales de color blanco. Se determinó la proporción de la cantidad relativa del compuesto del título con respecto a isómero de posición 8 en los cristales y fue de 99,64:0,36.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para producir un haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales, **que se caracteriza por que** el proceso comprende hacer reaccionar 4-fluoroisoquinolina o una de sus sales con anhídrido sulfúrico en presencia o en ausencia de ácido sulfúrico, para formar de este modo ácido 4-fluoroisoquinolin-5-sulfónico o una de sus sales y posteriormente hacer reaccionar el compuesto formado de ácido sulfónico con un reactivo de halogenación.
- 10 2. Proceso descrito en la reivindicación 1, en el que la sal de 4-fluoroisoquinolina es una sal de ácido 4-fluoroisoquinolin sulfúrico.
- 15 3. El proceso para producir el haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales que se describe en la reivindicación 1 ó 2, en el que el ácido 4-fluoroisoquinolin-5-sulfónico formado o una de sus sales que no ha sido sometido a aislamiento se hace reaccionar con un reactivo de halogenación.
- 20 4. El proceso que se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales es cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo o una de sus sales.
5. Un proceso para producir hidrocloreto de haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo, **que se caracteriza por que** el proceso comprende hacer reaccionar haluro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo formado por medio del proceso de producción citado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con ácido clorhídrico y recoger el producto en forma de sal de hidrocloreto.