

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 795**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2008 E 08790119 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2179997**

54 Título: **Compuesto de sulfonamida y cristal del mismo**

30 Prioridad:

02.07.2007 JP 2007174323
06.03.2008 US 34222

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2013

73 Titular/es:

ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION (100.0%)
1-105 KANDA JINBOCHO CHIYODA-KU
TOKYO 101-8101, JP

72 Inventor/es:

KIDA, HITOSHI;
MATSUBARA, KOKI;
KANEKO, SHUNSUKE y
KANZAWA, YOSHIHITO

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 396 795 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

Compuesto de sulfonamida y cristal del mismo

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de sulfonamida nuevo y a una sal del mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a mono hidrocloreuro y monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-

10

Antecedentes

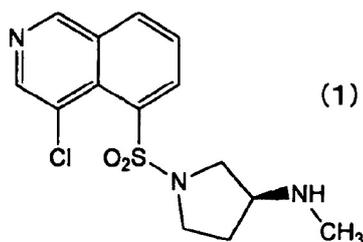
Se conocen derivados de sulfonamidas que inhiben la fosforilación de la cadena ligera reguladora de la miosina y tienen una acción de reducción de la presión intraocular y una acción de inhibición de la migración de neutrófilos (Publicación Internacional WO2007/026664), y se ha esclarecido que estos derivados de sulfonamida son útiles como ingredientes activos de medicamentos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de glaucoma y similares.

15

Sin embargo, la (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina en base libre representada por la siguiente fórmula (1) no se da a conocer en la Publicación Internacional WO2007/026664 (en lo sucesivo, este compuesto en una base libre puede ser referido como "Compuesto 1").

20

[Fórmula 1]



25 El clorhidrato del Compuesto 1 mencionado anteriormente se da a conocer en la Publicación Internacional WO2007/026664, y este clorhidrato se prepara tratando Compuesto 1 tert-butoxicarbonilado con un exceso de ácido clorhídrico y eliminando el grupo tert-butoxicarbonilo (Ejemplo 19-3). Sin embargo, la publicación mencionada anteriormente solamente da a conocer el procedimiento de preparación, y no se describe el número de moléculas de ácido clorhídrico añadidas al hidrocloreuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina resultante, las propiedades fisicoquímicas y similares.

30

Documento de patente 1: WO2007/026664

35 Descripción de la invención

Objeto a lograr mediante la invención

Para la utilización de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina como ingrediente activo de un medicamento, un objeto de la presente invención es dar a conocer una forma de sal nueva de la misma, con propiedades más preferentes.

40

Medios para la consecución del objeto

45 Los inventores de la presente invención realizaron de forma meticulosa experimentos reproducibles del procedimiento descrito en el Ejemplo 19-3 de la Publicación Internacional WO2007/026664 mencionada anteriormente para preparar hidrocloreuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, que se describe en la publicación anterior, y llevaron a cabo investigaciones sobre la estructura y las propiedades fisicoquímicas de la sustancia. Como resultado, descubrieron que el hidrocloreuro era una sal que tiene dos ácidos clorhídricos unidos, es decir, dihidrocloreuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (en lo sucesivo en la memoria descriptiva, esta sustancia es referida a veces como "dihidrocloreuro"). También descubrieron que se observaban cambios en las propiedades fisicoquímicas del dihidrocloreuro después del ensayo de estabilidad a 60°C durante dos semanas, y que el hidrocloreuro dio una higroscopicidad notable, así como cambios en las propiedades fisicoquímicas después del almacenamiento durante dos semanas bajo las condiciones de 25°C y 84% de humedad relativa.

50

55

En general, para sustancias como los ingredientes activos de medicamentos, se conoce que la estabilidad química o física de las sustancias influye significativamente en la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Por lo tanto, especialmente en la producción a escala industrial, es deseable utilizar una sustancia que sea más estable frente a la temperatura o la humedad, como ingrediente activo de un medicamento. Mediante la utilización de dicha sustancia estable, se puede evitar la reducción del contenido de un ingrediente activo durante el almacenamiento o la distribución de un medicamento, y por tanto se puede suministrar un medicamento que puede asegurar eficacia y seguridad durante un largo período de tiempo.

Desde el punto de vista, mencionado anteriormente, para la utilización del Compuesto 1 anterior como medicamento, los inventores de la presente invención llevaron a cabo investigaciones con el fin de obtener una sustancia en forma de una sal que tiene propiedades más preferentes, especialmente propiedades mejoradas en lo referente a la estabilidad y la higroscopicidad del dihidrocloruro mencionado anteriormente. Como resultado, se descubrió que el monohidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (en lo sucesivo en la memoria descriptiva, esta sustancia se denomina a veces como "monohidrocloruro") y el monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (en lo sucesivo en la memoria descriptiva, esta sustancia se denomina a veces como "monohidrobromuro"), ambos tienen buena estabilidad e higroscopicidad reducida. La presente invención se realizó sobre la base de los descubrimientos mencionados anteriormente.

La presente invención, por tanto, da a conocer las siguientes sustancias.

(1) Monohidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.

(2) Monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.

(3) Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.

(4) Cristal de monohidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.

(5) Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.

(6) Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (3), que tiene un pico o picos principales en una o más posiciones seleccionadas del grupo que comprende las posiciones en las que 2θ s son aproximadamente $9,1^\circ$, $13,8^\circ$, $21,0^\circ$, $21,7^\circ$ y $23,6^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.

(7) Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (3) ó (6), que tiene picos principales en la posición en la que 2θ s es aproximadamente $9,1^\circ$, $13,8^\circ$, $21,0^\circ$, $21,7^\circ$ y $23,6^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.

(8) Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (3), (6) ó (7), que tiene picos principales en las posiciones en las que los números de onda son aproximadamente 1335 , 1146 , 1139 , 1096 y 609 cm^{-1} en un espectro de absorción infrarrojo.

(9) Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (3), (6), (7) u (8), que tiene un pico de fusión a aproximadamente 106°C en calorimetría diferencial de barrido (velocidad de aumento de la temperatura: $10^\circ\text{C} / \text{minuto}$).

(10) Cristal de monohidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (4), que tiene un pico o picos principales en una o más posiciones seleccionadas del grupo que comprende las posiciones en las que 2θ s es aproximadamente $13,9^\circ$, $21,5^\circ$, $21,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,8^\circ$, $24,5^\circ$ y $35,0^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.

(11) Cristal de monohidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (4) ó (10), que tiene picos principales en las posiciones en las que 2θ s son aproximadamente $13,9^\circ$, $21,5^\circ$, $21,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,8^\circ$, $24,5^\circ$ y $35,0^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.

(12) Cristal de monohidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (4), (10) ó (11), que muestra picos principales en las posiciones en las que los números de onda son aproximadamente 1330 , 1150 , 1140 y 613 cm^{-1} en un espectro de absorción infrarrojo.

(13) Cristal de monohidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (4), (10), (11) ó (12), que tiene un pico de descomposición aproximadamente a 290°C en calorimetría diferencial de barrido (velocidad de aumento de la temperatura: $10^\circ\text{C} / \text{minuto}$).

(14) Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (5), que tiene un pico o picos principales en una o más posiciones seleccionadas del grupo que comprende las posiciones en las que 2θ s son aproximadamente $21,3^\circ$, $22,4^\circ$, $24,1^\circ$, $30,7^\circ$ y $34,8^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.

(15) Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (5) ó (14), que tiene picos principales en las posiciones en las que 2θ s son aproximadamente $21,3^\circ$, $22,4^\circ$, $24,1^\circ$, $30,7^\circ$ y $34,8^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.

(16) Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (5), (14) ó (15), que tiene picos principales en las posiciones en las que los números de onda son aproximadamente 2695 , 1307 , 1149 , 1139 y 612 cm^{-1} en un espectro de absorción infrarrojo.

(17) Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según el punto (5), (14), (15) ó (16), que tiene un pico de descomposición aproximadamente a 270°C en calorimetría diferencial de barrido (velocidad de aumento de la temperatura: 10°C / minuto).

5 (18) Procedimiento para la preparación de cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según cualquiera de los puntos (3) y (6) a (9), que comprende las etapas de adición de una base a una solución ácida que contiene (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina para neutralizar la solución, en la que el compuesto se prepara por la reacción de (S)-3-[N-(tert-butoxicarbonil)-N-metilamino]-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)pirrolidina con un ácido en un disolvente, y aislar del sólido depositado.

10 (19) Procedimiento para la preparación del cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según cualquiera de los puntos (3) y (6) a (9), que comprende las etapas de adición de una base a una solución de dihidrohaluro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina para neutralizar la solución y, de este modo, preparar (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, y el aislar un sólido del compuesto depositado en un disolvente malo en el que apenas se disuelve el compuesto.

15 (20) Procedimiento para la preparación de cristal de monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según cualquiera de los puntos (4) y (10) a (13), que comprende las etapas de adición de 0,5 a 2 equivalentes de ácido clorhídrico a una solución, en la que (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina está disuelta, y el aislar un cristal depositado.

20 (21) Procedimiento para la preparación del cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según uno cualquiera de los puntos (5) y (14) a (17), que comprende las etapas de adición de 0,5 a 2 equivalentes de ácido bromhídrico a una solución, en la que (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina está disuelta, y el aislar un cristal depositado.

25 (22) Composición farmacéutica que comprende monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina o monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina como un ingrediente activo.

(23) Composición farmacéutica que comprende el cristal según cualquiera de los puntos (4) y (10) a (13) como ingrediente activo.

30 (24) Composición farmacéutica que comprende el cristal según cualquiera de los puntos (5) y (14) a (17) como ingrediente activo.

(25) Composición que comprende monohidrocloreto, en la que la proporción de masa del monohidrocloreto es de aproximadamente un 20% o más, sobre la base de la masa total de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, sales de la misma, y solvatos de la misma, que se toma como un 100%.

35 Efecto de la invención

El monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina y el monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina que se da a conocer en la presente invención tienen un rasgo característico, que son más estables y menos higroscópicos, en comparación con el dihidrocloreto preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 19-3 de la Publicación Internacional WO2007/026664. Por lo tanto, mediante la utilización de estas sustancias como ingredientes activos de medicamentos, se pueden proporcionar medicamentos en los que se suprime la reducción del contenido de ingrediente activo durante el almacenamiento o distribución, y se pueden suministrar de manera estable medicamentos en los que la eficacia y la seguridad se pueden asegurar durante un largo período de tiempo.

45 Breve descripción de las figuras

[Figura 1] Figura que representa el espectro de calorimetría diferencial de barrido del Compuesto 1, obtenido mediante un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1

50 [Figura 2] Figura que representa el espectro de calorimetría diferencial de barrido del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3

[Figura 3] Figura que representa el espectro de calorimetría diferencial de barrido del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4

[Figura 4] Figura que representa el espectro de difracción de rayos-X en polvo del Compuesto 1 obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1

55 [Figura 5] Figura que representa el espectro de difracción de rayos-X en polvo del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3

[Figura 6] Figura que representa el espectro de difracción de rayos-X en polvo del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4

60 [Figura 7] Figura que representa el espectro de difracción de rayos-X en polvo del dihidrocloreto

[Figura 8] Figura que representa el espectro de absorción infrarrojo del Compuesto 1 obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1

[Figura 9] Figura que representa el espectro de absorción infrarrojo del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3

65 [Figura 10] Figura que representa el espectro de absorción infrarrojo del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4

[Figura 11] Figura que representa el espectro de absorción infrarrojo del dihidrocloruro

Mejor modo de llevar a cabo la invención

5 La presente solicitud es una solicitud de patente presentada, que reivindica prioridades convencionales sobre la base de la solicitud de patente japonesa No. 2007-174323 presentada en Japón el 2 de julio de 2007 y la Solicitud de Patente Provisional No. 61/034.222 presentada en los Estados Unidos el 6 de marzo de 2008.

10 El Compuesto 1 se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar (S)-3-[N-(tert-butoxicarbonil)-N-metilamino-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)pirrolidina, que se puede obtener por el procedimiento descrito en el documento WO2007/026664, con una gran cantidad en exceso de un ácido en un disolvente para eliminar el grupo tert-butoxicarbonilo, a continuación, añadiendo una base a la solución y aislando el sólido depositado.

15 Como disolvente utilizado para la eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo son preferentes, por ejemplo, agua, alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo, acetonitrilo, diclorometano y similares, y se pueden utilizar como una mezcla, si fuera necesario. Entre ellos, son más preferentes, metanol, etanol y 2-propanol. Es particularmente preferente la utilización de una mezcla de agua y 2-propanol. La proporción de mezcla de agua y 2-propanol es, por ejemplo, aproximadamente de 1:10 a 10:1, más preferentemente de 1:1 a 10:1, particularmente preferentemente de 2:1 a 6:1.

20 El tipo de ácido utilizado para la eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo no está particularmente limitado, y se pueden utilizar ácidos minerales, ácidos orgánicos y similares, habitualmente usados. Por ejemplo, son preferentes, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido trifluoroacético, son más preferentes el ácido clorhídrico y el ácido trifluoroacético, y es particularmente preferente el ácido clorhídrico.

25 La cantidad de ácido utilizada para la eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo no está particularmente limitada, y el ácido puede añadirse hasta tal punto, que la reacción de separación avance de forma suficiente. La cantidad puede ser, por ejemplo, de 2 equivalentes o más, más preferentemente de 2,0 a 10,0 equivalentes, particularmente preferente de 2,0 a 5,0 equivalentes, sobre la base del Compuesto 1.

30 Como temperatura de reacción, se puede elegir una temperatura adecuada, por ejemplo, de 10°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y un ejemplo preferente es una temperatura de 30 a 70°C. El tiempo de reacción, por ejemplo, por lo general es aproximadamente de 0,1 a 24 horas, más preferentemente de 0,5 a 10 horas, particularmente preferentemente de 1 a 5 horas. El progreso de la reacción puede controlarse mediante cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) o similares, y, normalmente, se puede preparar una solución ácida del Compuesto 1 finalizando adecuadamente la reacción cuando el rendimiento del Compuesto 1 alcanza el máximo.

35 Aunque el tipo de base añadida a la solución ácida del Compuesto 1 para depositar el Compuesto 1 producido no está particularmente limitado, por ejemplo, es preferente una base inorgánica. Ejemplos de base inorgánica incluyen, por ejemplo, bases de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, metóxido de sodio y t-butoxido de potasio y similares, son más preferentes hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, y es particularmente preferente el hidróxido sódico. Estas bases, de por sí, pueden ser utilizadas en forma sólida, o también pueden ser utilizadas disolviéndolas previamente en agua o en un alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol. Mediante la preparación de una solución acuosa que contiene una base de una concentración conocida de antemano y utilizar la solución, se goza de la ventaja que la cantidad de base a añadir puede ser ajustada fácilmente.

40 Como disolvente de cristalización utilizado para depositar el Compuesto 1, por ejemplo, son preferentes agua, alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol, éteres tal como tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo, acetonitrilo, diclorometano y similares, y, si es necesario, se puede utilizar una mezcla de estos disolventes. Entre ellos, son más preferentes agua, metanol, etanol y 2-propanol. Además, es particularmente preferente la utilización de una mezcla de agua y 2-propanol. Un ejemplo de una proporción de agua y 2-propanol incluye, por ejemplo, aproximadamente de 1:10 a 10:1. Es más preferente una proporción de 1:1 a 10:1 y es particularmente preferente de 2:1 a 6:1. Cuando se utiliza un disolvente distinto del disolvente de reacción utilizado para la eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo como disolvente para la cristalización, el disolvente puede ser sustituido por concentración o similares.

45 50 55 60 Aunque la cantidad a añadir de la base no está particularmente limitada y la base se puede añadir en una cantidad que proporcione un buen rendimiento del Compuesto 1 en forma de sólido. En general, un ejemplo incluye alrededor de 1 equivalente o más sobre la base de 1 equivalente del ácido añadido. También es posible seleccionar la cantidad de la base a añadir en función del pH de la solución. Generalmente, es preferente ajustar el pH de la solución para que sea 7 o superior, y un ejemplo más preferente incluye un pH de 8 a 12.

65

La temperatura de la solución en el momento de la adición de la base no está particularmente limitada, siempre que la temperatura sea una temperatura adecuada desde 0°C hasta el punto de ebullición de la solución. Es más preferente una temperatura en el intervalo de 10 a 40°C.

5 Aunque la concentración de deposición del Compuesto 1 después de la adición de la base puede variar según el tipo de un disolvente utilizado, o en función de la proporción de mezcla de disolventes en el caso de una mezcla de disolventes, el límite inferior incluye, por ejemplo, generalmente un 1 % en peso o superior, preferentemente un 5 % en peso o superior. Como límite superior, es preferente un 30 % en peso o inferior, y el ejemplo más preferente incluye un 15 % en peso o inferior. Por ejemplo, cuando se utiliza como disolvente una mezcla de disolventes de agua y 2-propanol, es preferente que la proporción de los mismos sea de 4:1 a 6:1 y la concentración de deposición sea de un 5 % en peso a un 10 % en peso, y un ejemplo más preferente incluye aproximadamente un 8 % en peso.

10 Para la deposición del sólido del Compuesto 1, otra forma de realización preferente incluye la adición de una pequeña cantidad de Compuesto 1 en forma de cristales semilla a la solución después de la adición de la base.

15 Entre los ejemplos del procedimiento para el aislamiento del Compuesto 1 depositado se incluyen procedimientos conocidos tales como filtración y decantación. Normalmente, es preferente llevar a cabo el aislamiento mediante filtración. Aunque el aislamiento del Compuesto 1 por filtración también se puede realizar inmediatamente después de la adición de la base, el aislamiento se realiza preferentemente después que la deposición del sólido alcance un estado estacionario. Por ejemplo, el aislamiento se realiza preferentemente 1 hora después de la adición de la base, más preferentemente se realiza 3 horas después de la adición de la base.

20 En el momento de aislar el Compuesto 1 depositado, también es posible enfriar la solución después de la adición de la base y, a continuación realizar el aislamiento. Ejemplos de procedimientos de refrigeración incluyen un procedimiento para enfriar rápidamente, un procedimiento de enfriamiento paso a paso, un procedimiento de enfriamiento gradual durante un período de tiempo, un procedimiento de colocación de la solución para su enfriamiento y similares, y, son más preferentes, el procedimiento de enfriamiento paso a paso, el procedimiento de enfriamiento gradual durante un período de tiempo, y el procedimiento de colocación de la solución para su enfriamiento. Generalmente, la temperatura de enfriamiento es preferentemente de 0 a 20°C, y más preferentemente de 0 a 10°C.

25 El Compuesto 1 aislado se puede secar por un procedimiento de secado realizado de forma ordinaria, por ejemplo, secado bajo presión reducida, secado por calentamiento bajo presión reducida, secado por calentamiento con ventilación, secado al aire y similares. Son particularmente preferentes, el secado por calentamiento a presión reducida y el secado por calentamiento con ventilación. Cuando se utiliza el calentamiento para el secado, generalmente se elige una temperatura que es la temperatura ambiente o superior. Es más preferente una temperatura desde 40 a 60°C. En cuanto al período de tiempo para el secado, el secado se puede llevar a cabo hasta que el nivel residual del disolvente sea el adecuado. Por ejemplo, es preferente, 10 horas o más.

35 Entre los procedimientos de preparación descritos anteriormente, una realización preferente incluye el siguiente procedimiento.

40 La solución ácida del Compuesto 1 se prepara por adición de (S)-3-[N-(tert-butoxicarbonil)-N-metilamino]-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)pirrolidina y ácido clorhídrico, en una cantidad de 3,0 equivalentes sobre la base del compuesto, a una mezcla de disolventes de agua y 2-propanol en una proporción de mezcla de 2:1 a 6:1 y llevar a cabo la reacción a una temperatura de 50 a 65°C durante 1 a 3 horas con agitación. La solución ácida se mezcla con hidróxido de sodio a una temperatura de 20 a 35°C con agitación, para ajustar el pH de 8 a 10, a continuación, la solución se agita adicionalmente de 1 a 20 horas, y se aísla el sólido depositado. Los cristales del Compuesto 1 se obtienen mediante el secado del sólido aislado a presión reducida a 50°C durante 10 horas o más.

45 El Compuesto 1 también se puede aislar mediante la disociación del ácido clorhídrico añadido del dihidrocloruro obtenido, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19-3 del documento WO2007/026664, por medio de la reacción con una base en un disolvente apropiado para preparar una solución que contiene el Compuesto 1, a continuación, se elimina el disolvente por concentración, y se añade un disolvente malo, en el que apenas se disuelve residualmente el Compuesto 1 para depositar el Compuesto 1.

50 Como disolvente de reacción utilizado para la disociación del ácido clorhídrico del dihidrocloruro, son preferentes, por ejemplo, agua, alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo, acetonitrilo, diclorometano y similares, y se puede utilizar una mezcla de estos disolventes si es necesario. Entre ellos, son más preferentes, agua, metanol, etanol y 2-propanol, y es particularmente preferente el agua.

55 Como base añadida con el fin de disociar el ácido clorhídrico del dihidrocloruro, se puede utilizar la base añadida a la solución ácida del Compuesto 1. Generalmente, la cantidad de base a añadir es preferentemente de 1,6 equivalentes o más, más preferentemente de 2 a 4 equivalentes, sobre la base de 1 equivalente de dihidrocloruro. La temperatura de la solución en el momento de la adición de la base no está particularmente limitada, siempre que

la temperatura sea una temperatura adecuada desde 0°C hasta el punto de ebullición de la solución. Es más preferente un intervalo de 5 a 25°C. En cuanto al procedimiento de adición de la base, por lo general, la base se puede añadir en una porción con agitación de la solución. La base se puede añadir varias veces como porciones divididas o se añade de forma continua durante un período de tiempo por un procedimiento tal como gota a gota o similares.

Para la eliminación del disolvente por concentración, también es posible llevar a cabo antes la sustitución con un disolvente que tiene un punto de ebullición más bajo por ejemplo por extracción y a continuación realizar la concentración. Un ejemplo preferente, por ejemplo, incluye un procedimiento de extracción del Compuesto 1 con un disolvente orgánico, tal como el diclorometano, de la solución acuosa que contiene el Compuesto 1 preparado por el procedimiento mencionado anteriormente, y el diclorometano se evapora bajo presión reducida.

Ejemplos del disolvente malo (es decir, un disolvente en el que apenas se disuelve el Compuesto 1) añadido para depositar el Compuesto 1 desde el residuo incluyen agua, acetato de etilo, n-hexano, n-heptano, éter diisopropílico y similares, y son más preferentes el acetato de etilo y el n-hexano. Si es necesario, estos disolventes también se pueden utilizar en forma de mezcla.

El Compuesto 1 depositado puede ser aislado por el procedimiento mencionado anteriormente, y se puede secar si es necesario.

La estructura del Compuesto 1 se puede confirmar sobre la base de la correlación de ^1H - ^1H , la correlación ^{13}C - ^{13}C , la correlación ^1H - ^{13}C y similares, en un espectro de resonancia magnética nuclear y/o en un análisis del espectro de masas. Por ejemplo, la estructura se puede confirmar sobre la base de la correlación ^1H - ^1H en un espectro de resonancia magnética nuclear, y el valor (m/Z) del compuesto protonado (326) en un espectro de masas.

El monohidrocloreto se puede preparar mediante la adición de ácido clorhídrico a una solución en la que está disuelto el Compuesto 1, y aislar los cristales depositados. El Compuesto 1 puede estar en forma de cristal o en forma amorfa, o una mezcla de los mismos. Como disolvente para disolver el Compuesto 1, son preferentes, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo, acetona, acetonitrilo y similares, y estos disolventes, si es necesario, se pueden utilizar como una mezcla. Entre ellos, son más preferentes, metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y son particularmente preferentes, el etanol y el 2-propanol. Estos disolventes pueden contener agua en una proporción aproximadamente de un 30% o menos en términos de proporción en volumen.

La cantidad de disolvente añadido para disolver el Compuesto 1 mediante la utilización de los disolventes mencionados anteriormente puede variar en función del tipo de disolvente utilizado, y la proporción de mezcla, en caso de una mezcla de disolventes. Es preferente una cantidad en la que el Compuesto 1 se disuelva a una temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente utilizado, y aún más desde el punto de vista del rendimiento de cristales obtenidos, es particularmente preferente, la utilización de una cantidad en la que el Compuesto 1 se disuelva y se obtenga una concentración de saturación a una temperatura cercana al punto de ebullición del disolvente. Más concretamente, cuando se utiliza 2-propanol como disolvente, es preferente, por ejemplo, un procedimiento de adición de 100 a 200 ml de 2-propanol a 10 g del Compuesto 1 y calentar la mezcla a 60°C o más, y cuando se utiliza etanol, un ejemplo preferente incluye un procedimiento de adición de 70 a 150 ml de etanol a 10 g de Compuesto 1 y calentar la mezcla a 60°C o más. Cuando existen sólidos insolubles, es preferente retirar los sólidos insolubles de la solución mediante una operación tal como filtración o similares.

En cuanto a la cantidad de ácido clorhídrico añadido a la solución mencionada anteriormente para depositar los cristales del monohidrocloreto, generalmente, es preferente un intervalo de 0,5 a 2 equivalentes sobre la base del Compuesto 1. Es más preferente un intervalo de 0,8 a 1,5 equivalentes, es particularmente preferente de 0,9 a 1,2 equivalentes. Un ejemplo más particularmente preferente incluye de 0,95 a 1,05 equivalentes. Cuando se selecciona un disolvente en el que el monohidrocloreto es preferentemente depositado, también se puede añadir 2 equivalentes o más de ácido clorhídrico. Por ejemplo, cuando se selecciona etanol o 2-propanol como disolvente, un ejemplo preferente incluye un intervalo de 0,5 a 10 equivalentes como cantidad de ácido clorhídrico, y un ejemplo más preferente incluye un intervalo de 0,5 a 5 equivalentes. El ácido clorhídrico a añadir puede ser utilizado después de su disolución en agua o en los disolventes mencionados anteriormente. La utilización de una solución acuosa de ácido clorhídrico preparada de antemano a una concentración dada es preferente desde el punto de vista de la conveniencia de controlar la cantidad a añadir.

A pesar de que la temperatura en el momento de la adición del ácido clorhídrico no está particularmente limitada, siempre que la temperatura sea una temperatura adecuada desde 0°C hasta el punto de ebullición de la solución, es preferente una temperatura en la que se obtenga una concentración saturada del Compuesto 1 o superior. Específicamente, cuando se disuelven 10 g del compuesto en 100 a 200 ml de 2-propanol, por ejemplo, es preferente añadir ácido clorhídrico acuoso 5 N de 40 a 60°C.

El procedimiento para la adición del ácido clorhídrico no está particularmente limitado. Generalmente, el ácido se puede añadir como una porción con agitación de la solución, o el ácido se puede añadir varias veces como

porciones divididas, o añadirse continuamente durante un periodo de tiempo por un procedimiento tal como gota a gota o similares.

5 Para la deposición de los cristales, las realizaciones preferentes incluyen un procedimiento de adición de una pequeña cantidad de cristales del monohidrócloruro en forma de cristales semilla a la solución, después de la adición del ácido clorhídrico, y un procedimiento de enfriamiento de la solución después de la adición del ácido clorhídrico. Ejemplos de procedimientos para el enfriamiento incluyen un procedimiento de enfriamiento de forma rápida, un procedimiento de enfriamiento paso a paso, un procedimiento de enfriamiento de forma gradual durante un período de tiempo, un procedimiento de colocación de la solución para su enfriamiento y similares. Los ejemplos más preferentes incluyen el procedimiento de enfriamiento paso a paso, el procedimiento de enfriamiento de forma gradual durante un período de tiempo, y el procedimiento de colocación de la solución para su enfriamiento.

15 La concentración final del monohidrócloruro en el momento de la deposición de los cristales, después de la adición del ácido clorhídrico, puede variar dependiendo del tipo de disolvente utilizado, y de la proporción de mezcla en el caso de una mezcla de disolventes. Un ejemplo del límite inferior generalmente incluye un 0,5 % en peso o superior, un ejemplo más preferente incluye un 1 % en peso o superior. Un ejemplo preferente del límite superior incluye un 20 % en peso o inferior, y el ejemplo más preferente incluye un 10 % en peso o inferior. Específicamente, por ejemplo, cuando se utiliza una mezcla de disolventes de agua y 2-propanol (proporción de mezcla de 1:9 a 0,5:9,5) como disolvente para la deposición, es preferente una concentración final de 2,5 a 10 % en peso, y el ejemplo más preferente incluye de 5 a 7,5 % en peso.

25 Ejemplos del procedimiento para el aislamiento de cristales depositados incluyen procedimientos conocidos tales como la filtración y la decantación. En general, es preferente el aislamiento por filtración. Aunque el aislamiento de los cristales se puede llevar a cabo inmediatamente después de la adición del ácido clorhídrico, el aislamiento se realiza, preferentemente, después de que la deposición de cristales alcance un estado estacionario. Por ejemplo, el aislamiento se realiza preferentemente 1 hora después de la adición, y más preferentemente se realiza 3 horas después de la adición.

30 Para la recogida de los cristales depositados es preferente, la recogida de los cristales después del enfriamiento de la solución en la que la deposición de cristales alcanza un estado estacionario, desde el punto de vista del rendimiento de los cristales a obtener y similares. Ejemplos del procedimiento de enfriamiento incluyen un procedimiento de enfriamiento de forma rápida, un procedimiento de enfriamiento paso a paso, un procedimiento de enfriamiento de forma gradual durante un período de tiempo, un procedimiento de colocación de la solución para su enfriamiento y similares. Son más preferentes el procedimiento de enfriamiento paso a paso, el procedimiento de enfriamiento de forma gradual durante un período de tiempo, y el procedimiento de colocación de la solución para su enfriamiento. Como temperatura de enfriamiento, en general, es preferente una temperatura de 0 a 20°C, y, es más preferente de 0 a 10°C.

40 Después de que los cristales se aíslan por filtración, los cristales se pueden lavar con el disolvente utilizado para disolver el Compuesto 1, por ejemplo, etanol, 2-propanol o una mezcla de disolventes con agua de ellos, lo cual es un funcionamiento eficaz para la eliminación de impurezas. Ejemplos del procedimiento de lavado incluyen un procedimiento de aclarado de los cristales sobre un filtro con un disolvente, y un procedimiento que consiste en añadir los cristales en un disolvente para formar una suspensión, agitar suficientemente la suspensión y, a continuación, recuperar los cristales de nuevo por filtración. Además, también es eficaz llevar a cabo los dos tipos de operaciones de lavado mencionados anteriormente.

50 Los cristales recogidos se pueden secar por un procedimiento de secado utilizado normalmente, por ejemplo, secado bajo presión reducida, secado por calentamiento bajo presión reducida, secado por calentamiento con ventilación, secado al aire y similares.

55 Entre los procedimientos de preparación mencionados anteriormente, un ejemplo preferente incluye el procedimiento de calentamiento de la suspensión del Compuesto 1 en 2-propanol de 50 a 60°C para disolver el Compuesto 1, la adición gota a gota de 1 equivalente de ácido clorhídrico en base al Compuesto 1 de la solución de 20 a 60°C con agitación, y agitar adicionalmente durante de 1 a 20 horas para obtener cristales.

60 El monohidrobromuro se puede preparar mediante la adición de ácido bromhídrico a una solución en la que está disuelto el Compuesto 1, y aislar los cristales depositados. Este procedimiento se puede realizar de la misma manera que el procedimiento mencionado anteriormente para la preparación del monohidrócloruro mediante la utilización de ácido bromhídrico en lugar de ácido clorhídrico.

65 Para evaluar el tipo de ácido que forma una sal con el Compuesto 1 y la cantidad de ácido añadida, se aplica cromatografía de intercambio iónico para calcular la cantidad de ácido añadida por cantidad del Compuesto 1. Por ejemplo, el procedimiento comprende el cálculo de la cantidad de ácido añadido al Compuesto 1 mediante la disociación del ácido añadido por intercambio iónico utilizando una columna de intercambio iónico, por ejemplo, tal como DIONEX IonPacAS14 con un diámetro interno de 4 mm y una longitud de 25 cm, y comparar el área de los

picos con el de las soluciones estándar con concentraciones conocidas de iones mediante la utilización de un detector de conductividad eléctrica para cuantificar el ácido.

5 Además, el tipo del ácido que forma la sal con el Compuesto 1 y la cantidad ácido añadida también pueden ser evaluados por otros medios, tal como la cuantificación de cantidades de los elementos por análisis elemental. Además, si la sustancia se compone de una sola clase de cristal, el tipo de ácido que forma la sal con el Compuesto 1 y la cantidad de ácido añadida también pueden ser evaluados mediante análisis de estructura por rayos-X.

10 Es ampliamente conocido por un experto en la materia que la cantidad de ácido añadida, medida por cromatografía iónica, puede incluir algunos errores de medición debido a diversos tipos de factores. En cuanto a la cantidad de ácido añadida por Compuesto 1, generalmente, es aceptable un error de medición de $\pm 0,2$, y para una medición más preferente es aceptable un error de medición de $\pm 0,1$.

15 Como prueba de confirmación del monohidrócloruro o el monohidrobromuro (en adelante estas sustancias también son mencionadas como "sustancia en forma de una sal"), también puede utilizarse la difracción de rayos X en polvo. Además, se puede medir el espectro de absorción en el infrarrojo. Más específicamente, un ejemplo del procedimiento incluye el procedimiento para medir el espectro de absorción en el infrarrojo mediante la utilización de polvo. Por ejemplo, se puede seleccionar el procedimiento de la tableta bromuro de potasio descrito en la Farmacopea Japonesa, Métodos Generales de Ensayo, "Espectroscopía de Absorción en el Infrarrojo".

20 Para la evaluación de la pureza del Compuesto 1 o la sustancia en forma de una sal, es conveniente el procedimiento de porcentaje de área basado en HPLC. Para la evaluación del contenido de agua del Compuesto 1 o la sustancia en forma de una sal se pueden utilizar, el procedimiento de valoración volumétrica, el procedimiento de valoración coulométrica descrito en la Farmacopea Japonesa, Métodos Generales de Ensayo, "Determinación de Agua", la pérdida en la prueba de secado y similares. Cuando el peso de la muestra es pequeño, se puede seleccionar preferentemente el procedimiento de valoración coulométrica.

25 Cuando es necesario medir la cantidad contenida en una preparación farmacéutica de Compuesto 1 o de la sustancia en forma de una sal, es generalmente conveniente y preferente la utilización de HPLC. Por ejemplo, se puede preparar una curva de calibración mediante HPLC utilizando muestras estándar del Compuesto 1 con purezas químicas conocidas, y la cantidad del Compuesto 1 presente en una muestra puede ser determinada en base a la curva de calibración.

30 Ejemplos del sistema óptico utilizado para la espectrometría de difracción de rayos X en polvo incluyen un sistema óptico común de tipo concentrador de luz y un sistema óptico de tipo haz paralelo. Aunque el sistema óptico a utilizar no está particularmente limitado, cuando se desea asegurar la resolución y la intensidad, la medición se realiza preferentemente mediante la utilización de un sistema óptico de tipo concentrador de luz. Además, cuando se desea suprimir la orientación, que es un fenómeno en el que las moléculas se disponen a lo largo de una dirección determinada en función de las formas de los cristales (forma de aguja, forma tabular y similares), la medición se realiza preferentemente mediante la utilización de un sistema óptico de tipo haz paralelo. Ejemplos de aparatos de medición del sistema óptico de tipo concentrador de luz incluyen XRD-6000 (Shimadzu), MultiFlex (Rigaku International) y similares. Ejemplos de aparatos de medición del sistema óptico de tipo haz paralelo incluyen XRD-7700 (Shimadzu), RINT2200 Ultima +/PC (Rigaku International) y similares.

35 40 45 Es bien conocido por un experto en la materia que los valores 2θ en un espectro de difracción de rayos X en polvo pueden incluir algunos errores de medición debido a diversos tipos de factores. Un error de medición aceptable es por lo general, aproximadamente de $\pm 0,3^\circ$, típicamente aproximadamente de $\pm 0,2^\circ$, o, para una medición más preferente, aproximadamente de $\pm 0,1^\circ$. Por lo tanto, un experto en la materia entenderá que los valores indicados en la memoria de la patente con el término "aproximadamente" para valores 2θ pueden incluir un error de medición aceptable.

50 Aunque es bien conocido por un experto en la materia que un valor medido obtenido mediante calorimetría diferencial de barrido es un valor numérico característico de los cristales como objeto de medición, también es conocido por un experto en la materia que, además de los errores de medición, el punto de fusión en algunas 55 ocasiones puede cambiar en una medición práctica debido a diversas causas, tales como la contaminación con una cantidad considerable de impurezas. Por lo tanto, los expertos en la materia pueden entender que los picos de temperatura mencionados en la memoria de la patente, medidos de forma práctica por calorimetría diferencial de barrido, en ocasiones pueden cambiar, y que el grado del cambio puede ser, por ejemplo, aproximadamente de $\pm 5^\circ\text{C}$, típicamente aproximadamente de $\pm 3^\circ\text{C}$, o en mediciones preferentes, aproximadamente de $\pm 2^\circ\text{C}$. Ejemplos de 60 aparatos de medición utilizados para la calorimetría diferencial de barrido incluyen PYRIS Diamond DSC (Perkin-Elmer), DSC 3200 (Bruker AXS) y similares.

65 Algún error de medición también se acepta para el número de onda en el espectro de absorción infrarrojo, y los expertos en la materia entenderán fácilmente que es aceptable que los valores descritos en la memoria de la patente puedan incluir tales errores de medición. Por ejemplo, de acuerdo con la cuarta edición de la Farmacopea Europea,

en comparación con un espectro de referencia en un ensayo de confirmación basado en espectros de absorción en el infrarrojo, la coincidencia de la escala del número de onda, con una diferencia de $\pm 0,5\%$ o menos es aceptable. Aunque no se pretende estar unidos al criterio mencionado en la descripción, por ejemplo, como un ejemplo de criterio, es aceptable para la escala del número de onda, un error de medición aproximadamente de $\pm 0,8\%$, preferentemente aproximadamente de $\pm 0,5\%$, particularmente preferentemente aproximadamente de $\pm 0,2\%$.

La estabilidad térmica del Compuesto 1 o de la sustancia en forma de una sal se puede evaluar, por ejemplo, sellando la muestra en un vial de vidrio o similar, almacenando el vial en condiciones severas de temperatura, tales como de 40 a 80°C, en un lugar oscuro durante un período de tiempo determinado, y, a continuación, observando o midiendo la apariencia, pureza, contenido de agua y similares del Compuesto 1 o de la sustancia en forma de una sal. El cambio de pureza antes y después del almacenamiento sirve especialmente como un índice importante de la estabilidad térmica. Por ejemplo, la evaluación se realiza preferentemente en unas condiciones de almacenamiento de 60°C.

La higroscopicidad del Compuesto 1 o de la sustancia en forma de una sal se puede evaluar añadiendo la muestra a un recipiente de vidrio, almacenando el recipiente en un lugar oscuro durante un período dado de tiempo en un estado abierto a una temperatura de 25 a 40°C bajo unas condiciones de humidificación de aproximadamente 75 a 94% de humedad relativa, y observando o midiendo la apariencia, pureza, contenido de agua y similares del Compuesto 1 o de la sustancia en forma de una sal. El incremento del contenido de agua antes y después del almacenamiento sirve especialmente como un índice higroscópico importante. Por ejemplo, la evaluación se realiza preferentemente después de unas condiciones de almacenamiento de 25°C y 84% de humedad relativa.

Si una composición que contiene el monohidrócloruro satisface las condiciones: 1) la proporción del monohidrócloruro es mayor de un 0%, y 2) se observa cualquier efecto del monohidrócloruro cuando se compara con una composición que es equivalente, a excepción del contenido del monohidrócloruro que es 0%, se debe entender que cualquiera de dichas composiciones está comprendida en el alcance de la presente invención. Además, una composición en la que se detecta incluso una cantidad traza del monohidrócloruro, cae dentro del alcance de la presente invención.

En una composición que contiene el monohidrócloruro, cuando se refiere a (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, una sal de la misma y un solvato de la misma y la masa total de los mismos se considera el 100%, generalmente es preferente una proporción de masa del monohidrócloruro de aproximadamente un 90% o más, más preferentemente aproximadamente del 100%.

Desde el punto de vista del control de la higroscopicidad de una composición que también contiene el dihidrócloruro, cuando, como mínimo, comprende el 20% de monohidrócloruro, se puede observar el efecto de control de la higroscopicidad. Por lo tanto, se ejemplifica como una forma de realización preferente la proporción, como mínimo, de un 20% o más.

Además, desde el punto de vista de la supresión de la coloración de la composición que también comprende dihidrócloruro, el monohidrócloruro está contenido preferentemente en una cantidad de aproximadamente un 60% o más, y, se ejemplifica como una realización más preferente, el contenido de aproximadamente un 80% o más.

Lo mismo se aplicará a una composición que contenga el monohidrobromuro. **Ejemplos**

La presente invención se explicará más específicamente con referencia a ejemplos.

[Ejemplo 1] (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina

Se suspendió (S)-3-[N-(tert-butoxicarbonil)-N-metilamino]-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)pirrolidina (370 g) obtenida por el procedimiento descrito en el documento WO2007/026664 en una solución mezcla de 2-propanol (740 ml) y agua (1261 ml). A esta suspensión se añadió ácido clorhídrico (35%, densidad específica: 1,18, 271 g, Kanamori Industry) a 23°C con agitación, y la mezcla se calentó a 59,5°C para que reaccionara durante 2 horas con agitación. Después de completarse la reacción, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre 26 y 28°C, se ajustó a pH 8,47 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso (1350 ml) 2 mol/l gota a gota con agitación, y después se mezcló con (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (1,42 g), utilizada como cristales semilla, a 26,0°C. Además, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 18,0°C durante 20 horas y 40 minutos con agitación. Después de la pausa para el enfriamiento, la mezcla de reacción tenía un pH de 8,18. La mezcla se ajustó a un pH de 9,67 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso (150 ml) 2 mol/l. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a 1,0°C durante 4 horas y 22 minutos, y el sólido depositado se recogió mediante filtración por succión utilizando un embudo Buchner (diámetro interior: 240 mm, papel de filtro: No. 131). El sólido marrón pálido y húmedo obtenido se secó bajo condiciones de presión reducida a 50°C durante 18 horas, para obtener cristales ligeramente marrones del compuesto del título (259,3 g).

[Ejemplo 2] (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina

El dihidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (1,50 g) obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO2007/026664 se disolvió en agua (32 ml). Esta solución se agitó vigorosamente, y se le añadió lentamente gota a gota hidróxido de sodio acuoso 2N (4,13 ml, Wako Pure Chemical Industries) bajo condiciones de enfriamiento con hielo. La suspensión resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora, y se mezcló con diclorometano (30 ml), y se separó la capa orgánica. Se realizó una extracción de la capa acuosa con diclorometano (30 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo condiciones de presión reducida, y se añadieron acetato de etilo (10 ml) y n-hexano (20 ml) al residuo. El sólido depositado se recogió por filtración y se secó por calentamiento a 50°C durante 20 horas bajo condiciones de presión reducida para obtener el compuesto del título (1,07 g).

[Ejemplo 3] Monohidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina

La (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (150 g) obtenida en el ejemplo 1 se suspendió en 2-propanol (2400 ml), y la suspensión se calentó a 61,5°C para disolver el compuesto. Esta solución se filtró utilizando un filtro de membrana (diámetro interno: 90 mm, ADVANTEC PTFE, 0,2 µm), y al filtrado se añadió gota a gota 300 ml de una solución de mezcla de ácido clorhídrico (35%, densidad específica: 1,18, 48,0 g, Kanamori Industry) y agua purificada (261,4 ml, Fukuju Pharmaceuticals), manteniendo el filtrado a 55°C. La mezcla se agitó a 55°C durante 44 minutos, a continuación, se enfrió a 2,0°C durante 2 horas y 11 minutos, y se agitó adicionalmente durante 1 hora y 28 minutos, y, a continuación, los cristales depositados se separaron por filtración por succión utilizando un embudo Buchner (diámetro interior: 150 mm, papel de filtro: No. 5C). Los cristales de color marrón pálido y húmedos obtenidos se secaron bajo condiciones de presión reducida a 50°C durante 14 horas y 35 minutos, para obtener el compuesto del título (152 g).

[Ejemplo 4] Monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina

La (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (100 mg) obtenida en el ejemplo 1 se disolvió en etanol (2,5 ml), y se mezcló con ácido bromhídrico al 48% (33,2 µL, Wako Pure Chemical Industries), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se añadió adicionalmente etanol (4 ml), y el sólido depositado se recogió por filtración y se secó por calentamiento a 60°C durante 24 horas bajo condiciones de presión reducida para obtener el compuesto del título (93,5 mg).

[Ejemplo de prueba 1] Espectro de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN)

Se tomó la cantidad de 0,02 g del compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, y se disolvió en 0,6 ml de dimetil sulfóxido-d₆ (disolvente deuterado) que contiene 0,05% de tetrametilsilano como sustancia de referencia interna, y el espectro de resonancia magnética nuclear se midió bajo las siguientes condiciones. La sustancia dio picos en δ (ppm): 1,95 (1H, m), 2,13-2,19 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,31-3,33 (2H, m), 3,49-3,53 (3H, m), 7,84-7,88 (1H, dd), 8,48-8,50 (1H, d), 8,63-8,65 (1H, d), 8,76 (1H, s), 9,41 (1H, s), y la correlación ¹H-¹H de estos picos confirmó la estructura del Compuesto 1.

Se tomó una cantidad de 0,02 g del compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3, y se disolvió en 0,6 ml de agua pesada (disolvente deuterado) que contiene 0,05% de 3-trimetilsililpropionato-d₄ de sodio como sustancia de referencia interna, y el espectro de resonancia magnética nuclear se midió bajo las siguientes condiciones. La sustancia dio picos en δ (ppm): 2,40-2,45 (1H, m), 2,70-2,75 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,65-3,71 (1H, m), 3,78-3,85 (2H, m), 3,96-4,01 (1H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 4,33 (3H, s), 7,62-7,66 (1H, dd), 8,05-8,09 (2H, dd), 8,40 (1H, s), 8,83 (1H, s), y la correlación ¹H-¹H de estos picos confirmó la estructura del monohidrocloruro.

Condiciones:

Aparato de resonancia magnética nuclear: JNM LA400 (JEOL)

Frecuencia de oscilación: 400 MHz

Núcleo: ¹H

[Ejemplo de prueba 2] Espectro de masas

El espectro de masas del compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 se midió bajo las siguientes condiciones, y se detectó una molécula protonada a (m/z)=326, dicho resultado confirmó la estructura del Compuesto 1.

El espectro de masas del compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3 se midió bajo las siguientes condiciones, y se detectó una molécula protonada a (m/z)=326, dicho resultado confirmó la estructura del monohidrocloruro.

Condiciones:

Espectrómetro de masas: JMS-SX102 (JEOL)

Procedimiento de ionización: FAB

5 Ión Detectado: Cation

Disolvente de la disolución: Dimetil sulfóxido

Matriz: m-nitrobencil alcohol

[Ejemplo de prueba 3] Calorimetría diferencial de barrido

10 La calorimetría diferencial de barrido del compuesto obtenido por un procedimiento similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se realizó bajo las siguientes condiciones, y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 1, en el que se observó un pico de absorción térmica, considerado como el pico de fusión, a 107°C.

15 Condiciones:

Calorímetro: PYRIS Diamond DSC

Condiciones de aumento de la temperatura: Aumento de 50°C a 250°C a una velocidad de 10°C/minuto

20 La calorimetría diferencial de barrido del compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3 se realizó bajo las siguientes condiciones, y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 2, en el que se observó un pico de absorción térmica, considerado como el pico de resolución, a 290°C.

Condiciones:

25

Calorímetro: PYRIS Diamond DSC

Condiciones de aumento de la temperatura: Aumento de 50 °C a 350°C a una velocidad de 10°C/minuto

30 La calorimetría diferencial de barrido del compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 4 se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones, y se obtuvo el espectro mostrado en la figura. 3, en el que se observó un pico de absorción térmica, considerado como el pico de resolución, a 270°C.

Condiciones:

35

Calorímetro: PYRIS Diamond DSC

Condiciones de aumento de la temperatura: Aumento de 50°C a 350°C a una velocidad de 10°C/minuto

[Ejemplo de prueba 4] Cromatografía de intercambio iónico

40 Cuando el compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 se analizó por cromatografía de intercambio iónico en las siguientes condiciones, no se detectó ión fluoruro, ión cloruro, ión bromuro, ión nitrito, ión nitrato, ión fosfato, ión sulfato ni otros aniones, y, por lo tanto, se confirmó que el compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 era la (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (Compuesto 1).

45

50 Cuando la cantidad de sal del compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3 se confirmó por cromatografía de intercambio iónico en las siguientes condiciones, se observó 1,0 de ión cloruro por molécula de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, y, por lo tanto, se confirmó que la sustancia era una sal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (Compuesto 1) mezclada con un ácido clorhídrico (monohidrocloruro).

55 Cuando la cantidad de sal del compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 4 se confirmó por cromatografía de intercambio iónico en las siguientes condiciones, se observó 1,0 de ión bromuro por molécula de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, y, por lo tanto, se confirmó que la sustancia era una sal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina (Compuesto 1) mezclada con un ácido bromhídrico (monohidrobromuro).

Condiciones:

60

Concentración de la muestra: 100 µg / ml

Cromatógrafo iónico: DIONEX ICS-1000 (Dionex Japón)

Detector: detector de conductividad eléctrica

Columna: DIONEX IonPacAS14, diámetro interno: 4 mm, longitud: 25 cm

Columna de protección: DIONEX IonPacAG14, diámetro interno: 4 mm, longitud: 5 cm

65 Temperatura de la columna: 30 °C

Fase móvil: 1,0 mmol/l de hidrogenocarbonato de sodio acuoso que contiene 3,5 mmol/l de carbonato de sodio

Velocidad de flujo: aproximadamente 1,2 ml/minuto
 Inyección: 10 μ l
 Supresor: ASRS-ULTRA (modo reciclaje, SRS 24 mA)

5 [Ejemplo de prueba 5] Difractometría de rayos X en polvo

La difractometría de rayos X en polvo del compuesto obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 se realizó bajo las siguientes condiciones, y se obtuvo el espectro de difracción mostrado en la figura 4. En este espectro de difracción de rayos X en polvo, se observaron picos principales característicos en las posiciones en las que 2θ s son 9,1°, 13,8°, 21,0°, 21,7° y 23,6°. También se observaron picos en las posiciones de 17,4°, 20,5°, 26,3°, 28,0° y 30,2°, y uno o más de estos picos se consideran también como pico o picos característicos del Compuesto 1. Además, también se observaron picos en las posiciones de 24,1°, 25,7°, 28,7°, 32,7°, 38,3° y 42,0°, y uno o más de estos picos también pueden ser considerados como pico o picos característicos del Compuesto 1.

15 La difractometría de rayos X en polvo del monohidrócloruro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3 se realizó bajo las siguientes condiciones, y se obtuvo el espectro de difracción mostrado en la figura 5. En este espectro de difracción de rayos X en polvo, se observaron picos principales característicos en las posiciones en las que 2θ s son 13,9°, 21,5°, 21,7°, 22,4°, 22,8°, 24,5° y 35,0°. También se observaron picos en las posiciones de 14,3°, 28,2°, 29,3°, 30,8° Y 36,0°, uno o más de estos picos también se pueden considerar como pico o picos característicos del monohidrócloruro. Además, también se observaron picos en las posiciones de 8,9°, 18,4°, 36,4° y 39,1°, y uno o más de estos picos también pueden ser considerados como pico o picos característicos del monohidrócloruro.

25 La difractometría de rayos X en polvo del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 4 se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones, y se obtuvo el espectro de difracción mostrado en la figura 6. En este espectro de difracción de rayos X en polvo, se observaron picos principales característicos en las posiciones en las que 2θ s son 21,3°, 22,4°, 24,1°, 30,7° y 34,8°. También se observaron picos en las posiciones de 13,8°, 21,7°, 27,3°, 28,6° y 29,1°, y uno o más de estos picos también se pueden considerar como pico o picos característicos del monohidrobromuro. Además, también se observaron picos en las posiciones de 16,8°, 19,4°, 25,6°, 27,1° y 36,0°, y uno o más de estos picos pueden también considerarse como pico o picos característicos del monohidrobromuro.

30 El compuesto 1, el monohidrócloruro, y el monohidrobromuro fueron considerados cristales mediante inspección visual, y adicionalmente se confirmó que eran cristales por el análisis de difracción de rayos X en polvo mencionado anteriormente. También se confirmó que el Compuesto 1, el monohidrócloruro, y el monohidrobromuro mostraron espectros de difracción de rayos X en polvo diferentes del del dihidrócloruro, mostrado en la figura 7.

Condiciones de medida:

40 Difractómetro de rayos X: XRD-6000 (Shimadzu) o RINT 2200 Ultima+/PC (Rigaku International)
 Fuente de rayos-X: $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 30 mA)
 Modo de funcionamiento: Continuo
 Velocidad de escaneo: 2°/minuto
 Eje de escaneo: θ a 2θ
 Intervalo de escaneo: 5 a 60°
 Hendidura de dispersión: 1°
 Hendidura receptora de la luz: 0,30 mm

[Ejemplo de prueba 6] Espectro de absorción en el infrarrojo

50 El espectro de absorción infrarrojo del compuesto 1 obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 se midió bajo las siguientes condiciones, y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 8. En este espectro de absorción infrarrojo, se observaron absorciones características en las posiciones en las que los números de onda son 1335, 1146, 1139, 1096 y 609 cm^{-1} . También se observaron absorciones en las posiciones de 1219, 1156, 1130, 1033, 1027, 1000, 766, 742 y 584 cm^{-1} , y una o más de estas absorciones pueden ser consideradas como absorción o de absorciones características del Compuesto 1.

60 El espectro de absorción infrarrojo del monohidrócloruro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3 se midió bajo las siguientes condiciones, y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 9. En este espectro de absorción infrarrojo, se observaron absorciones características en las posiciones en las que los números de onda son 1330, 1150, 1140 y 613 cm^{-1} . También se observaron absorciones en las posiciones de 2747, 2695, 2690, 1487, 1091 y 1046 cm^{-1} , y una o más de estas absorciones pueden ser consideradas como absorción o absorciones características del monohidrócloruro.

65 El espectro de absorción infrarrojo del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 4 se midió bajo las siguientes condiciones, y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 10. En este espectro de

absorción infrarrojo, se observaron absorciones características en las posiciones en las que los números de onda son 2695, 1307, 1149, 1139 y 612 cm^{-1} . También se observaron absorciones en las posiciones de 2963, 2932, 2916, 2909, 2880, 2807, 2795, 2751, 1466, 1222, 1219, 1089 y 1044 cm^{-1} , y una o más de estas absorciones pueden ser consideradas como absorción o absorciones característica del monohidrobromuro.

5 También se confirmó que el Compuesto 1, el monohidrocloruro, y el monohidrobromuro mostraron espectros diferentes del espectro de absorción infrarrojo del dihidrocloruro mostrado en la figura 11.

Condiciones de medición:

10 Espectrofotómetro de infrarrojos: FTIR-8300 (Shimadzu)
 Procedimiento de medición: Procedimiento de la tableta de bromuro de potasio
 Control: Tableta de bromuro de potasio
 Adquisición: Automática
 15 Apertura: Automática
 Número de onda mínimo: 400 cm^{-1}
 Número de onda máximo: 4000 cm^{-1}
 Número de integración: 45 veces
 Detector: Estándar
 20 Función de apodización: Happ-Genzel
 Descomposición: 2 cm^{-1}
 Velocidad de espejo: 2,8

[Ejemplo de ensayo 7] Ensayo de pureza

25 La pureza del Compuesto 1 obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 se midió por cromatografía líquida de alto rendimiento en las siguientes condiciones. Como resultado, se observó un pico de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina desde los 12 hasta los 13 minutos, y se obtuvo una pureza del 99,9%.

30 La pureza del monohidrocloruro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3 se midió de manera similar. Como resultado, se observó un pico de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina desde los 12 hasta los 13 minutos, y se obtuvo una pureza del 99,4%.

35 La pureza del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 4 se midió de manera similar. Como resultado, se observó un pico de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina desde 12 hasta 13 minutos, y se obtuvo una pureza del 99,7%.

Condiciones de la cromatografía líquida de alta resolución:

40 Aparato de cromatografía líquida de alto rendimiento: LC-10A Series (Shimadzu) o Agilent 1100 series (Agilent Technologies)
 Concentración de la solución: 500 $\mu\text{g/ml}$
 Inyección: 10 μl
 Detector: absorciómetro de ultravioleta (longitud de onda de medición: 245 nm)
 45 Columna: XBridge Shield RP18 5 μm , diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm (Waters)
 Temperatura de la columna: temperatura constante en torno a los 40°C
 Fase móvil A: Tampón de fosfato de sodio 20 mmol/l (pH 7,0)
 Fase móvil B: Acetonitrilo
 Programa de alimentación del líquido: se formó un gradiente de concentración mediante el cambio de la proporción
 50 de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B como se muestra en la Tabla 1.
 Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

[Tabla 1]

Programa de alimentación de líquido		
Tiempo desde la inyección (minutos)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0 a 45,5	80 → 15	20 → 85
45,5 a 54	15	85
54 a 69	80	20
Disolvente de disolución: mezcla de agua/metanol (1:1)		

55

[Ejemplo de prueba 8] Medición del contenido de agua

El contenido de agua del monohidrocloruro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3 y del monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 4 se midió de acuerdo con el "procedimiento de valoración coulométrica" definido en la Farmacopea Japonesa, Métodos Generales de Ensayo, "Determinación de Agua" bajo las condiciones siguientes, y se obtuvo un contenido de agua del monohidrocloruro de un 0,20%, y del monohidrobromuro de un 0,14%.

Condiciones:

Aparato de medición del contenido de agua: AQ-7 (Hiranuma Sangyo)

Cantidad de muestra: 5 mg

Anolito: Aqualyte RS (Sigma-Aldrich)

Catolito: Aqualyte CN (Sigma-Aldrich)

[Ejemplo de prueba 9] Prueba de estabilidad térmica

El monohidrocloruro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3, el monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 4, y el dihidrocloruro, como control, fueron pesados cada uno en un vial de vidrio en una cantidad de 40 mg, y el vial de vidrio fue sellado. Cada muestra se almacenó en un lugar oscuro a 60°C durante de 2 a 4 semanas y después del almacenamiento, se evaluó la apariencia por inspección visual. Además, la pureza se midió bajo las condiciones del ejemplo de prueba 7, y el contenido de agua se midió bajo las condiciones del ejemplo de prueba 8.

El dihidrocloruro mostró cambio de aspecto después del almacenamiento a 60°C durante 2 semanas. Mientras que, el monohidrocloruro y el monohidrobromuro no mostraron ningún cambio de apariencia ni degradación de la pureza, incluso después del almacenamiento a 60°C durante 4 semanas.

[Tabla 2]

Sal	Prueba	Antes del almacenamiento	Después de 2 semanas	Después de 4 semanas
Monohidrocloruro	Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
	Contenido de agua	0,20%	0,06%	0,08%
	Pureza	99,4%	99,9%	99,7%
Monohidrobromuro	Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
	Contenido de agua	0,14%	0,05%	0,05%
	Pureza	99,7%	99,9%	99,8%
Dihidrocloruro	Apariencia	Polvo blanco	Polvo marrón pálido	-*
	Contenido de agua	3,76%	2,93%	-*
	Pureza	98,1%	99,5%	-*

*El dihidrocloruro mostró un cambio aparente del aspecto después de 2 semanas, y por lo tanto, la prueba de estabilidad fue terminada.

[Ejemplo de prueba 10] Prueba de higroscopicidad 1

El monohidrocloruro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3, el monohidrobromuro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y el dihidrocloruro como control, se pesaron cada uno en un recipiente de vidrio en una cantidad de 40 mg, y cada muestra fue almacenada en un lugar oscuro a 25°C y 84% de humedad relativa durante de 2 a 4 semanas. Después del almacenamiento, la apariencia se evaluó por inspección visual. Además, la pureza se midió bajo las condiciones del ejemplo de prueba 7, y el contenido de agua se midió bajo las condiciones del ejemplo de prueba 8.

El dihidrocloruro mostró un cambio aparente de la apariencia y marcada absorción de la humedad después del almacenamiento a 25°C y 84% de humedad relativa durante 2 semanas. Mientras que, el monohidrocloruro y el monohidrobromuro no dieron ningún cambio de apariencia, así como ningún aumento sustancial del contenido de agua ni ninguna degradación de la pureza, incluso después del almacenamiento a 25°C y 84% de humedad relativa durante 4 semanas.

Se confirmó por los ejemplos de ensayo 9 y 10 que el monohidrocloruro y el monohidrobromuro tienen una estabilidad térmica más satisfactoria y una higroscopicidad notablemente inferior en comparación con el dihidrocloruro.

[Tabla 3]

Sal	Prueba	Antes del almacenamiento	Después de 2 semanas	Después de 4 semanas
Monohidrocloreuro	Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
	Contenido de agua	0,20%	0,23%	0,26%
	Pureza	99,4%	99,8%	99,6%
Monohidrobromuro	Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
	Contenido de agua	0,14%	0,05%	0,05%
	Pureza	99,7%	99,9%	99,7%
Dihidrocloreuro	Apariencia	Polvo blanco	Polvo marrón pálido	-**
	Contenido de agua	3,76%	15,24%	-**
	Pureza	98,1%	99,3%	-**

** El dihidrocloreuro mostró un cambio definitivo de la apariencia y una marcada absorción de humedad después de 2 semanas, y por lo tanto la prueba de estabilidad fue terminada.

[Ejemplo de ensayo 11] Prueba de higroscopicidad 2

5 El compuesto 1 obtenido mediante un procedimiento similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 (dos tipos de lotes), el monohidrocloreuro obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 3, el dihidrocloreuro, y mezclas del monohidrocloreuro y el dihidrocloreuro en proporciones de 9:1, 8:2, 6:4, 4:6 y 2:8 fueron pesados cada uno en un recipiente de vidrio en una cantidad de 40 mg, y cada muestra se almacenó en un lugar oscuro a 25°C y 84% de humedad relativa durante de 2 a 4 semanas. Después del almacenamiento, la apariencia se evaluó por inspección visual. Además, la pureza se midió bajo las condiciones del ejemplo de prueba 7, y el contenido de agua se midió bajo las condiciones del ejemplo de prueba 8.

15 Los dos lotes del Compuesto 1 mostraron absorción de humedad después del almacenamiento a 25°C y 84% de humedad relativa durante 2 semanas, y más absorción de humedad después del almacenamiento a 25°C y 84% de humedad relativa durante 4 semanas.

20 Las mezclas del monohidrocloreuro y el dihidrocloreuro que contienen el dihidrocloreuro en una proporción del 40% o más mostraron un cambio aparente de aspecto después del almacenamiento a 25°C y 84% de humedad relativa durante 2 semanas. También se observó que una mayor proporción de dihidrocloreuro daba mayor higroscopicidad.

25 Se confirmó por el ejemplo de prueba 11 que el monohidrocloreuro tenía una higroscopicidad más baja que cualquier Compuesto 1 (base libre) y mezclas del monohidrocloreuro y del dihidrocloreuro. Además, se confirmó también que, en una mezcla de dihidrocloreuro y monohidrocloreuro, un aumento de la proporción de mezcla del monohidrocloreuro bajaba la higroscopicidad de la mezcla.

[Tabla 4]

Sal	Prueba	Antes del almacenamiento	Después de 2 semanas	Después de 4 semanas
Compuesto 1 (Lote 1)	Apariencia	Polvo blanco ligeramente amarronado	Polvo blanco ligeramente amarronado	Polvo blanco ligeramente amarronado
	Contenido de agua	0,9%	5,7%	8,1%
	Pureza	99,9%	99,9%	99,9%
Compuesto 1 (lote 2)	Apariencia	Polvo blanco ligeramente amarronado	Polvo blanco ligeramente amarronado	Polvo blanco ligeramente amarronado
	Contenido de agua	1,7%	7,6%	9,1%
	Pureza	99,9%	99,9%	99,9%
Monohidrocloreuro	Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	-***
	Contenido de agua	0,0%	0,1%	-***
	Pureza	100,0%	100,0%	-***
Dihidrocloreuro	Apariencia	Polvo blanco	Polvo amarillo pálido	-***
	Contenido de agua	5,2%	19,8%	-***
	Pureza	100,0%	99,9%	-***
Monohidrocloreuro:dihidrocloreuro	Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	-***

ES 2 396 795 T3

Sal	Prueba	Antes del almacenamiento	Después de 2 semanas	Después de 4 semanas
Proporción de mezcla 9:1	Contenido de agua	0,7%	2,1%	-***
	Pureza	100,0%	100,0%	-***
Monohidrocloruro:dihidrocloruro Proporción de mezcla 8:2	Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	-***
	Contenido de agua	0,9%	6,6%	-***
	Pureza	100,0%	100,0%	-***
Monohidrocloruro:dihidrocloruro Proporción de mezcla 6:4	Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco ligeramente amarillento	-***
	Contenido de agua	1,7%	11,2%	-***
	Pureza	100,0%	99,9%	-***
Monohidrocloruro:dihidrocloruro Proporción de mezcla 4:6	Apariencia	Polvo blanco	Polvo amarillo pálido	-***
	Contenido de agua	4,3%	16,8%	-***
	Pureza	100,0%	99,9%	-***
Monohidrocloruro:dihidrocloruro Proporción de mezcla 2:8	Apariencia	Polvo blanco	Polvo amarillo pálido	-***
	Contenido de agua	4,3%	18,4%	-***
	Pureza	100,0%	99,9%	-***
*** La prueba no se realizó.				

[Aplicación industrial]

5 El monohidrocloruro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina y el monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina proporcionados por la presente invención se caracterizan porque son muy estables y tienen una baja higroscopicidad. Por lo tanto, estas sustancias son útiles como ingredientes activos de medicamentos, de los cuales la disminución en el contenido del ingrediente activo durante el almacenamiento o la distribución queda suprimida, y también son útiles para el suministro estable de medicamentos para los que se puede asegurar eficacia y seguridad durante un largo período de tiempo.

10

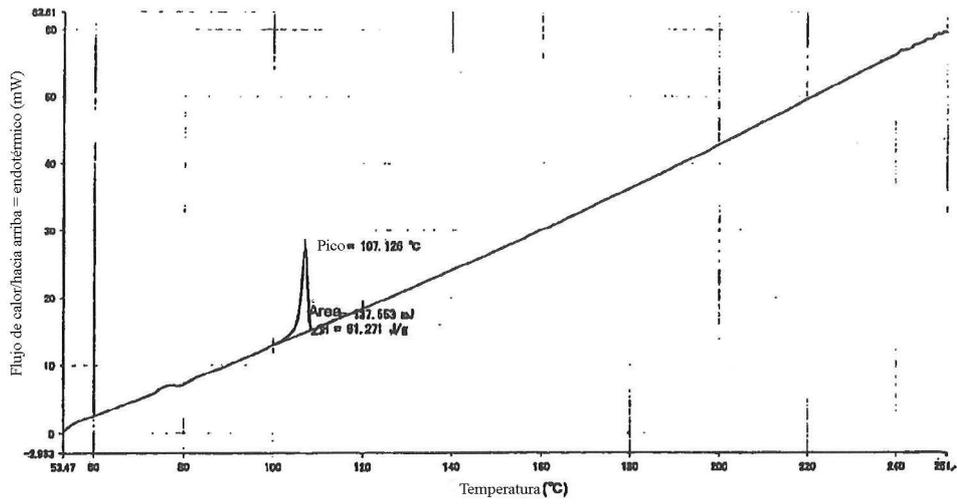
REIVINDICACIONES

1. Monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.
- 5 2. Monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.
3. Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.
- 10 4. Cristal de monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.
5. Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina.
6. Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 3, que tiene un pico o picos principales en una o más posiciones seleccionadas del grupo que comprende las posiciones en las que 2θ es aproximadamente $9,1^\circ$, $13,8^\circ$, $21,0^\circ$, $21,7^\circ$ y $23,6^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
- 15 7. Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 3 ó 6, que tiene picos principales en las posiciones en las que 2θ es aproximadamente $9,1^\circ$, $13,8^\circ$, $21,0^\circ$, $21,7^\circ$ y $23,6^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.
- 20 8. Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 3, 6 ó 7, que tiene picos principales en las posiciones en las que los números de onda son aproximadamente 1335 , 1146 , 1139 , 1096 y 609 cm^{-1} en un espectro de absorción infrarrojo.
- 25 9. Cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 3, 6, 7 u 8, que tiene un pico de fusión aproximadamente a 106°C en calorimetría diferencial de barrido (velocidad de aumento de la temperatura: $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$).
- 30 10. Cristal de monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 4, que tiene un pico o picos principales en una o más posiciones seleccionadas del grupo que comprende las posiciones en las que 2θ es aproximadamente $13,9^\circ$, $21,5^\circ$, $21,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,8^\circ$, $24,5^\circ$ y $35,0^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.
- 35 11. Cristal de monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 4 ó 10, que tiene picos principales en las posiciones en las que 2θ es aproximadamente $13,9^\circ$, $21,5^\circ$, $21,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,8^\circ$, $24,5^\circ$ y $35,0^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
- 40 12. Cristal de monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 4, 10 ó 11, que tiene picos principales en las posiciones en las que los números de onda son aproximadamente 1330 , 1150 , 1140 y 613 cm^{-1} en un espectro de absorción infrarrojo.
- 45 13. Cristal de monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 4, 10, 11 ó 12, que tiene un pico de descomposición aproximadamente a 290°C en calorimetría diferencial de barrido (velocidad de aumento de la temperatura: $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$).
- 50 14. Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 5, que tiene un pico o picos principales en una o más posiciones seleccionadas del grupo que comprende las posiciones en las que 2θ es aproximadamente $21,3^\circ$, $22,4^\circ$, $24,1^\circ$, $30,7^\circ$ y $34,8^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.
- 55 15. Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 5 ó 14, que tiene picos principales en las posiciones en las que 2θ es aproximadamente $21,3^\circ$, $22,4^\circ$, $24,1^\circ$, $30,7^\circ$ y $34,8^\circ$ en un espectro de difracción de rayos-X en polvo.
- 60 16. Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 5, 14 ó 15, que tiene picos principales en las posiciones en las que los números de onda son aproximadamente 2695 , 1307 , 1149 , 1139 y 612 cm^{-1} en un espectro de absorción infrarrojo.
- 65 17. Cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según la reivindicación 5, 14, 15 ó 16, que muestra un pico de descomposición aproximadamente a 270°C en calorimetría diferencial de barrido (velocidad de aumento de la temperatura: $10^\circ\text{C} / \text{minuto}$).
18. Procedimiento para la preparación del cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según cualquiera de las reivindicaciones 3 y 6 a 9, que comprende las etapas de añadir una base a una solución ácida que contiene (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina para neutralizar la solución, en la

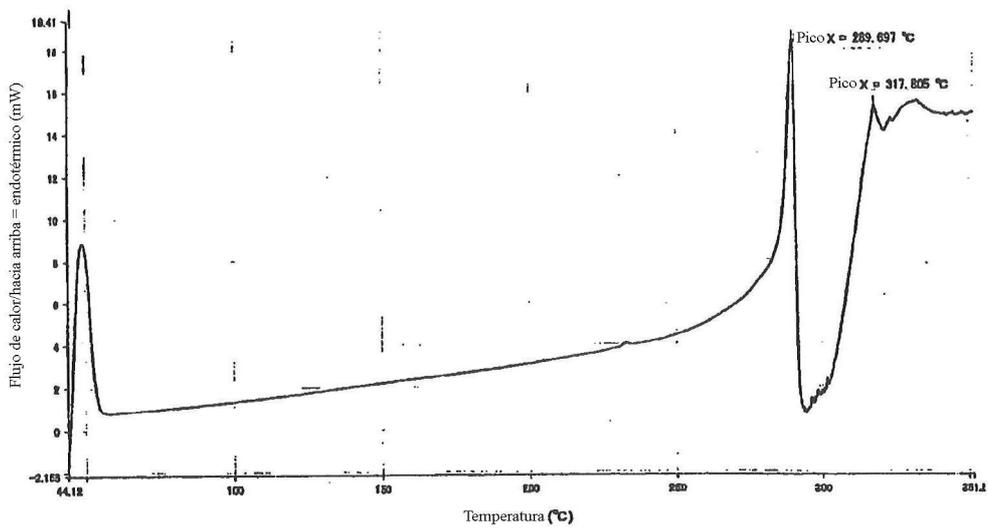
que dicho compuesto se prepara haciendo reaccionar (S)-3-[N-(tert-butoxicarbonil)-N-metilamino]-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)pirrolidina con un ácido en un disolvente, y aislar un sólido depositado.

- 5 19. Procedimiento para la preparación del cristal de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según cualquiera de las reivindicaciones 3 y 6 a 9, que comprende las etapas de añadir una base a una solución de dihidrohaluro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina para neutralizar la solución y, de ese modo, preparar (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, y el aislar un sólido del compuesto depositado en un disolvente malo en el que el compuesto apenas se disuelve.
- 10 20. Procedimiento para la preparación del cristal de monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 10 a 13, que comprende las etapas de añadir de 0,5 a 2 equivalentes de ácido clorhídrico a una solución en la que se disuelve la (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, y aislar un cristal depositado.
- 15 21. Procedimiento para la preparación del cristal de monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según cualquiera de las reivindicaciones 5 y 14 a 17, que comprende las etapas de añadir de 0,5 a 2 equivalentes de ácido bromhídrico a una solución en la que se disuelve la (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, y aislar un cristal depositado.
- 20 22. Composición farmacéutica que comprende monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina o monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina como ingrediente activo.
- 25 23. Composición farmacéutica que comprende el cristal, según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 10 a 13, como ingrediente activo.
24. Composición farmacéutica que comprende el cristal, según cualquiera de las reivindicaciones 5 y 14 a 17, como ingrediente activo.
- 30 25. Monohidrocloreto de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 10 a 13, para su utilización en la prevención o el tratamiento de glaucoma.
- 35 26. Monohidrobromuro de (S)-1-(4-cloro-5-isoquinolinsulfonil)-3-(metilamino)pirrolidina, según cualquiera de las reivindicaciones 2, 5 y 14 a 17, para su utilización en la prevención o el tratamiento de glaucoma.

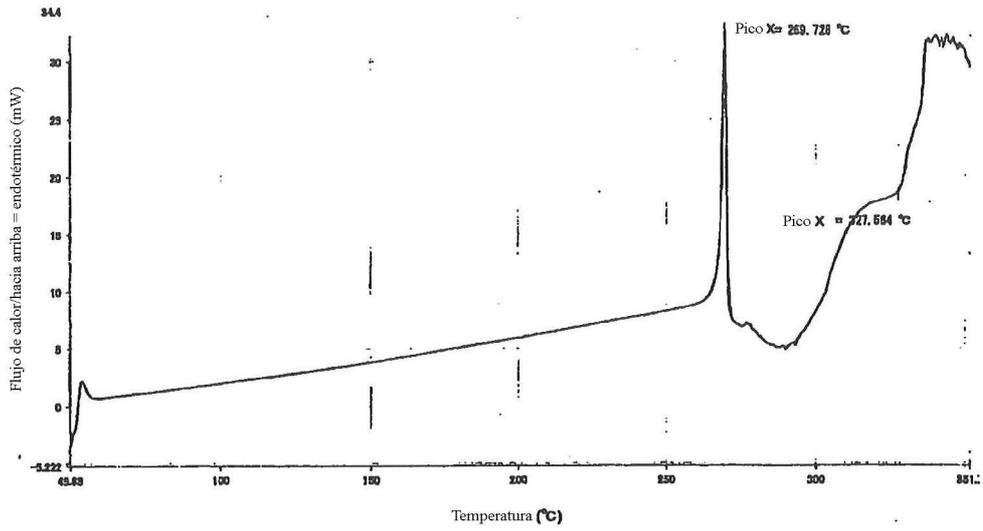
[Fig. 1]



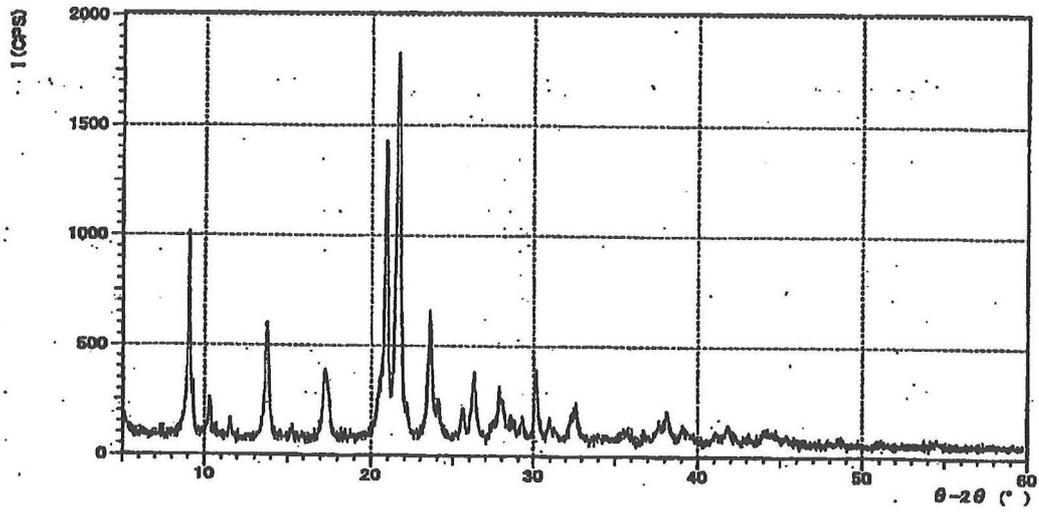
[Fig. 2]



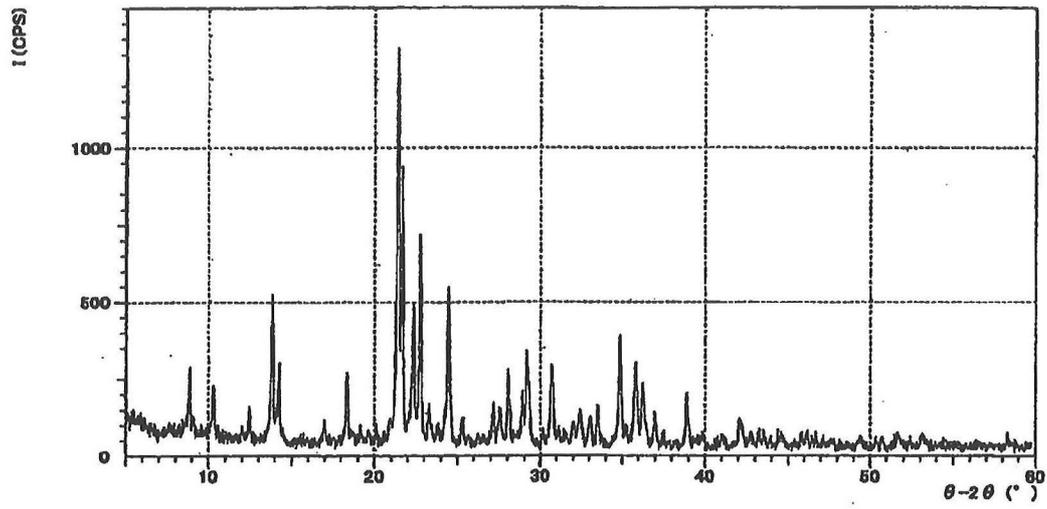
[Fig. 3]



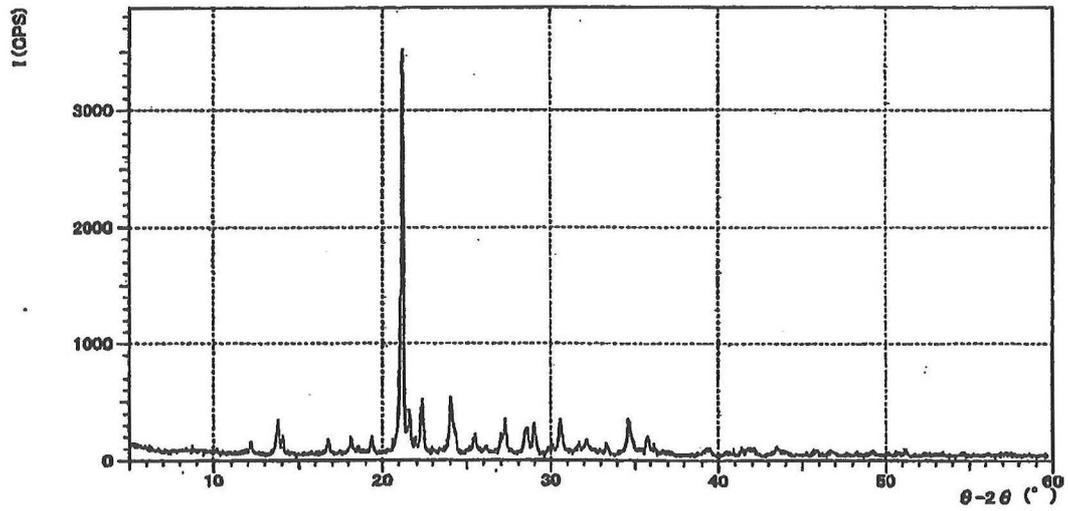
[Fig. 4]



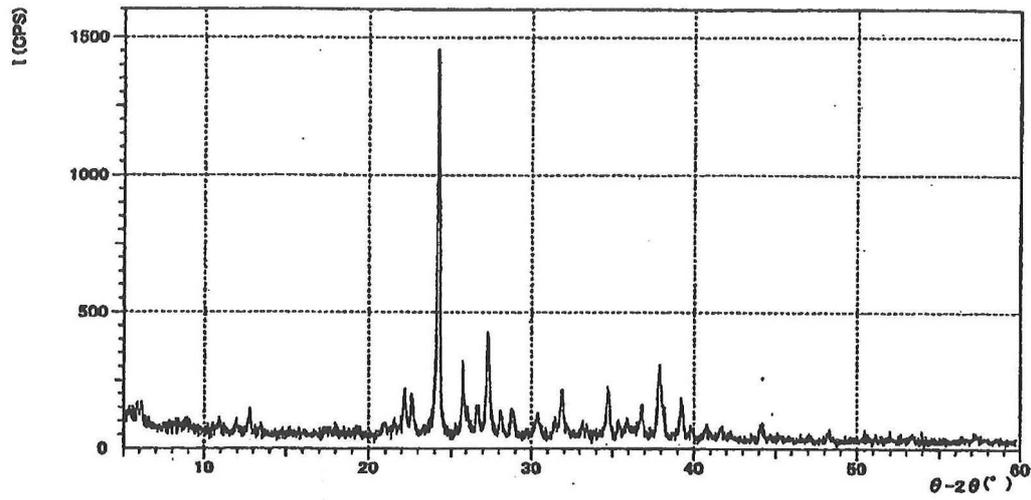
[Fig. 5]



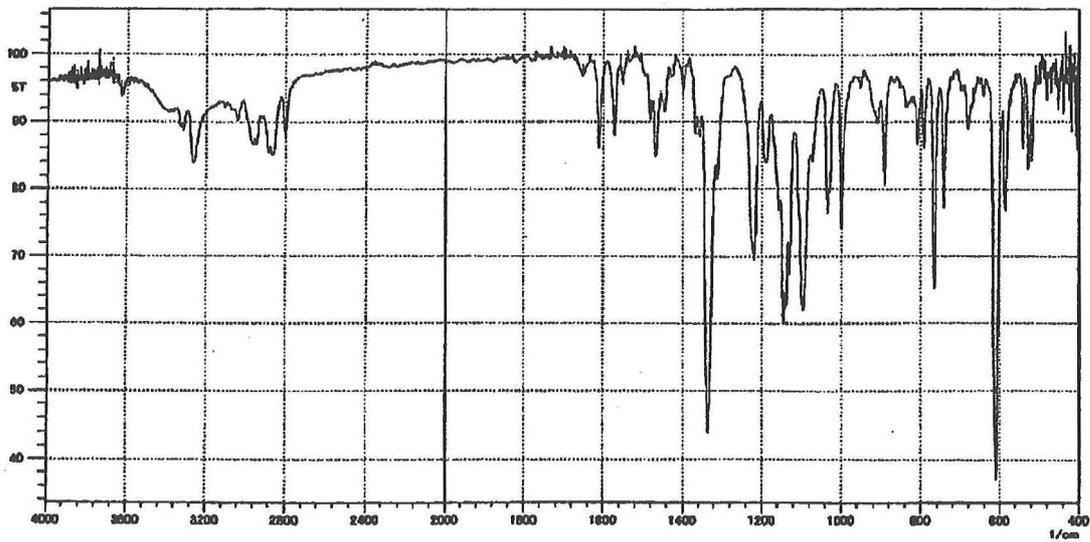
[Fig. 6]



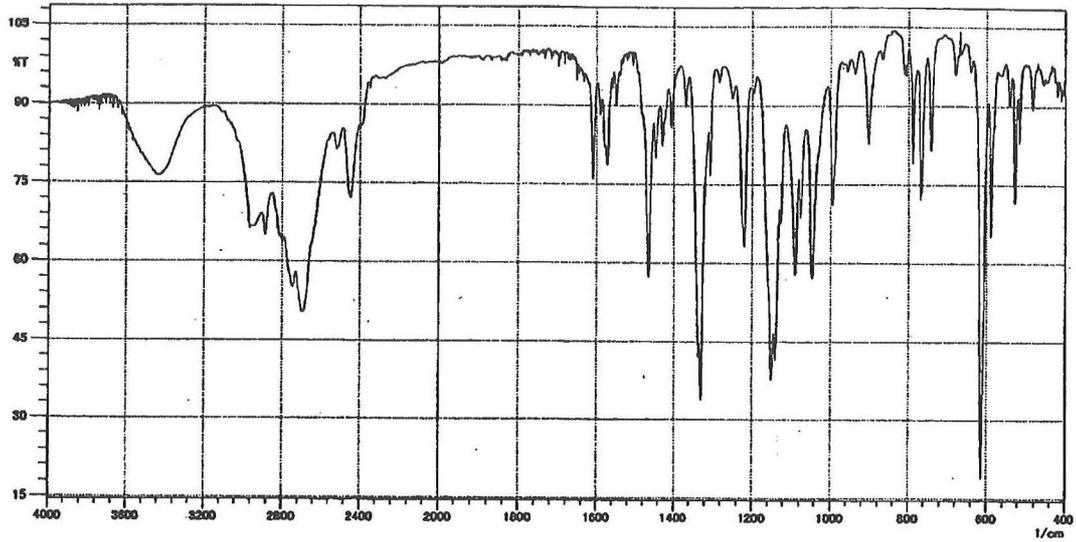
[Fig. 7]



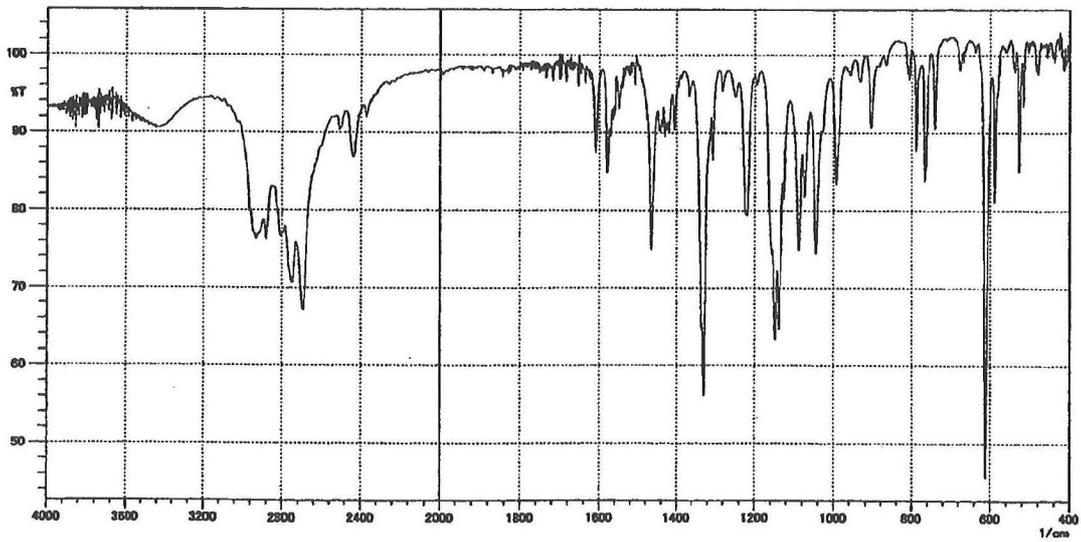
[Fig. 8]



[Fig. 9]



[Fig. 10]



[Fig. 11]

