

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 713**

51 Int. Cl.:

C07D 217/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2019** **PCT/JP2019/049100**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020** **WO20129877**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2019** **E 19900110 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2025** **EP 3900724**

54 Título: **Sales de adición de ácidos de cloruro de isoquinolinsulfonilo y procedimiento de fabricación de las mismas**

30 Prioridad:

18.12.2018 JP 2018236372

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

04.04.2025

73 Titular/es:

D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.
(100.00%)

1-18-11 Nishiki, Naka-ku
Nagoya-shi, Aichi 460-0003, JP

72 Inventor/es:

SUMI, KENGO y
NAKAMURA, RYOHEI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 3 010 713 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

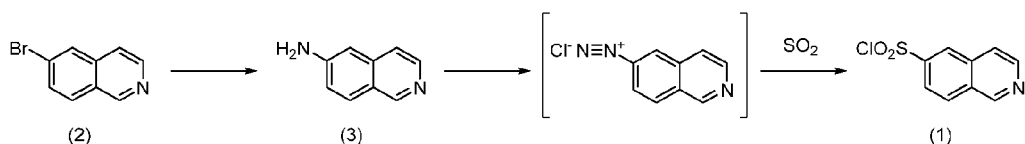
Salas de adición de ácidos de cloruro de isoquinolinsulfonilo y procedimiento de fabricación de las mismas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere un procedimiento para la fabricación de sales de adición de ácidos de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo que son útiles como intermedio para la fabricación de productos farmacéuticos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los documentos de patente 1 y 2 divulgan que un compuesto de isoquinolin-6-sulfonamida es útil como principio activo de un producto farmacéutico para prevenir o tratar el glaucoma, la hipertensión ocular, la enfermedad cardiovascular o una enfermedad o un trastorno causado por la degeneración de los nervios o por lesiones nerviosas. También divulga que se emplea el cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (compuesto (1)) como intermedio clave para la fabricación del compuesto de sulfonamida y que puede sintetizarse a partir de una sal de diazonio de 6-aminoisoquinolina (3) como muestra la siguiente fórmula:



20

Lista de citas

Documentos de patente

25

- Documento de patente 1: Publicación de patente internacional 2010/146881

- Documento de patente 2: Publicación de patente internacional 2012/086727

Sumario de la invención

30

Problema técnico

Sin embargo, este procedimiento es desfavorable como procedimiento de fabricación industrial en algunos aspectos, que incluyen el paso de la vía a través de una sal de diazonio inestable y el uso de ácido sulfuroso gaseoso. Además, aunque los documentos de patente mencionados divulgan un procedimiento que implica el uso del compuesto (1) en disolución y sin purificación después de la reacción, en la siguiente reacción, debido a su inestabilidad, el procedimiento evidentemente no es ventajoso desde el punto de vista del estricto control de la fabricación de productos farmacéuticos, porque un problema de estas actuaciones es que pueden conducir a la disminución de la eficiencia de reacción, a la disminución de la calidad del producto final o a otros inconvenientes debido a las impurezas contenidas en la disolución, a la incapacidad para calcular los equivalentes adecuados de reactivos y materias primas empleadas en la siguiente etapa y a otros hechos. Además, la 6-aminoisoquinolina (3), que se utiliza como precursor, también puede obtenerse haciendo reaccionar la 6-bromoisoquinolina (2) con amoníaco acuoso a alta temperatura y alta presión; estas condiciones son extremadamente rigurosas y plantean un problema de seguridad y operatividad.

45

Por tanto, hasta la fecha no se ha divulgado ningún procedimiento de fabricación o procedimiento de purificación adecuados para el compuesto (1) que se utilizará como intermedio para la fabricación de productos farmacéuticos ni ha habido ninguna demostración.

50

En general, la pureza de un intermedio para la fabricación de productos farmacéuticos influye significativamente en la calidad del producto final; por tanto, es muy necesario un procedimiento de fabricación idóneo y altamente eficiente para obtener un intermedio altamente puro en cada etapa.

55

Por consiguiente, la presente invención se dirige a proporcionar una nueva forma ventajosa desde el punto de vista industrial del compuesto (1) y un procedimiento para su fabricación, para obtener el compuesto (1) con alta calidad que se utilizará como intermedio para obtener un compuesto de isoquinolin-6-sulfonamida con alta calidad que es útil como principio activo de un producto farmacéutico.

Solución al problema

60

En primer lugar, los presentes inventores intentaron aislar y purificar el compuesto (1) a partir de una disolución de extracto en un tratamiento posterior que sigue a la reacción mencionada anteriormente. Cuando la disolución de extracto que contenía el compuesto (1) se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se descubrió que el porcentaje de recuperación permanecía en un nivel extremadamente bajo del 8 %. Por tanto, tal como se señala en los documentos de patente 1 y 2, se recomienda encarecidamente evitar los procedimientos de aislamiento y purificación mencionados anteriormente. A partir de este resultado, se consideró que el compuesto (1) se encuentra en un estado relativamente estable en el disolvente orgánico después de la extracción en el tratamiento posterior, pero que se descompone o degrada durante el aislamiento y la purificación, que, a su vez, puede conducir a una disminución en el porcentaje de recuperación. De hecho, en los ejemplos de ensayo descritos a continuación, se confirmó que el compuesto (1) se degrada o descompone en una placa de cromatografía en capa fina ("thin-layer chromatography", TLC) de gel de sílice.

Teniendo en cuenta esta situación, los presentes inventores consideraron que el uso del compuesto (1) como intermedio adecuado para la fabricación de productos farmacéuticos requiere más investigación, incluido un procedimiento para su fabricación.

Los presentes inventores intentaron adquirir el compuesto (1) empleando un procedimiento de cloración oxidativa con el compuesto de benciltio (4), que puede prepararse a partir de la 6-bromoisoquinolina (2) en una etapa, como precursor, para establecer un procedimiento idóneo y aplicable a escala industrial para producir el compuesto (1). Se demostró que este procedimiento consigue que la clorosulfonilación se realice de modo eficiente. Puesto que se descubrió que el producto bruto obtenido en el tratamiento posterior que sigue a esta reacción contiene muchas impurezas, se consideró necesaria una purificación posterior. Sin embargo, la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice no puede emplearse, porque es probable que reduzca muchísimo el porcentaje de recuperación del compuesto (1) como se describió anteriormente y no resulta práctica para la industrialización. Por otra parte, la purificación por recristalización puede ser factible, aunque tiene un problema relacionado con la estabilidad del compuesto (1) cuando es necesario un calentamiento y existe la posibilidad de que disminuya el porcentaje de recuperación debido a un aumento en la cantidad de disolvente empleada para aumentar la pureza. En todos los casos, existen problemas relacionados con la hidrólisis del compuesto (1) debido al uso de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio en el tratamiento posterior que sigue a esta reacción.

Por tanto, los presentes inventores llevaron a cabo diversas investigaciones y descubrieron que el compuesto (1) puede aislarse de modo estable en forma de sales de adición de ácidos, en lugar de una forma libre, para mejorar notablemente la eficiencia de purificación. Los presentes inventores también descubrieron que se obtiene un compuesto de isoquinolin-6-sulfonamida altamente puro con un elevado porcentaje de recuperación con el empleo de las sales de adición de ácidos del (1) y completaron la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona sustancias y procedimientos descritos en los siguientes puntos [1] a [2]:

[1] Un procedimiento para la fabricación de sales de adición de ácidos de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo, que comprende:

someter la 6-(benciltio)isoquinolina a una reacción de cloración oxidativa, y precipitar la sal de adición de ácidos de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo por medio de la adición de un ácido a la disolución posterior a la reacción sin aislar el cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo.

[2] 6-(Benciltio)isoquinolina.

Efecto de la invención

Las sales de adición de ácidos de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo de la presente invención pueden obtenerse de modo fácil y barato a partir de un compuesto muy conocido, y pueden aislarse en forma de una sal altamente pura. Además, al usar las sales de adición de ácidos de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo, es posible fabricar un compuesto de isoquinolin-6-sulfonamida que sea útil como producto farmacéutico altamente puro, de una manera ventajosa desde el punto de vista industrial.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un diagrama de RMN de ^1H del clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo obtenido en el ejemplo 2.

La figura 2 muestra un diagrama de RMN de ^1H del clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo obtenido en el ejemplo 3 (de referencia).

La figura 3 muestra un diagrama de RMN de ^1H del cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo obtenido en el ejemplo de

referencia 2.

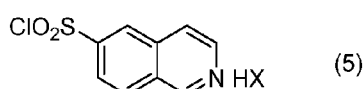
La figura 4 muestra un diagrama de RMN de ^1H del cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo obtenido en el ejemplo de referencia 3.

La figura 5 muestra el comportamiento del cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo en una placa de TLC de gel de sílice.

La figura 6 muestra un diagrama de HPLC de un compuesto de sulfonamida obtenido empleado clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo.

Descripción detallada de la invención

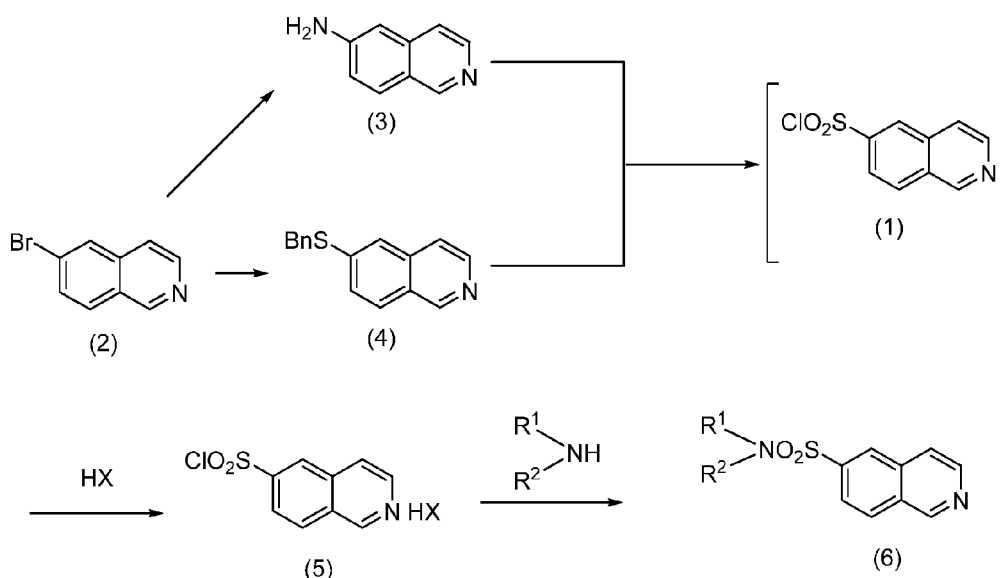
Las sales de adición de ácidos de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo que pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento de fabricación de la presente invención se representan mediante la siguiente fórmula (5) (compuesto (5)):



en la que HX representa un ácido.

Algunos ejemplos del ácido representado por HX son ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido alcanforsulfónico. En especial, se prefieren los ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico, siendo más preferido el ácido clorhídrico.

El procedimiento de fabricación de la presente divulgación para las sales de adición de ácidos de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5) (compuesto (5)) y el procedimiento de fabricación del compuesto de isoquinolin-6-sulfonamida (6) (compuesto (6)) con el compuesto (5) como intermedio se representan por medio del siguiente esquema de reacción (sólo la vía de reacción en la que participa la 6-(benciltio)isoquinolina (4) está de acuerdo con la invención reivindicada):



en el que Bn representa un grupo bencilo; HX representa un ácido; R^1 y R^2 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico.

El compuesto (1) o el compuesto (5) pueden fabricarse sometiendo la 6-(benciltio)isoquinolina (4) (compuesto (4)) a una reacción de cloración oxidativa.

En este caso, se obtiene la 6-(benciltio)isoquinolina (4) haciendo reaccionar la 6-bromoisoquinolina (2) con bencilmercaptano en presencia de una base en un disolvente orgánico. La 6-(benciltio)isoquinolina (4) es un compuesto nuevo. Es preferible que la reacción del compuesto (2) y bencilmercaptano se lleve a cabo en presencia, por ejemplo, de una base, tal como terc-butoxido de potasio, carbonato de potasio o hidruro de sodio. Las condiciones de reacción aceptables implican el uso de un disolvente polar, tal como sulfóxido de dimetilo, en el que se lleva a cabo la reacción entre la temperatura ambiente y 150 °C desde 1 a 10 horas.

La reacción de cloración oxidativa del compuesto (4) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (4) con un agente de cloración oxidativa, tal como 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, cloruro de sulfurilo, N-clorosuccinimida, cloro gaseoso o hipoclorito de sodio. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente polar, tal como ácido acético-acetonitrilo-agua, en condiciones suaves, por ejemplo, a temperatura ambiente o inferior, durante 1 a 5 horas.

La reacción de cloración oxidativa del compuesto (4) produce el compuesto (1), y el compuesto (5) puede precipitarse añadiendo un ácido a la disolución tras la reacción sin aislamiento del compuesto (1). Específicamente, se añade un disolvente etéreo o un disolvente de hidrocarburo a la disolución tras la reacción, se añade directamente una cantidad en exceso de un ácido, y el precipitado resultante se filtra para obtener el compuesto (5) en forma de un producto purificado. La cantidad de ácido empleada varía preferentemente entre 1 y 10 equivalentes, más preferentemente entre 1 y 3 equivalentes. La cantidad de disolvente añadida es preferentemente de 1 a 10 veces, más preferentemente de 1 a 5 veces la cantidad de la disolución de reacción. Los disolventes etéreos que pueden emplearse en este caso incluyen éter dietílico y metil terc-butil éter. Los disolventes de hidrocarburo incluyen hexano. Estas reacciones pueden llevarse a cabo de 0 °C a la temperatura ambiente, preferentemente a 0 °C.

Debido a que el compuesto (5) puede obtenerse con elevada pureza simplemente añadiendo un ácido al compuesto (1) en la disolución de reacción y, a continuación, llevando a cabo un simple procedimiento de filtración, tal como se describió anteriormente, no son necesarios procedimientos de purificación, tales como extracción, cromatografía en columna y recristalización.

Al hacer reaccionar el compuesto (5) con un compuesto de amina ($R^1(R^2)NH$), puede fabricarse el compuesto de isoquinolin-6-sulfonamida (6), que es útil como producto farmacéutico. En el presente documento, los ejemplos del compuesto de amina representado por $R^1(R^2)NH$ incluyen los compuestos descritos en los documentos de patente 1 y 2 mencionados anteriormente. Algunos ejemplos específicos de $R^1(R^2)NH$ incluyen aminas primarias, aminas secundarias y aminas terciarias (incluidas las aminas cíclicas), tales como metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, dipropilamina, butilamina, dibutilamina, pentilamina, dipentilamina, hexilamina, dihexilamina, bencilamina, dibencilamina, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina, hexahidro-1H-azepina, 1-(terc-butoxicarbonil)homopiperazina, octahidroazocina y octahidro-1H-azonina.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe específicamente por medio de los siguientes ejemplos, que, no obstante, no deben considerarse de ningún modo como limitación de la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis de 6-(benciltio)isoquinolina (4)

Se disolvió bencilmercaptano (5,45 g) en sulfóxido de dimetilo (80 ml), se añadió poco a poco terc-butoxido de potasio (4,92 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió 6-bromoisoquinolina (2) (6,1 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La temperatura volvió a la temperatura ambiente, se añadió agua (600 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato de sodio anhidro. A continuación, la materia seca se filtró, se concentró a presión reducida y se añadió una cantidad adecuada de hexano al producto bruto oleaginoso resultante para la cristalización. El cristal resultante se lavó con hexano y el sólido se separó por filtración para obtener 6-(benciltio)isoquinolina (6,29 g, porcentaje de recuperación del 85 %). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 4,29 (s, 2H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,47 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 9,15 (s, 1H). Punto de fusión: 80 °C.

Ejemplo 2: Síntesis de clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5a) a partir de 6-(benciltio)isoquinolina (4)

Se disolvió 6-(benciltio)isoquinolina (5 g) en ácido acético (7,5 ml), agua (5 ml) y acetonitrilo (200 ml) y se añadió poco a poco y gradualmente 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (7,9 g) a 0 °C. Después de agitar a 5 °C o menos durante 2 horas, se añadió metil terc-butil éter (200 ml). Posteriormente, se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se aisló por filtración y se lavó con una cantidad adecuada de metil terc-butil éter para obtener clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo en forma de un sólido blanco (4,50 g, porcentaje de recuperación del 85 %). RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$, δ ppm): 8,16 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,50-8,53 (m, 2H), 8,61 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz), 8,67 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz), 9,88 (s, 1H). Punto de fusión: 102 °C (descompuesto).

La figura 1 muestra un diagrama de RMN de ^1H real. Tal como resulta evidente en la figura 1, no se obtuvieron picos de impurezas, sino el producto deseado.

- 5 Ejemplo 3 (referencia): Síntesis de clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5a) a partir de 6-aminoisoquinolina (3)

Se disolvió la 6-aminoisoquinolina (500 mg) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a 0 °C, se añadió gradualmente
 10 nitrito de sodio (260 mg) disuelto en agua (1 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Esta disolución se
 añadió gradualmente a 0 °C a una disolución que se preparó añadiendo cloruro de tionilo (1,1 ml) a una disolución
 mezclada de ácido acético (4 ml) y agua (2 ml) a 0 °C y añadiendo posteriormente cloruro de cobre (35 mg), y la
 mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió una cantidad adecuada de diclorometano y se añadieron alternativamente
 15 hidrogenocarbonato de sodio (13 g) y agua para neutralizar la mezcla. Los componentes insolubles se retiraron por
 filtración a través de Celite y el filtrado resultante se extrajo con diclorometano. Tras secarse con sulfato de sodio
 anhidro, el extracto se filtró, se añadió una disolución de ácido clorhídrico 2 M/éter dietílico (6 ml) a la disolución
 resultante a 0 °C y se añadió una cantidad adecuada de éter dietílico. El sólido precipitado se aisló por filtración y se
 lavó con una cantidad adecuada de éter dietílico para obtener clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo en
 20 forma de un sólido de color amarillo claro (484 mg, porcentaje de recuperación del 52 %). El pico de la RMN de ^1H y
 los valores del punto de fusión concuerdan con los obtenidos en el ejemplo 2. La figura 2 muestra un diagrama de
 RMN de ^1H real. Tal como resulta evidente en la figura 2, no se obtuvieron picos de impurezas, sino el producto
 deseado.

Ejemplo 4: Síntesis de bromhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5b) a partir de 6-(benciltio)isoquinolina (4)

25 La 6-(benciltio)isoquinolina (4) (1 g) se hizo reaccionar en las mismas condiciones que en el ejemplo 2, pero se
 añadió ácido bromhídrico en lugar de ácido clorhídrico para obtener bromhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo
 (1,04 g, porcentaje de recuperación del 84 %). Los datos de RMN de ^1H demuestran que esta reacción produjo el
 producto deseado como un único compuesto.

- 30 Ejemplo 5: Síntesis de sulfato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5c) a partir de 6-(benciltio)isoquinolina (4)

La 6-(benciltio)isoquinolina (4) (1 g) se hizo reaccionar en las mismas condiciones que en el ejemplo 2, pero se
 añadió ácido sulfúrico en lugar de ácido clorhídrico para obtener sulfato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (944 mg,
 porcentaje de recuperación del 72 %). Los datos de RMN de ^1H demuestran que esta reacción produjo el producto
 35 deseado como un único compuesto.

Ejemplo 6: Síntesis de fosfato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5d) a partir de 6-(benciltio)isoquinolina (4)

40 La 6-(benciltio)isoquinolina (4) (1 g) se hizo reaccionar en las mismas condiciones que en el ejemplo 2, pero se
 añadió ácido fosfórico en lugar de ácido clorhídrico para obtener fosfato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo
 (872 mg, porcentaje de recuperación del 67 %). Los datos de RMN de ^1H demuestran que esta reacción produjo el
 producto deseado como un único compuesto.

Ejemplo de referencia 1: Síntesis de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (1) a partir de 6-aminoisoquinolina (3)

45 Usando la 6-aminoisoquinolina (280 mg), la reacción se llevó a cabo en las condiciones descritas en el documento
 de patente 1. Tras completar la reacción, se llevaron a cabo la extracción, la concentración a presión reducida y la
 purificación por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (35 mg,
 porcentaje de recuperación del 8 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ? ppm): 8,01 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,23 (d, 1H,
 50 J = 10 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 10 Hz), 8,66 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 9,59 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 2: Síntesis de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (1) a partir de 6-(benciltio)isoquinolina (4)

55 Usando la 6-(benciltio)isoquinolina (1 g), la reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el ejemplo 2.
 Tras completar la reacción, el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano y una disolución
 acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C. La mezcla se extrajo con diclorometano y el extracto se secó
 con sulfato de sodio anhidro. La materia seca resultante se concentró a presión reducida para obtener un producto
 bruto de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (1,39 g). La figura 3 muestra un diagrama de RMN de ^1H real. Tal como
 60 resulta evidente en el diagrama, se obtuvo un pico del producto deseado, el compuesto (1), y también picos de
 impurezas.

Ejemplo de referencia 3: Síntesis de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (1) a partir de 6-aminoisoquinolina (3)

65 Usando la 6-aminoisoquinolina (500 mg), la reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el ejemplo 3.
 Tras completar la reacción, se llevaron a cabo la extracción y el secado, y la disolución resultante se concentró para

obtener un producto bruto de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (1) (367 mg). La figura 4 muestra un diagrama de RMN de ^1H real. Tal como resulta evidente en el diagrama, se obtuvo un pico del producto deseado, el compuesto (1), y también picos de impurezas.

5 Ejemplo de ensayo 1: Comportamiento del compuesto (1) en una placa de TLC de gel de sílice

Una cucharilla de café de un sólido blanco de clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5a) altamente puro obtenido en el ejemplo 2 o 3 se introdujo en un microtubo y se suspendió en una cantidad adecuada de acetato de etilo. Posteriormente, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para preparar una disolución transparente en dos capas, y la forma libre del cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo se disolvió en la capa orgánica superior. Se aspiraron sólo 2 cm del disolvente de la capa orgánica con un capilar de vidrio, la disolución del compuesto (1) se roció cerca de una esquina de una placa de TLC cuadrada de 5 cm, se dejó la placa en reposo en un recipiente de revelado que contenía una cantidad adecuada de metil terc-butil éter y se reveló un cromatograma hasta que el disolvente llegó cerca de la parte superior de la placa de TLC. Tras el revelado del cromatograma, la placa se secó y se determinó la posición de la mancha del compuesto (1) por exposición a ultravioleta (panel izquierdo de la figura 5). Tras dejarla en reposo durante 10 minutos, la placa de TLC se giró 90 grados y la mancha del compuesto (1) se volvió a revelar. Tras el revelado del cromatograma, la placa se secó y se determinó la posición de la mancha del compuesto (1) por exposición a ultravioleta (panel derecho de la figura 5).

Como puede observarse en la figura 5, la mancha del compuesto (1) obtenida tras el revelado del cromatograma justo después del rociado produjo una única mancha que consistía en general en el compuesto (1), mientras que una gran mancha distinta del compuesto (1) apareció cerca del origen en la placa de TLC sometida a un segundo revelado después de haber quedado en reposo durante 10 minutos, y la cantidad de compuesto (1) disminuyó; se sugiere que el compuesto (1) se ha descompuesto o degradado sobre el gel de sílice. Este resultado concuerda con el resultado del ejemplo de referencia 1 en que el porcentaje de recuperación disminuye muchísimo a medida que compuesto (1) se purifica por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice.

Ejemplo de ensayo 2

Un análisis elemental del clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5a), el compuesto de la presente invención, obtenido en los ejemplos 2 y 3 produjo los siguientes resultados. Los números entre paréntesis son valores calculados.

Clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5a): C, 41,0 % (40,93 %); H, 2,87 % (2,67 %); N, 5,38 % (5,30 %)

Ejemplo de ensayo 3

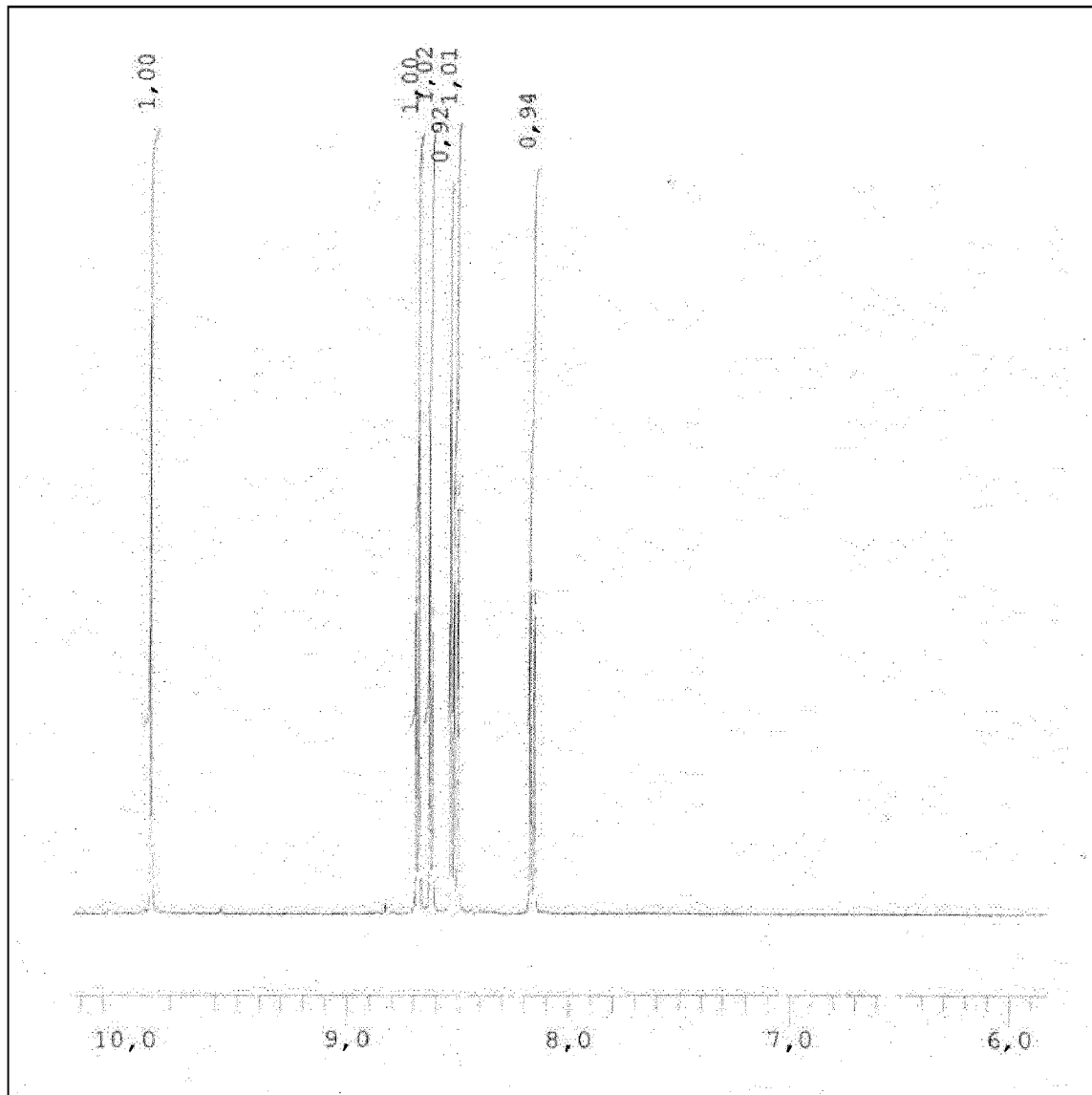
El compuesto de la presente invención, es decir, clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5a), se hizo reaccionar con un compuesto de amina, y el producto bruto resultante se analizó por HPLC para determinar la selectividad de la reacción, el contenido en impurezas y otros aspectos del compuesto (5a) de la presente invención. Específicamente, se hicieron reaccionar una cantidad adecuada del compuesto (5a) de la presente invención y una cantidad apropiada de n-butilamina mezclándose en 1 ml de diclorometano en presencia de una cantidad adecuada de trietilamina. Varios minutos después, se tomó una muestra de una parte de la disolución de reacción y se analizó por HPLC (figura 6). Como resultado, se produjo un compuesto de sulfonamida como única sustancia. También se descubrió que el contenido en subproductos, impurezas y otras sustancias era extremadamente bajo.

Los resultados descritos demuestran que el clorhidrato de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo (5a), el compuesto de la presente invención, tiene una elevada pureza y la calidad que permite utilizar el compuesto adecuadamente en la reacción con un compuesto de amina.

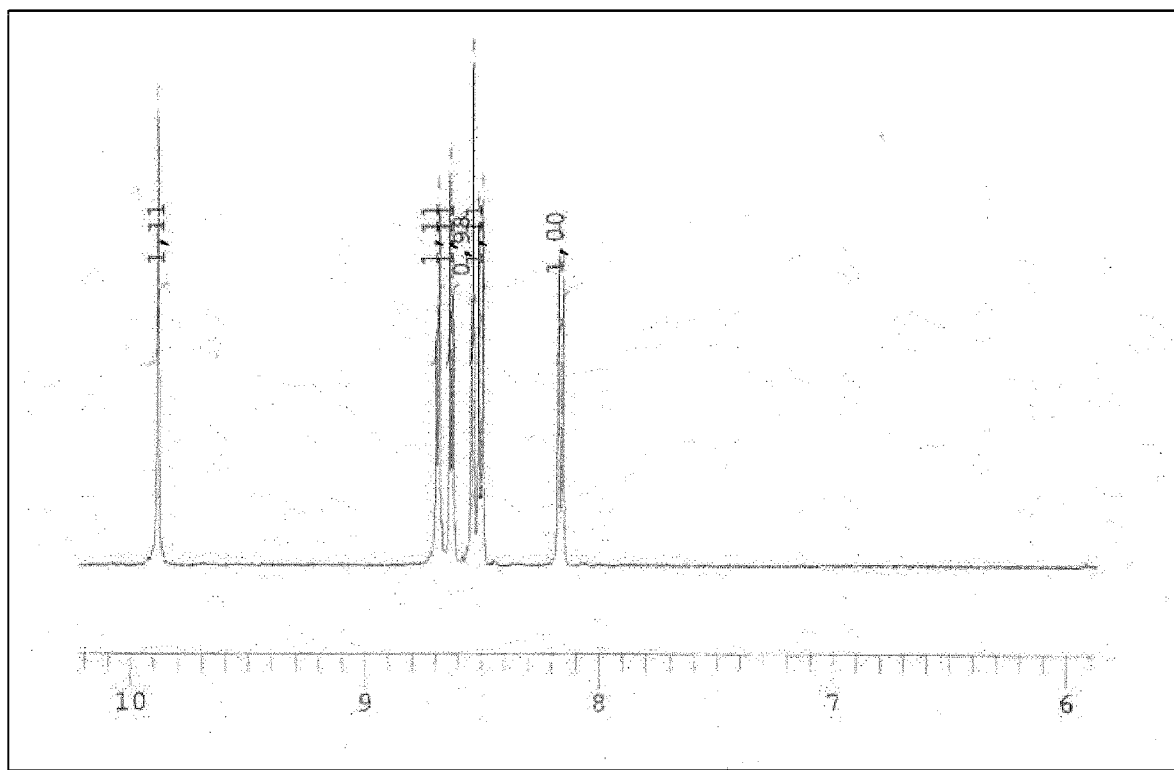
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la fabricación de sales de adición de ácidos de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo, que comprende:
- 10 someter la 6-(benciltio)isoquinolina a una reacción de cloración oxidativa, y precipitar la sal de adición de ácidos de cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo por medio de la adición de un ácido a la disolución posterior a la reacción sin aislar el cloruro de isoquinolin-6-sulfonilo.
2. 6-(Benciltio)isoquinolina.

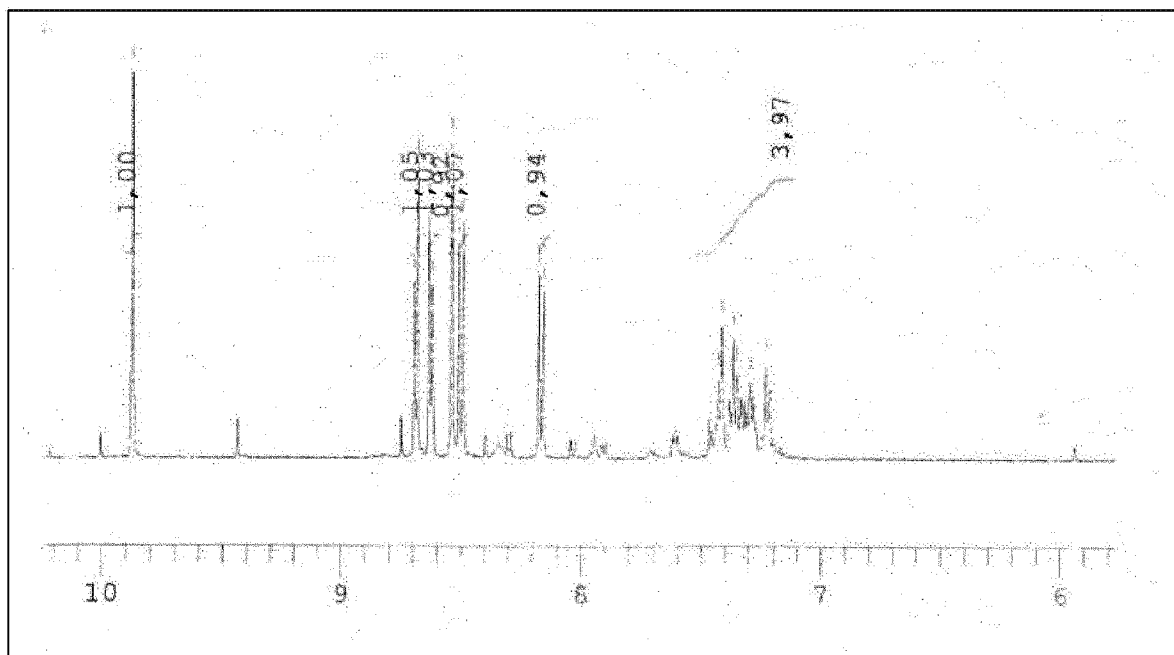
[FIG. 1]



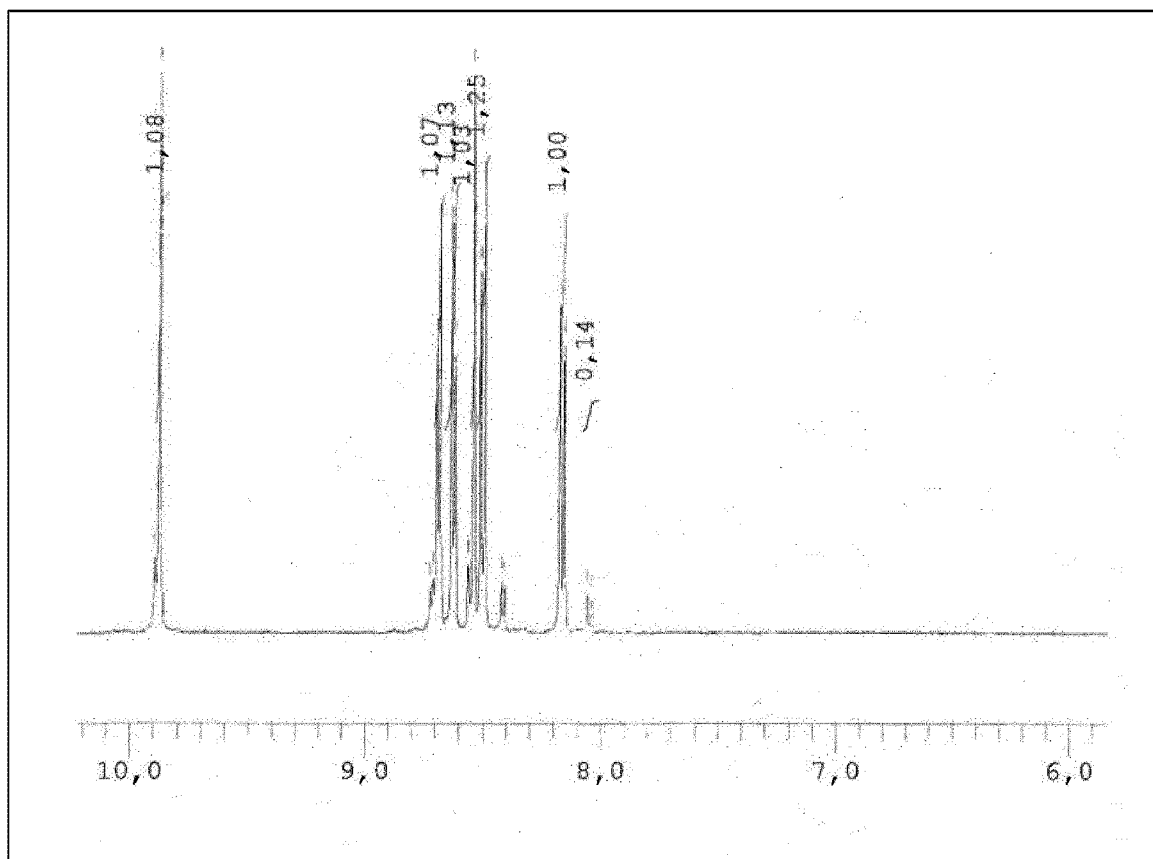
[FIG. 2]



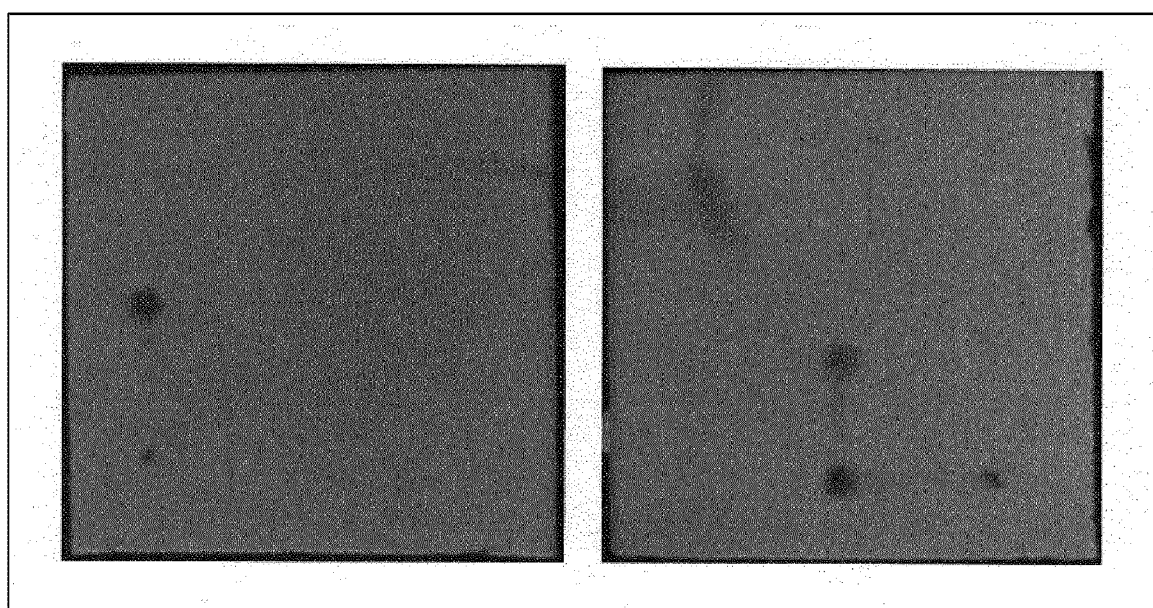
[FIG. 3]



[FIG. 4]



[FIG. 5]



[FIG. 6]

