

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO SOLVATOS CRISTALINOS DE HIDROCLORURO DE 6-(PIPERIDIN-4-ILOXI)-
2H-ISOQUINOLIN-1-ONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-024164- -00000-0000

Fecha: 2014-02-05 16:36:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 20 71

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/062431	Fecha 2012/06/27
	Publicación Internacional No.	WO 2013/007518 A1	Fecha 2013/01/17
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	SOLVATOS CRISTALINOS DE HIDROCLORURO DE 6-(PIPERIDIN-4-ILOXI)-2H-ISOQUINOLIN-1-ONA		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 031/4725, A61P 009/000, C07D 401/012		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	SANOFI		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	54, rue La Boétie, F-75008 París, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	París	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Francia	Francia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. NAGEL	Norbert	Alemán
	2. BAUMGARTNER	Bruno	Alemán
	3. BERCHTOLD	Harald	Alemán
	4. PLETTENBURG	Oliver	Alemán
	5. KADEREIT	Dieter	Alemán
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. Alemania		Walldorf
	2. Alemania		Darmstadt
	3. Alemania		Kronberg
	4. Alemania		Kelkheim
	5. Alemania		Offenbach
	DIRECCIÓN		
	1. Flughafenstraße 50, 64546 M.-Walldorf, Alemania		
	2. Roßdörfer Str. 22, 64287 Darmstadt, Alemania		
	3. Oberhöchstädterstraße 31a, 61476 Kronberg, Alemania		
	4. Hauptstraße 36, 65779 Kelkheim, Alemania		
	5. Freiherr-vom-Stein-Straße 3, 63071 Offenbach, Alemania		
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)		
	☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO <u>cavelier@cavelier.com</u>
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
EUROPA		EP	11305890.3	2011/07/08
EUROPA		EP	11306033.9	2011/12/29

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>	
☐ SI ☐ NO	
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.	

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>	
☐ SI ☐ NO	
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.	

13	REDUCCIÓN DE TASAS
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>	
☐ SI ☐ NO	
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.	
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐	
Universidades públicas o privadas ☐	
Entidades sin ánimo de lucro ☐	
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos	

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.	

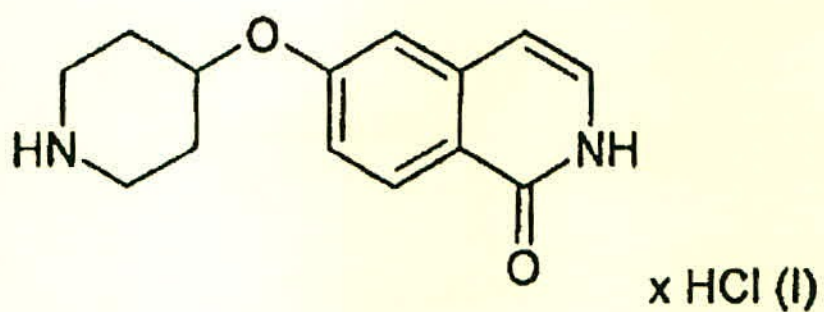
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>14-008928</u> No. <u>14-0012750</u>	Fecha: <u>2014/01/27</u> Fecha: <u>2014/02/04</u>
----	--	---	--

16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u>Luz Clemencia De Paez</u> <u>TD #23555-055</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 39 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 22 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 14 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria (Tres (3) inventores) ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales a 10 por \$372.000.

4

FIGURA CARACTERISTICA





HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. MOHNICKE		Mandy	Alemán	
7. GESSLER		Simon	Alemán	
8. TILLNER		Joachim	Alemán	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. Hauptstrasse 75a, 09661 Rossau, Alemania		Rossau		Alemania
7 August-Bebel-Str. 79, 68199 Mannheim, Alemania		Mannheim		Alemania
8 Von der Höhe 15, 61381 Friedrichsdorf, Alemania		Friedrichsdorf		Alemania
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2013/007518 A1

(43) International Publication Date
17 January 2013 (17.01.2013)

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/062431

(22) International Filing Date:
27 June 2012 (27.06.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11305890.3 8 July 2011 (08.07.2011) EP
11306033.9 29 December 2011 (29.12.2011) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI
[FR/FR]; 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): NAGEL, Norbert
[DE/DE]; Flughafenstraße 50, 64546 M.-Walldorf (DE).
BAUMGARTNER, Bruno [DE/DE]; Roßdörfer Str. 22,
64287 Darmstadt (DE). BERCHTOLD, Harald [DE/DE];
Oberhöchstädterstraße 31a, 61476 Kronberg (DE).
PLETTENBURG, Oliver [DE/DE]; Hauptstraße 36,
65779 Kelkheim (DE). KADEREIT, Dieter [DE/DE];
Freiherr-vom-Stein-Straße 3, 63071 Offenbach (DE).
MOHNICKE, Mandy [DE/DE]; Hauptstrasse 75a, 09661
Rossau (DE). GESSLER, Simon [DE/DE]; August-Bebel-

Str. 79, 68199 Mannheim (DE). TILLNER, Joachim
[DE/DE]; Von der Höhe 15, 61381 Friedrichsdorf (DE).

(74) Agent: MICHALSKI HÜTTERMANN & PARTNER;
Neuer Zollhof 2, 40221 Düsseldorf (DE).

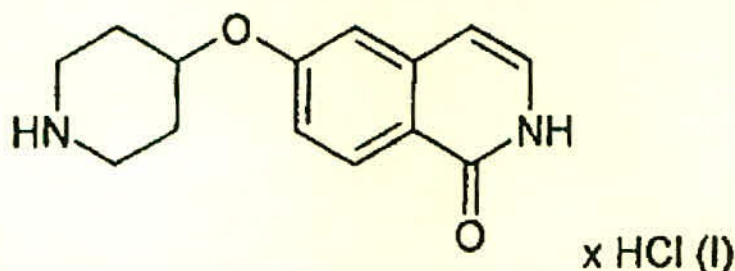
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CRYSTALLINE SOLVATES OF 6-(PIPERIDIN-4-YLOXY)-2H-ISOQUINOLIN-1-ONE HYDROCHLORIDE



(57) Abstract: The present invention relates to crystalline solvates of 6-(Piperidin-4-yloxy)-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride, processes for their preparation and the use thereof.

WO 2013/007518 A1

7

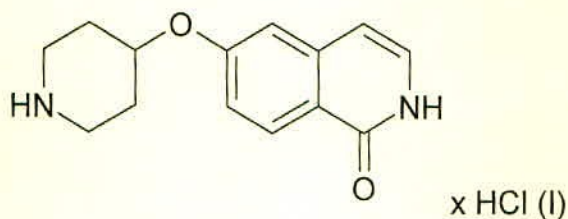
1

SOLVATOS CRISTALINOS DE HIDROCLORURO DE 6-(PIPERIDIN-4-ILOXI)-2H-ISOQUINOLIN-1-ONA

La presente invención se refiere a nuevos solvatos cristalinos de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, a procedimientos para su preparación y a su uso, en particular para la preparación de medicamentos.

La 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona es conocida como un compuesto farmacéuticamente activo. La 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona está descrita como base libre en el documento WO 2007/065916. Los documentos WO2007/012421, WO2008/077550 y WO 2009/080335 describen la síntesis de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona y su hidrocloreuro pero no contienen ninguna prueba de un procedimiento de cristalización reproducible, controlada. El material descrito se obtiene solamente por liofilización.

La sal de ácido clorhídrico (HCl) de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona es el compuesto de la fórmula (I)



El compuesto de la fórmula (I) puede existir también en su forma tautomérica como 1-hidroxi-isoquinolina y este tautómero es una realización adicional de la presente invención.

Los solvatos son compuestos formados por solvatación, que es la combinación de moléculas del disolvente con moléculas o iones del soluto. La solvatación es una interacción de un soluto con el disolvente, que lleva a la estabilización del soluto en la solución. Se puede hacer referencia también al estado solvatado, por medio del cual un ion en una solución forma un complejo con las moléculas del disolvente. El disolvente hace la disolución. Los disolventes pueden ser gases, líquidos, o sólidos. Si el disolvente es un sólido, entonces se pueden disolver gases, líquidos, y sólidos. Son

2

ejemplos de líquido en sólido p.ej. mercurio en oro, que forma una amalgama. Los solvatos y especialmente los solvatos sólidos pueden tener propiedades físicas diferentes y definidas, tales como diferentes perfiles de solubilidad, diferente estabilidad termodinámica, diferente comportamiento de cristalización, diferente filtrabilidad, diferentes temperaturas de punto de fusión y/o diferentes picos de difracción de rayos X. La diferencia en las propiedades físicas de diferentes solvatos y formas polimórficas de los mismos es el resultado de la diferente orientación e interacciones intermoleculares de las moléculas adyacentes en el sólido. Las formas polimórficas de compuestos o solvatos se pueden distinguir por difracción de rayos X y por otros métodos tales como, espectroscopía de infrarrojos o espectroscopía Raman, por ejemplo.

Un hidrato es un solvato que contiene agua. Según la invención el término de un hidrato del compuesto (I) incluye todos los solvatos acuosos del compuesto (I) donde el agua está presente en cualquier relación con el compuesto (I).

Sin embargo, como es conocido por los expertos en la técnica, no se puede prever la presencia de nuevos solvatos sólidos de un compuesto químico conocido. La existencia de fases cristalinas (hidratos o solvatos) no se puede prever. Tampoco se pueden predecir las condiciones en las que tiene lugar la cristalización para dar una forma específica, ni las características de las formas polimórficas y de los solvatos. Puesto que pueden variar propiedades tales como la solubilidad y estabilidad y consecuentemente la idoneidad para el uso y almacenaje de cada polimorfo y solvato, es esencial identificar la existencia de polimorfos para obtener productos farmacéuticos con mejor estabilidad en el almacenaje o mejores perfiles de solubilidad previsibles.

Ha sido el objeto de la presente invención proporcionar nuevas formas sólidas de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto (I)). En particular ha sido el objetivo proporcionar nuevas formas sólidas cristalinas del compuesto (I). En particular ha sido el objetivo proporcionar nuevas formas sólidas cristalinas del compuesto (I), que tengan un perfil favorable de propiedades o que sean útiles en la preparación del compuesto. En particular ha sido el objetivo proporcionar nuevas formas sólidas cristalinas del compuesto (I), que tengan dichas propiedades favorables, que hagan más favorable el uso del compuesto (I) como un compuesto farmacéuticamente activo.

En particular ha sido el objetivo proporcionar nuevas formas sólidas cristalinas del compuesto (I), que tengan propiedades favorables con respecto a la tasa de

estabilidad, solubilidad, procesabilidad, higroscopicidad, fluidez, filtrabilidad o cristalización.

Los objetivos de la invención se cumplen por las siguientes realizaciones.

5

Una realización de la presente invención se refiere a un hidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona. En una realización el hidrato es un dihidrato.

10

Otra realización de la presente invención se refiere al dihidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona y al polimorfo 2 y a cualquier mezcla de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto (I) con un disolvente orgánico, especialmente un solvato seleccionado de un solvato de acetato de metilo, un solvato de 1,4-dioxano o un solvato de acetonitrilo.

15

En el contexto de la presente invención, polimorfo, forma polimórfica, solvato etc. se refieren siempre a un polimorfo, una forma polimórfica o un solvato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona. Los términos "polimorfo", "forma" y "fase" se pueden usar de modo intercambiable en esta memoria. Las formas anhidras y exentas de disolvente así como los hidratos y los solvatos orgánicos de la presente invención se obtuvieron como se indica en los ejemplos que se detallan más adelante.

20

Descripción de las Figuras

25

Figura 1 - Imagen de difracción de rayos X sobre polvo de dihidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, medida en modo de transmisión con radiación $\text{CuK}\alpha_1$ a temperatura ambiente (eje-x: ángulo de difracción 2θ [°]; eje-y: intensidad relativa [% de la reflexión más alta]).

30

Figura 2 -Termograma TGA (análisis termogravimétrico) del dihidrato del compuesto (I).

Figura 3 - Transiciones de fase por DVS (sorción dinámica de vapor) y contenido en agua como una función de la humedad relativa (25-40 °C) del dihidrato que, debido a un período de secado al principio antes de empezar el primer ciclo de sorción, se había convertido en la fase 2.

4

Figura 4 - Imagen de difracción de rayos X sobre polvo del polimorfo 2 del compuesto (I), medida en modo de transmisión con radiación $\text{CuK}\alpha_1$ a temperatura ambiente (eje-x: ángulo de difracción 2θ [°]; eje-y: intensidad relativa [% de la reflexión más fuerte]).

Figura 5 - Imagen de difracción de rayos X sobre polvo del polimorfo 1 del compuesto (I), medida en modo de transmisión con radiación $\text{CuK}\alpha_1$ a temperatura ambiente (eje-x: ángulo de difracción 2θ [°]; eje-y: intensidad relativa [% de la reflexión más fuerte]).

Figura 6 - Imagen de difracción de rayos X sobre polvo del polimorfo 3 del compuesto (I), medida en modo de transmisión a temperatura ambiente con radiación $\text{CuK}\alpha_1$ (eje-x: ángulo de difracción 2θ [°]; eje-y: intensidad relativa [% de la reflexión más fuerte]).

Figura 7 - Transiciones de fase y contenido en agua como una función de la humedad relativa a 25 °C empezando con la Fase 3 (como se determina por DVS y XRPD (difracción de rayos X sobre polvo) con humedad controlada).

Figura 8 - Imagen de difracción de rayos X sobre polvo del polimorfo 4 del compuesto (I), medida en modo de transmisión a temperatura ambiente con radiación $\text{CuK}\alpha_1$ (eje-x: ángulo de difracción 2θ [°]; eje-y: intensidad relativa [% de la reflexión más fuerte]).

Figura 9 - Imagen de difracción de rayos X sobre polvo del solvato de 1,4-dioxano del compuesto (I), medida en modo de transmisión con radiación $\text{CuK}\alpha_1$ a temperatura ambiente (eje-x: ángulo de difracción 2θ [°]; eje-y: intensidad relativa [% de la reflexión más fuerte]).

Figura 10 - Imagen de difracción de rayos X sobre polvo del solvato de acetonitrilo del compuesto (I), medida en modo de transmisión con radiación $\text{CuK}\alpha_1$ a temperatura ambiente (eje-x: ángulo de difracción 2θ [°]; eje-y: intensidad relativa [% de la reflexión más fuerte]).

Figura 11 - Imagen de difracción de rayos X sobre polvo del solvato de acetato de metilo del compuesto (I), medida en modo de transmisión con radiación CuK α_1 a temperatura ambiente (eje-x: ángulo de difracción 2theta (2 θ) [°]; eje-y: intensidad relativa [% de la reflexión más fuerte]).

Figura 12 - Imagen de difracción de rayos X sobre polvo de la forma amorfa del compuesto (I) medida en modo de transmisión con radiación CuK α_1 a temperatura ambiente (eje-x: ángulo de difracción 2theta (2 θ) [°]; eje-y: intensidad relativa [% de intensidad máxima de halo amorfo]).

Figura 13 – Sorción de vapor de agua DVS como una función de la humedad relativa del dihidrato a 25 °C.

Figura 14 - Sorción de vapor de agua DVS como una función de la humedad relativa de la forma amorfa del compuesto (I) a 25 °C con el fin de comparación con el dihidrato.

Hidrato

Una realización de la presente invención es un hidrato cristalino de hidrocloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (I). Otra realización de la presente invención es un hidrato cristalino del compuesto (I) en donde el hidrato contiene aproximadamente 10,5 - 12,5 % de agua (p/p). Otra realización de la presente invención es un hidrato en donde el hidrato contiene 1,85 - 2,2 moléculas de agua por molécula de hidrocloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (I). Otra realización de la presente invención es un hidrato en donde el hidrato contiene 2 moléculas de agua por molécula de hidrocloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (I).

Un hidrato cristalino que contiene 1,85 - 2,2 moléculas de agua por molécula se denomina aquí “dihidrato” y es una realización de la presente invención.

En otra realización del hidrato el contenido en agua es 10,5 – 11,4 % de agua (p/p). En una realización adicional el hidrato contiene aproximadamente 1,85 - 2,0 moléculas de agua.

En una realización adicional del hidrato el contenido en agua es 11,4 % (p/p). En una realización adicional el hidrato contiene 2,0 moléculas de agua por molécula (I).

Aunque la fase de hidrato típicamente contiene aproximadamente 10 - 12,5 % de agua también puede tener lugar con un contenido de agua más bajo. La estructura cristalina del hidrato permanece incluso si se seca el dihidrato y el contenido remanente en agua se reduce hasta aproximadamente 3 %. La absorción de agua es reversible si la humedad del ambiente aumenta de nuevo. El contenido en agua del producto aislado depende de las condiciones de secado utilizadas durante la preparación del hidrato después de la cristalización.

10

En una realización el dihidrato tiene la propiedad de tener al menos una reflexión característica en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a $7,7 \pm 0,2$ grados 2θ .

15 En otra realización el dihidrato tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a $7,7$ (fuerte), $15,2$ (fuerte) y $16,8$ (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

20

En otra realización el dihidrato tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a $7,7$ (fuerte), $15,2$ (fuerte), $16,8$ (media), $22,4$ (fuerte), $25,0$ (fuerte) y $26,6$ (fuerte) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

25 En otra realización el dihidrato tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a $7,7$ (fuerte), $15,2$ (fuerte), $16,8$ (media), $18,4$ (media), $20,4$ (media), $22,4$ (fuerte), $25,0$ (fuerte), $26,6$ (fuerte) y $30,3$ (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

30

En otra realización el dihidrato se puede caracterizar también por su imagen de difracción de rayos X sobre polvo, sustancialmente por la que se muestra en la Figura

1, que ha sido obtenida utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ en modo de transmisión, en donde las intensidades de las reflexiones representadas en la Figura así como las de las reflexiones especificadas antes, no son un pre-requisito, sino que pueden variar.

- 5 El dihidrato se puede caracterizar también por sus parámetros cristalinos que han sido determinados mediante análisis de la estructura cristalina simple.

Se ha encontrado que el dihidrato cristaliza en el grupo espacial P-1, Z=2 con una molécula (I) y dos moléculas de agua en la unidad asimétrica.

- 10 Los datos medidos de la celda unitaria se dan en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros de la celda unitaria del dihidrato del compuesto (I) a temperatura ambiente

Fase	Dihidrato
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1 ; Z=2
Fórmula de adición	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$
Dimensiones de la celda	$a = 6,904 \text{ \AA}$ $b = 9,907 \text{ \AA}$ $c = 12,256 \text{ \AA}$ $\alpha = 107,60^\circ$ $\beta = 96,70^\circ$ $\gamma = 102,73^\circ$
Volumen de la celda V (1)	$764 \text{ \AA}^3$
Densidad ρ (1)	$1,377 \text{ Mg/m}^3$

(1) calculado

- 15 Las moléculas de agua de cristalización están localizadas en canales paralelos al eje cristalográfico y las moléculas de agua forman enlaces de hidrógeno con el anión cloruro así como con el catión molecular.

- 20 El dihidrato se puede caracterizar también por su diagrama TGA como se muestra en la Figura 2.

Al calentar el dihidrato en un ambiente seco, empieza una significativa pérdida de peso ya a una temperatura ligeramente elevada y termina a aproximadamente 110 °C. En este ejemplo el diagrama muestra una pérdida de peso de 0,57 mg de agua que corresponden a 10,8 % en masa, de agua, lo que significa que esta muestra pierde aproximadamente 1,9 mol de agua por mol de compuesto (I) al calentar.

El contenido de agua del dihidrato se puede determinar también por otros métodos conocidos en la técnica tal como la titulación de Karl-Fischer.

- Además el dihidrato se puede caracterizar también por sus isotermas de sorción y desorción de vapor de agua DVS (sorción dinámica vapor) medidas a 25 °C como se muestra en la Figura 3. Antes de empezar el ciclo de sorción el dihidrato de prueba se trata con gas nitrógeno seco dando como resultado una transformación en la fase 2 como se muestra en la XRPD con humedad controlada. Como se muestra en la Figura 3, las isotermas de sorción y desorción son casi iguales. En el ciclo de sorción el contenido en agua de la prueba aumenta rápidamente cuando la fase 2 se expone a humedades relativas entre 1 y 20 % y permanece casi constante entre 20 y 95 %. En el ciclo de desorción el contenido en agua permanece casi constante cuando el dihidrato se expone a humedades relativas entre 95 % y 20 %. Por debajo del 20 % de humedad relativa empieza una pérdida de peso y se hace fuerte por debajo del 10 %, especialmente por debajo del 5 %. El cambio de masa a humedad relativa baja es completamente reversible y cuando la humedad aumenta de nuevo, la rehidratación tiene lugar rápidamente con muestras pequeñas. Sin embargo, la rehidratación de las muestras voluminosas de muestras sobresecadas puede ser considerablemente más larga y la rehidratación puede requerir varios días. A 40 °C, se observan isotermas de sorción y desorción de agua casi idénticas.

- Dependiendo de las condiciones ambientales y de almacenaje del dihidrato, especialmente si la humedad está por debajo de aproximadamente 10 %, especialmente por debajo de aproximadamente 5 %, el dihidrato se puede transformar parcial o completamente en el polimorfo 2. El grado de conversión depende de la humedad, del tamaño de la muestra y de la duración de la exposición a un ambiente seco. Por lo tanto en una realización adicional la invención se refiere al dihidrato que comprende una cantidad de polimorfo 2 en un intervalo de 1 % a 99 %, especialmente

en un intervalo de 1 a 10 %. Con fines de definición cualquier cantidad de otro polimorfo se calcula con relación a la cantidad de dihidrato.

5 El análisis de XRPD en una cámara de humedad reveló que a una humedad relativa bastante baja (2 %) y cuando la muestra está casi completamente deshidratada, tiene lugar una transformación en la fase 2. Para la medida, la humedad relativa (h.r.) de la cámara se bajó en primer lugar linealmente de 50 % a 2 % en 6 horas, se mantuvo a 2 % durante 6 horas, después se sometió dos veces a un ciclo entre 2 % y 95 % durante 6 horas (manteniendo la muestra a 95 % y 2 % durante 6 horas), y finalmente se
10 aumentó a 50 % durante 7 horas. Se observó una transformación reversible del hidrato en la fase 2 al 2 % de humedad relativa, la transformación de nuevo en el dihidrato tiene lugar entre 8 y 10 % h.r.

Cuando se realizó la XRPD con humedad controlada a 25 y 40 °C, se obtuvieron resultados bastante idénticos.

15 Por otro lado, la XRPD a temperatura controlada demuestra que esta pérdida de agua va acompañada o seguida por la transformación en la fase 3, cuya transformación empieza a tener lugar a aproximadamente 90 °C.

20 En base a estos hallazgos el dihidrato es estable por debajo de 90 °C y por lo tanto también a temperatura ambiente. Por lo tanto, en comparación con los otros polimorfos anhidros descritos, el dihidrato es particularmente adecuado cuando se desea una alta estabilidad. Es el único que se puede conservar a humedades relativas entre 20 y 95 % en diferentes ambientes por debajo de 90 °C, que son las condiciones normales de
25 almacenaje, sin el riesgo de transformación en otra fase cristalina descrita. Incluso si se expone a un ambiente muy seco, la posible pérdida de agua es reversible y el agua perdida se gana de nuevo una vez que el compuesto vuelve a un ambiente que tiene las condiciones de humedad normales. Por lo tanto, el dihidrato es en particular adecuado para la preparación de medicamentos y composiciones farmacéuticas con
30 mejor estabilidad.

Además, el material amorfo correspondiente es higroscópico y el contenido en agua varía mucho más con la humedad relativa en comparación con el dihidrato. Esta absorción de agua y variabilidad del contenido en agua hace que sea difícil una

dosificación exacta durante la fabricación del producto farmacéutico. En contraste, se ha demostrado que el dihidrato es estable durante más de dos años en las condiciones normales de almacenaje (no se detecta descomposición a 25 °C/ 65 % de humedad relativa). Por consiguiente, el dihidrato cristalino es por lo tanto la forma sólida preferida para la fabricación del producto farmacéutico.

Además el dihidrato se puede caracterizar también por sus isotermas de sorción y desorción de vapor de agua DVS (sorción dinámica vapor) medidas a 25 °C como se muestra en la Figura 13. De este modo, es posible una comparación con la caracterización del compuesto amorfo (I) por sus isotermas de sorción y desorción de vapor de agua DVS (dinámica vapor sorción) medidas a 25 °C que se muestran en la Figura 14. El dihidrato de manera sorprendente e inesperada pertenece a la rara clase de los hidratos estequiométricos, esto es, el dihidrato mantiene un contenido de agua bastante constante cuando se expone a un amplio intervalo de humedades relativas.

Esta propiedad es ventajosa por ejemplo cuando el ingrediente activo farmacéutico se seca después de la cristalización o se pesa durante la fabricación de la forma farmacéutica así como durante el almacenaje de la forma farmacéutica sólida.

Como ya se ha mencionado el material amorfo es higroscópico y ajusta su contenido de agua a la humedad relativa ambiental (Figura 13). Sólo se alcanza un peso (molecular) estable de este material, si por casualidad el contenido de agua corresponde al equilibrio del contenido de agua en la humedad relativa ambiental, a la que se expone la muestra. Además muchas propiedades claves del material amorfo cambian con su contenido en agua, tales como la movilidad molecular, la velocidad de disolución y la tendencia a transformarse en otras fases sólidas. Por lo tanto, el material amorfo higroscópico se debe considerar como desfavorable para las formas farmacéuticas sólidas orales. De manera inesperada el dihidrato estrechamente relacionado es adecuado como un sólido para la fabricación de un producto farmacéutico debido a sus propiedades y estabilidad favorables.

Polimorfo 2

Otro aspecto de la presente invención se refiere al polimorfo 2 del compuesto (I) que tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a 8,1 (media),

17

11

15,8 (fuerte) y
16,5 (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

En otro aspecto el polimorfo tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$,
a

8,1 (media), 15,8 (fuerte), 16,5 (media), 17,7 (media), 19,6 (media),
20,8 (media), 22,2 (media), 25,0 (media), 26,6 (media) y
30,5 (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

En otra realización el polimorfo 2 se puede caracterizar también por su imagen de difracción de rayos X sobre polvo, sustancialmente como la que se muestra en la Figura 4.

Esta ha sido obtenida utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ en modo de transmisión, en donde las intensidades de las reflexiones representadas en la Figura así como las de las reflexiones especificadas antes, no son un pre-requisito, sino que pueden variar.

El polimorfo 2 se puede caracterizar también por su sorción de vapor de agua DVS, en donde se transforma en el dihidrato, y las isothermas de desorción, en donde se vuelve a transformar en la forma 2. Para más detalles véase la descripción del dihidrato y la Figura 3.

El polimorfo 2 no se obtiene directamente por cristalización en la solución. Típicamente se forma a temperatura ambiente o a 40°C , cuando se expone el dihidrato a una humedad relativa bastante baja (preferiblemente inferior al 5 %, más preferiblemente inferior al 2 %) y se vuelve a transformar en el dihidrato cuando se expone el polimorfo 2 a una humedad creciente preferiblemente a una humedad relativa por encima de aproximadamente 10 %. Por consiguiente, el polimorfo 2 es especialmente útil si se debe obtener el dihidrato.

Dependiendo de las condiciones ambientales y de almacenaje del polimorfo 2, especialmente si aumenta la humedad por encima de aproximadamente 10 %, el polimorfo 2 se transforma parcial o completamente en el dihidrato y de este modo la muestra puede comprender el dihidrato en un intervalo de 0,1 % a 100 %.

En un aspecto adicional la invención se refiere a los polimorfos 1, 3 y 4 del compuesto (I), que a diferencia del polimorfo 2, se pueden obtener directamente del compuesto (I) y que después también se pueden convertir en el dihidrato.

- 5 En un aspecto los tres polimorfos anhidros se caracterizan por presentar en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, reflexiones características al menos a
- 1) 15,4 grados 2θ y dentro de cada uno de los intervalos seleccionados de
 - 2) 16,6 - 16,8 y
 - 10 3) 21,5 - 21,7 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

Polimorfo 1

- Otro aspecto de la presente invención se refiere al polimorfo 1 de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona que tiene al menos
- 15 reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo (XRPD) utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a
- 4,5 (media),
15,4 (fuerte),
16,8 (fuerte),
20 21,7 (media) y
24,7 (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

- En otro aspecto el polimorfo 1 tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$,
- 25 a
- 4,5 (media), 15,4 (fuerte), 16,8 (fuerte), 19,8 (débil), 21,7 (media),
22,5 (fuerte), 22,8 (fuerte), 24,7 (media) y
27,3 (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

- 30 En otra realización el polimorfo 1 se puede caracterizar también por su imagen de difracción de rayos X sobre polvo tal como la que se muestra en la Figura 5.
- Esta se ha obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ en modo de transmisión, en donde las intensidades de las reflexiones representadas en la Figura así como las de las reflexiones especificadas antes, no son un pre-requisito, sino que pueden variar.

El polimorfo 1 se puede caracterizar también por sus características de fusión tales como su punto de fusión con una DSC (calorimetría diferencial de barrido). Al calentar, la fase 1 empieza a fundir a aproximadamente 300 °C, precedida y acompañada por descomposición química. No se observa ninguna transformación en otra fase cristalina antes de la fusión.

La exposición a humedad elevada causa la transformación en dihidrato como se determina por XRPD con humedad controlada realizada a 25 °C. La humedad relativa en la cámara se mantuvo en primer lugar a 2 % durante 6 horas, después se aumentó linealmente a 95 % durante 19 horas, se mantuvo a 95 % durante 6 horas, se disminuyó linealmente a 2 % durante 19 horas y se mantuvo a 2 % durante otras 10 horas. La fase 1 se transformó en el dihidrato después de aproximadamente 15 min a 95 %, el cual a su vez cambió a la fase 2 después de aproximadamente 40 min a 2 % h.r.

También el almacenaje de la fase 1 a 20 °C y 75 % de humedad relativa causó la conversión completa en el dihidrato antes de 3 semanas. La tasa de conversión guarda correlación con la humedad relativa.

Los experimentos de maduración con suspensiones partiendo de mezclas de fases (véanse los experimentos de maduración) indican que en el intervalo de temperatura de 0 a 40 °C la fase 1 es únicamente un polimorfo metaestable.

El polimorfo 1 se puede utilizar por tanto en la preparación del dihidrato y además en la preparación del polimorfo 2.

Polimorfo 3

Otro aspecto de la presente invención se refiere al polimorfo 3 de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona que tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a

4,5 (media),

15,4 (fuerte),

16,7 (fuerte),

21,7 (fuerte) y

25,5 (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

En otro aspecto el polimorfo 3 tiene la propiedad de tener reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a

- 5 4,5 (media), 15,4 (fuerte), 16,7 (fuerte), 21,7 (fuerte), 22,0 (media),
22,3 (media) y 25,5 (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

- 10 El polimorfo 3 se puede caracterizar también por su imagen de difracción de rayos X sobre polvo que es sustancialmente como la que se muestra en la Figura 6. Esta se ha obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ en modo de transmisión, en donde las intensidades de las reflexiones representadas en la Figura así como las de las reflexiones especificadas antes, no son un pre-requisito, sino que pueden variar, y representan otra realización de la invención.

- 15 El polimorfo 3 se puede caracterizar también por sus características de fusión tales como su punto de fusión con una DSC. Al calentar, la fase 3 empieza a fundir a aproximadamente 300°C , precedida y acompañada por descomposición química. No se observa ninguna transformación en otra fase cristalina antes de la fusión.

- 20 La exposición a humedad elevada causa la transformación en el dihidrato como se determina por XRPD con humedad controlada realizada a 25°C . La humedad relativa (h.r.) en la cámara se bajó en primer lugar linealmente de 50 % a 2 % en 6 horas, se mantuvo a 2 % durante 6 horas, después se aumentó linealmente a 95 % durante 12 horas, se mantuvo a 95 % durante 6 horas, se disminuyó linealmente a 2 % en 12
25 horas y se mantuvo a 2 % durante otras 6 horas. Como resultado, la fase 3 se transformó en el hidrato después de aproximadamente 30 min a 95 %, el cual a su vez cambió a la fase 2 después de aproximadamente 30 min a 2 % h.r.

- Además, la fase 3 se puede caracterizar también por sus isothermas de sorción y desorción de vapor de agua DVS (sorción dinámica de vapor) medidas a 25°C . (Figura 7).
- 30

La Figura está de acuerdo con la XRPD de humedad controlada descrita antes, dicha fase 3 permanece con el aumento de humedad y se cambia en el dihidrato anterior a aproximadamente 80 % de humedad relativa (ciclo 1, sorción). Con la disminución de la

humedad el dihidrato se convierte de nuevo a baja humedad (por debajo de aproximadamente 10 % h.r.) en la fase 2 (ciclo 1, desorción). La fase 2 se convierte después en el dihidrato con el aumento de humedad y a lo largo de la misma isoterma se convierte de nuevo con la disminución de la humedad en el polimorfo 2 (ciclo 2, véase también la Figura 3)

Las correspondientes Figuras DVS para las transformaciones de la fase 1 y fase 4 en el dihidrato, que después se convierte de nuevo en la fase 2 parecen similares.

10 También el almacenaje de la fase 3 a 20 °C y 75 % de humedad relativa causó la conversión completa en el dihidrato antes de 3 semanas. La tasa de conversión guarda correlación con la humedad relativa. Cuando se suspendió en agua, se observó casi inmediatamente la transformación completa en el dihidrato (<10 min).

15 Además, los experimentos de maduración con suspensiones partiendo de mezclas de fases en disolventes orgánicos secos (véase Ejemplos) indican que en el intervalo de temperatura de 0 a 40 °C, la fase 3 es la fase anhidra más estable. Estos datos demuestran que el polimorfo 3 es a temperatura ambiente y alrededor de ella la fase más estable a humedad relativa baja (menos de aproximadamente 10 % de humedad relativa).

El polimorfo 3 se puede obtener fácilmente por cristalización en diferentes disolventes exentos de agua a temperaturas elevadas y es por lo tanto adecuado para el aislamiento y purificación del compuesto (I) crudo.

Polimorfo 4

La presente invención se refiere además al polimorfo 4 de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona que tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$,

a

15,4 (media),

16,7 (media),

21,5 (fuerte) y

30,7 (débil) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

En otro aspecto el polimorfo 4 tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a

- 5 15,4 (media), 16,7 (media), 16,9 (media), 21,5 (fuerte), 21,9 (débil),
22,4 (media), 23,2 (débil), 27,6 (débil) y 30,7 (débil) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

- 10 En otra realización, el polimorfo 4 se puede caracterizar también por su imagen de difracción de rayos X sobre polvo tal como la que se muestra en la Figura 8. Esta se ha obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ en modo de transmisión, en donde las intensidades de las reflexiones representadas en la Figura así como las de las reflexiones especificadas antes, no son un pre-requisito, sino que pueden variar.

- 15 El polimorfo 4 se puede caracterizar también por sus características de fusión tales como su punto de fusión determinado con DSC (calorimetría diferencial de barrido). Al calentar, la fase 4 empieza a fundir a aproximadamente 300°C , precedida y acompañada por descomposición química. No se observa ninguna transformación en otra fase cristalina 1, 2 o 3 antes de la fusión.

- 20 La exposición a humedad elevada causa la transformación en el dihidrato como se determina por XRPD con humedad controlada. En primer lugar se bajó linealmente la humedad de 50 % a 2 % en 6 horas, se mantuvo a 2 % durante 6 horas, después se aumentó linealmente a 95 % durante 12 horas, se mantuvo a 95 % durante 6 horas, se disminuyó linealmente a 2 % en 12 horas y se mantuvo a 2 % durante otras 6 horas.
- 25 Como resultado, la fase 4 se transformó en el dihidrato después de aproximadamente 15 min a 95 %, el cual a su vez cambió a la fase 2 después de aproximadamente 20 min a 2 % h.r.

- 30 El polimorfo 4 se puede caracterizar también por sus isothermas de sorción y desorción de vapor de agua DVS (sorción dinámica de vapor). El comportamiento de sorción/desorción del polimorfo 4 es similar al representado en la Figura 7 para el polimorfo 3.

También el almacenaje de la fase 4 a 20°C y 75 % de humedad relativa causó la

17

conversión completa en el dihidrato antes de 3 semanas. La tasa de conversión aparentemente guarda una correlación con la humedad relativa.

Los experimentos de maduración con suspensiones partiendo de mezclas de fases en disolventes orgánicos secos indican que en el intervalo de temperatura de 0 a 40 °C la fase 4 es únicamente una fase metaestable.

Solvatos

Además, la presente invención se refiere a un solvato de 1,4-dioxano, un solvato de acetato de metilo, y un solvato de acetonitrilo del hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

El solvato de 1,4-dioxano según la invención presenta reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a 15,1 (fuerte) y 22,5 (fuerte) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

En otro aspecto el solvato de 1,4-dioxano tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a

15,1 (fuerte), 19,7 (media), 20,3 (media), 21,6 (media), 22,5 (fuerte), 23,8 (medio, 24,9 (media), y 30,2 (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

En otra realización, el solvato de 1,4-dioxano se puede caracterizar también por su imagen de difracción de rayos X sobre polvo tal como la que se muestra en la Figura 9. Esta se ha obtenido utilizando $\text{CuK}\alpha_1$ radiación en modo de transmisión, en donde las intensidades de las reflexiones representadas en la Figura así como las de las reflexiones especificadas antes, no son un pre-requisito, sino que pueden variar.

Según la difracción de rayos X sobre polvo a temperatura controlada, la DSC y el TGA, el solvato de 1,4-dioxano presentó una pérdida de peso de 16,6 % en el análisis termogravimétrico principalmente en un intervalo de temperatura de 80 a 120 °C, en comparación con el 16,6 % esperado para un hemi-solvato y el 23,9 % para un equivalente molar de dioxano. En este intervalo de temperatura, se observó la transformación en fase 3 como se determina por XRPD. El solvato es de este modo relativamente estable.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso del solvato de 1,4-dioxano para la producción del polimorfo 3 secando el solvato de 1,4-dioxano a alta temperatura, p.ej. en un intervalo de temperatura de aproximadamente 80 a 120 °C.

En otro aspecto se puede preparar el dihidrato secando el solvato de 1,4-dioxano y exponiendo el producto exento de disolvente a una atmósfera húmeda a aproximadamente 0 a 40 °C para obtener el dihidrato.

La relación molar de 1,4-dioxano y compuesto (I) en el solvato de 1,4-dioxano puede variar.

En una realización de la invención el contenido de 1,4-dioxano varía de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 0,1, en otra realización de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 0,3, en otra realización de aproximadamente 1 a aproximadamente 0,3, en otra realización de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,3, en otra realización aproximadamente 0,5 equivalentes molares de 1,4-dioxano cuyo último contenido de 1,4-dioxano corresponde a la pérdida de peso de muestras del solvato de dioxano determinado por TGA. Un objetivo particular es por lo tanto un hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona x 0,5 solvato de 1,4-dioxano.

El solvato de acetonitrilo es otro objetivo de la presente invención. Este solvato presenta al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a 6,8 (media), 11,3 (media) y 27,7 (fuerte) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

En otro aspecto el solvato de acetonitrilo tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a

6,8 (media), 11,3 (media), 15,3 (fuerte), 20,9 (media), 23,9 (fuerte), 24,0 (media), 27,4 (media), y 27,7 (fuerte) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

En otra realización, el solvato de acetonitrilo se puede caracterizar también por su imagen de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 10, que ha sido obtenida en suspensión utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ en modo de

transmisión, en donde las intensidades de las reflexiones representadas en la Figura así como las de las reflexiones especificadas antes, no son un pre-requisito, sino que pueden variar.

- 5 El solvato de acetonitrilo se puede utilizar en la purificación del compuesto (I) recristalizándole en la forma de este solvato a partir del compuesto (I).

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso del solvato de acetonitrilo del compuesto (I) para purificar el compuesto (I).

- 10 El solvato de acetato de metilo según la invención presenta al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo medido en suspensión (capilar) utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ en modo de transmisión, a 15,0 (fuerte) y 23,7 (fuerte) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

- 15 En otro aspecto el solvato de acetato de metilo tiene la propiedad de tener al menos reflexiones características en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a

6,9 (media), 15,0 (fuerte), 20,8 (media), 22,8 (media), 23,7 (fuerte), 24,0 (media), 25,1 (media), y 28,0 (media) grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

- 20 En otra realización, el solvato de acetato de metilo se puede caracterizar también por su imagen de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 11, que se ha obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ en modo de transmisión, en donde las intensidades de las reflexiones representadas en la Figura así como las de las reflexiones especificadas antes, no son un pre-requisito, sino que pueden variar.

- 25 Fuera de las aguas madres, el solvato de acetato de metilo es solamente moderadamente estable y en la presencia de humedad empieza a transformarse en el hidrato. Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso del solvato de acetato de metilo del compuesto (I) para la producción del hidrato, por ejemplo someténdolo a condiciones, tales como una elevada temperatura y/o una elevada humedad que facilitan la pérdida de acetato de metilo y atraen el agua.
- 30

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una forma polimórfica o una mezcla de formas polimórficas y del hidrato de hidrocloreto de 6(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona según la presente invención, como un producto farmacéutico o medicamento.

- 5 En una realización la invención se refiere al uso de una forma polimórfica seleccionada de las formas polimórficas 1, 2, 3, 4 y el hidrato o una mezcla de estas formas que comprende al menos una de las formas polimórficas 1, 2, 3, 4, y el hidrato como un producto farmacéutico o medicamento.

- 10 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende al menos una forma polimórfica o un solvato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona según la presente invención, especialmente una forma seleccionada de las formas polimórficas 1, 2, 3, 4, y el hidrato y uno o más excipientes farmacéuticos aceptables, esto es, sustancias inactivas tales como diluyentes y otras sustancias auxiliares. En una realización de la invención la
- 15 composición farmacéutica comprende una de las formas polimórficas 1, 2, 3, o 4, especialmente el polimorfo 2, y en segundo lugar el hidrato en cualquier proporción. En otra realización la composición farmacéutica comprende el hidrato.

- 20 Las composiciones farmacéuticas sólidas, que se pueden emplear cuando se utiliza el compuesto (I) como un medicamento en medicina humana y en medicina veterinaria, normalmente contienen un polimorfo o polimorfos del compuesto (I) o el hidrato en un porcentaje de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 90 % en peso, en particular de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % en peso, por ejemplo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % en peso, y con una cantidad de
- 25 aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 100 mg, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, por dosis unitaria.

Todos los valores mencionados se calculan con respecto a la 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona base libre que tiene un peso molecular de 244,12.

- 30 Pero dependiendo del tipo de la composición farmacéutica y otras particularidades del caso específico, el porcentaje y la cantidad se pueden desviar de los indicados.

En general, los excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica. Un diluyente, o sustancia vehículo, es cualquier compuesto que es farmacéuticamente

aceptable y adecuado para aumentar el volumen aparente de la composición farmacéutica sólida, de modo que el producto final tenga la forma y volumen apropiados para la administración y dosificación por el paciente o el médico. Son ejemplos de diluyentes las grasas y aceites vegetales, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, fosfato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, almidón etc. y combinaciones de los mismos. Ejemplos de otros compuestos auxiliares, que pueden estar presentes en una composición farmacéutica para alcanzar el perfil de propiedades deseado y/o ayudar en su fabricación, son los antiadherentes, aglutinantes (p.ej. goma arábica, gelatina, celulosa, derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio, almidón, sacarosa, polietilenglicol, etc.), sales tampón, recubrimientos (p.ej. celulosa, polímeros sintéticos, shellac, polisacáridos etc.), disgregantes (p.ej. almidón, celulosa, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, gomas tales como agar, goma guar, etc.), aromas y colores, deslizantes, lubricantes (p.ej. talco, sílice, estearato de magnesio etc.), conservantes (p.ej. antioxidantes tales como vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo y selenio, metionina, cisteína, ácido cítrico, citrato de sodio, metilparabeno, propilparabeno etc.), absorbentes, edulcorantes, agentes humectantes y otros incluyendo p.ej. gelatina, caseína, lecitina, goma arábica, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetoestearílico, ésteres de sorbitán, polioxietilenalquil-éteres, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, ésteres de ácidos grasos y sorbitán polioxietilenados, polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, derivados de celulosa, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona etc., así como cualquier combinación de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tener cualquier forma adecuada para dosificación y administración en el uso deseado del compuesto (I) y pueden ser, p.ej., una suspensión, comprimido, píldora, cápsula dura o blanda, comprimido para chupar, y similares. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar, por ejemplo, oralmente, bucalmente, rectalmente, parenteralmente, subcutáneamente, nasalmente, tópicamente, por inhalación o por vía oftálmica o transdérmica, especialmente por vía oral, dependiendo la administración preferida del caso particular. La dosis, que se emplea cuando se trata un sujeto, preferiblemente un

mamífero, más preferiblemente un ser humano, con el compuesto (I) en la forma de uno o más polimorfos o el hidrato según la invención y que es eficaz para obtener el resultado terapéutico o profiláctico deseado, varía y es determinada por el médico a la vista de las particularidades del caso específico. Como es conocido en la técnica, la dosis depende de una variedad de factores tales como, por ejemplo, la gravedad de la afección a tratar, la salud general, la vía de administración, el peso corporal, sexo, dieta, tiempo y vía de administración, la duración deseada del tratamiento, las velocidades de absorción y excreción, la combinación con otros fármacos, y otros. La dosis total diaria de una fase cristalina o una mezcla de fases cristalinas (anhidras y/o hidratadas) del compuesto (I) según la invención, se puede administrar a un paciente en una dosis única o en dosis divididas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una forma polimórfica o una mezcla de formas polimórficas y del hidrato del hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona según la presente invención como un producto farmacéutico o medicamento en combinación con uno o más ingredientes adicionales farmacológicamente activos que tienen por ejemplo, efectos favorables sobre alteraciones metabólicas o trastornos frecuentemente asociados con ellas. Son ejemplos de tales medicamentos

1. medicamentos que bajan la glucosa, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes,
3. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
4. medicamentos antiescleróticos,
5. agentes antiobesidad,
6. ingredientes activos antiinflamatorios,
7. ingredientes activos antitrombóticos,
8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión,
9. ingredientes activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Estos medicamentos se pueden combinar con los compuestos de la invención de la fórmula (I), en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación de los ingredientes activos puede tener lugar mediante administración por

separado de los ingredientes activos al paciente o en la forma de productos de combinación en los que una pluralidad de ingredientes activos está presente en una preparación farmacéutica.

- 5 Otros ingredientes activos adecuados para los productos de combinación son especialmente:

Todos los agentes antidiabéticos que se mencionan en la Rote Liste 2011, Chapter 12; Todos los agentes antihipertensivos que se mencionan en la Rote Liste 2011, Capítulo 17; todos los agentes adelgazantes/depresores del apetito que se mencionan en la Rote Liste 2011, Capítulo 19; todos los bloqueantes de los receptores beta, los bloqueantes de los canales de calcio y los inhibidores del sistema renina-angiotensina que se mencionan en la Rote Liste 2011, Capítulo 27, por ejemplo amlodipino; todos los agentes adelgazantes/depresores del apetito que se mencionan en la Rote Liste 2011, Capítulo 1; todos los reductores de lípidos que se mencionan en la Rote Liste 2011, Capítulo 58. En una realización se pueden combinar con los inhibidores de la ACE (enzima convertidora de la angiotensina) tales como benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril o zofenopril.

En una realización se pueden combinar con bloqueantes de los canales de calcio tales como verapamilo, galopamilo, fendilina, diltiazem, nitrendipino, felodipino, amlodipino, nifedipino, lercanidipino, nimodipino, nicardipino, lacidipino, isradipino, nisoldipino, nilvadipino o manidipino.

Estos ingredientes activos se pueden combinar con los compuestos de la invención de la fórmula I, especialmente para una mejora sinérgica de la acción. La combinación de los ingredientes activos se puede administrar mediante la administración por separado de los ingredientes activos al paciente o en la forma de preparaciones de combinación en las que una pluralidad de ingredientes activos está presente en una formulación farmacéutica. La mayor parte de los ingredientes activos mencionados más adelante están descritos en USP Dictionary of USAN e International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2006.

En una realización de la presente invención, una fase anhidra o una mezcla de fases anhidras del compuesto (I) y/o el hidrato según la invención, o una composición farmacéutica que los comprende, se utilizan en el tratamiento, incluyendo terapia y/o

profilaxis/prevención, de enfermedades asociadas con la Rho-cinasa y/o la fosforilación mediada por la Rho-cinasa de la miosina-fosfatasa de cadena ligera, en particular para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial oclusiva periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia del corazón, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, daño orgánico incluyendo la insuficiencia orgánica isquémica, pulmón fibroso, hígado fibroso, insuficiencia hepática, nefropatía (incluyendo las nefropatías inducidas por hipertensión, no inducidas por hipertensión, y las nefropatías diabéticas), insuficiencia renal, riñón fibroso, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia orgánica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome disneico agudo del adulto, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, p.ej. dolor neuropático; degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arterioesclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, restenosis de los vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, osteopatía tal como osteoporosis, infección de los tractos digestivos con bacterias, sepsis, desarrollo y evolución del cáncer, p.ej. cánceres de mama, de colon, de próstata, de ovarios, de cerebro y de pulmón y sus metástasis.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de una forma polimórfica o una mezcla de formas polimórficas y/o el hidrato de hidrócloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona según la invención para la fabricación de un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento, incluyendo terapia y/o profilaxis/prevención, de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial oclusiva periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia del corazón, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, daño orgánico incluyendo la insuficiencia orgánica isquémica, pulmón fibroso, hígado fibroso, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo las nefropatías inducidas por hipertensión, no inducidas por hipertensión, y las nefropatías diabéticas, insuficiencia renal, riñón fibroso, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia orgánica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome disneico agudo del adulto, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, p.ej. dolor neuropático; degeneración

neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arterioesclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, restenosis de los vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección de los tractos digestivos con bacterias, sepsis, desarrollo y evolución del cáncer, p.ej. cánceres de mama, de colon, de próstata, de ovarios, de cerebro y de pulmón y sus metástasis.

- Según una realización de la invención, la composición farmacéutica según la invención contiene el polimorfo 1 del compuesto (I). Según otra realización, contiene el polimorfo 1 del compuesto (I) en combinación con el polimorfo 2 del compuesto (I) y/o el polimorfo 3 del compuesto (I) y/o el polimorfo 4 del compuesto (I), por ejemplo el polimorfo 1 del compuesto (I) en combinación con el polimorfo 3 del compuesto (I) o el polimorfo 1 del compuesto (I) en combinación con el polimorfo 4 del compuesto (I).
- Según otra realización de la invención, la composición farmacéutica según la invención contiene el polimorfo 3 del compuesto (I). Según otra realización, contiene el polimorfo 3 del compuesto (I) en combinación con el polimorfo 1 del compuesto (I) y/o el polimorfo 2 del compuesto (I) y/o el polimorfo 4 del compuesto (I), por ejemplo el polimorfo 3 del compuesto (I) en combinación con el polimorfo 4.

- Según otra realización de la invención, la composición farmacéutica según la invención contiene el polimorfo 4 del compuesto (I). Según otra realización, contiene el polimorfo 4 del compuesto (I) en combinación con el polimorfo 1 del compuesto (I) y/o el polimorfo 2 del compuesto (I) y/o el polimorfo 3 del compuesto (I), por ejemplo el polimorfo 4 del compuesto (I) en combinación con el polimorfo 2.

- Según otra realización de la invención, la composición farmacéutica contiene el hidrato del compuesto (I). Según otra realización, la composición farmacéutica contiene el hidrato del compuesto (I) en combinación con el polimorfo 1 del compuesto (I) y/o el polimorfo 2 del compuesto (I) y/o el polimorfo 4 del compuesto (I), por ejemplo el hidrato del compuesto (I) en combinación con el polimorfo 2. En una realización de la presente invención el hidrato se usa solo, esto es, se usa sustancialmente libre de los otros polimorfos, en la composición farmacéutica. Sustancialmente libre significa que contiene menos del 10 %, preferiblemente menos del 5 %, más preferiblemente menos del 1 % de uno o más de los otros polimorfos, especialmente del polimorfo 2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación del formas polimórficas y solvatos según la invención. En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la purificación de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona que comprende una etapa de cristalización, en donde se obtienen el polimorfo 1, polimorfo 2, polimorfo 3, polimorfo 4, o el hidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona descritos anteriormente. Dicho procedimiento comprende preferiblemente la preparación del polimorfo 1, polimorfo 2, polimorfo 3, polimorfo 4, o de un dihidrato como se indica más adelante. En otra realización de un procedimiento para la purificación de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, se pueden preparar y usar un solvato de acetato de metilo, un solvato de 1,4 dioxano o un solvato de acetonitrilo, del mismo.

En general, las formas polimórficas y los solvatos de la invención, se pueden obtener mediante cristalización o recristalización del compuesto (I), partiendo de una solución del compuesto (I) o de una suspensión del compuesto (I) o del compuesto (I) sólido. Se puede haber obtenido una solución del compuesto (I), o una suspensión del compuesto (I), al final de la síntesis química del compuesto (I), o se puede haber obtenido disolviendo o suspendiendo el compuesto (I) crudo sintetizado previamente. El término "compuesto (I) crudo" comprende cualquier forma del compuesto (I), p.ej. el material obtenido directamente de la síntesis química, una forma polimórfica o solvato definidos o una mezcla de formas polimórficas y/o solvatos, que pueden no haber sido caracterizadas con respecto a sus propiedades cristalinas, y que se tienen que transformar en una forma polimórfica o solvato definidos o en otra forma polimórfica o solvato definidos.

Más específicamente, las formas polimórficas 1, 3 y 4 y los solvatos de la invención se pueden obtener mediante

(a) proporcionar una solución o suspensión del compuesto (I), por ejemplo disolviendo o suspendiendo el compuesto (I) crudo en un disolvente adecuado tal como un alcohol, p.ej. metanol, etanol, isopropanol; una cetona, p.ej. acetona o metil etil cetona; un éter, p.ej. tetrahidrofurano o dioxano; u otros disolventes tales como acetonitrilo o acetato de metilo, en donde una solución del compuesto (I) generalmente es una solución límpida y opcionalmente puede haber sido filtrada,

(b) mantener, calentar, enfriar y/o concentrar la solución o suspensión y/o añadir uno o más disolventes adicionales, con o sin agitación tal como agitando, para formar cristales de un polimorfo o solvato definido deseado o para permitir la formación de un polimorfo o solvato definido deseado, y

(c) aislar el polimorfo o solvato definido.

Los procedimientos para preparar las formas polimórficas y los solvatos del compuesto (I) se pueden llevar a cabo con equipo convencional y según procedimientos estándares. Por ejemplo, la concentración de una solución o suspensión en la etapa (b) se puede realizar separando por destilación el disolvente parcial o totalmente a presión atmosférica o a presión reducida. El aislamiento de un polimorfo o solvato en la etapa (c) se puede realizar por cualquier técnica convencional tal como filtración o filtración a vacío o centrifugación. El aislamiento puede comprender también el secado, p.ej. aplicando temperaturas elevadas y/o presión reducida, por ejemplo una presión moderadamente reducida a aproximadamente temperatura ambiente, esto es, una temperatura de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 25 °C, por ejemplo a aproximadamente 20 °C, o a aproximadamente 40 °C.

En una realización preferida, la solución o suspensión puede ser sembrada en la etapa (a) o etapa (b) para promover la cristalización o la transformación del polimorfo. La siembra se hace preferiblemente con una pequeña cantidad del polimorfo o solvato deseado, por ejemplo polimorfo 1, polimorfo 3 o polimorfo 4.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dihidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, comprendiendo el procedimiento las etapas de

(a) disolver hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona en un disolvente adecuado que contiene agua o en agua sola a una temperatura adecuada para obtener una solución,

(b) concentrar la solución evaporando el disolvente parcialmente lo suficiente para permitir la formación de cristales de dihidrato o enfriando la solución y manteniéndola durante un período de tiempo suficiente para permitir la formación de cristales de dihidrato y

(c) aislar el dihidrato.

Un disolvente o mezcla de disolventes adecuados para disolver y cristalizar la 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona se pueden seleccionar de acetona/agua, metil etil cetona/agua, metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, acetonitrilo/agua o agua.

La temperatura adecuada para obtener una solución es de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 70 °C, preferiblemente a aproximadamente 65 °C.

El período suficiente para permitir la formación de un precipitado de cristales de dihidrato por concentración es por ejemplo de aproximadamente 1 hora a 10 días, tal como aproximadamente 2 días. El enfriamiento de la solución se puede realizar por ejemplo dejándola estar a temperatura ambiente y/o por enfriamiento activo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos, y puede variar dependiendo del tamaño de la muestra. La temperatura obtenida por enfriamiento es aproximadamente 0 °C.

El contenido en agua de las mezclas de disolventes mencionadas antes puede variar dependiendo del disolvente usado pero puede variar en un amplio intervalo para el disolvente orgánico y agua. Puede estar p.ej. en el intervalo de aproximadamente 4:1 - 1:4 (v/v) para mezclas de disolventes tales como etanol/agua, 2-propanol/agua, o acetona/agua, pero se puede usar incluso más agua y también agua pura. En una realización se usa una mezcla de disolvente/agua de 4:1. En otra realización, se usa una mezcla de acetona/agua. En una realización se usa una relación de 3:1 (v/v), en otra realización un intervalo de 3:2 (v/v) de acetona/agua.

Según una realización preferida, la solución se puede sembrar con cristales de dihidrato, preferiblemente durante la etapa (b).

El secado del dihidrato obtenido se puede realizar p.ej. con una corriente de nitrógeno que tiene una humedad definida (más de aproximadamente 30 % de agua) con el fin de evitar un sobresecado del dihidrato y una pérdida de agua del cristal.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del polimorfo 2 de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, comprendiendo el procedimiento las etapas de

(a) exponer el dihidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 °C a una humedad

bastante baja, preferiblemente a un gas, tal como nitrógeno o aire, con menos del 2 % de humedad relativa;

(b) mantener el dihidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona a aproximadamente temperatura ambiente durante un período de tiempo suficiente para

5 permitir la formación del polimorfo 2 del compuesto (I), por ejemplo durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 50 días, tal como durante aproximadamente 28 días; y

(c) aislar el polimorfo 2.

10 El período de tiempo de exposición al aire puede variar dependiendo del tamaño de la muestra y también puede ser menos de un día para muestras pequeñas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del polimorfo 1 de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

15 comprendiendo el procedimiento las etapas de

a) disolver el hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona o el dihidrato del mismo en una mezcla de disolventes de metanol e isopropanol, preferiblemente en una relación de aproximadamente 2 a 1, para obtener una solución, preferiblemente calentando a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C;

20 (b) enfriar, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 0 °C, durante un período de tiempo suficiente para permitir la formación de cristales del polimorfo 1, por ejemplo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas; y

(c) aislar el polimorfo 1.

25 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del polimorfo 3 de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, comprendiendo el procedimiento las etapas de

(a) disolver el hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona o el dihidrato del mismo en un disolvente adecuado tal como metanol para obtener una solución, por

30 ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente o a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C;

(b) enfriar, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 0 °C, durante un período de tiempo suficiente para permitir la formación de cristales del polimorfo 3, por ejemplo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas; y

(c) aislar el polimorfo 3;

o

(a') suspender el dihidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona a aproximadamente temperatura ambiente en un disolvente seleccionado del grupo que
5 consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y acetona para obtener una suspensión;

(b') mantener la suspensión a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 45 °C, preferiblemente de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C, más preferiblemente a aproximadamente 20 °C, durante un
10 período de tiempo suficiente para permitir la formación de cristales del polimorfo 3, por ejemplo durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 50 días, tal como durante aproximadamente 35 días; y

(c') aislar el polimorfo 3.

15 Dependiendo de las condiciones de cristalización, en este procedimiento el polimorfo 3 se puede obtener junto con otro polimorfo, por ejemplo el polimorfo 1 o 4. Según una realización preferida, se puede sembrar la solución con cristales del polimorfo 3, preferiblemente durante la etapa (b).

20 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del polimorfo 4 de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, comprendiendo el procedimiento las etapas de

(a) suspender el dihidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona a aproximadamente temperatura ambiente en 2-butanol para obtener una suspensión;

25 (b) mantener la suspensión a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 45 °C, preferiblemente de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C, más preferiblemente a aproximadamente 20 °C, durante un período de tiempo suficiente para permitir la formación de cristales del polimorfo 4, por ejemplo durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 50 días, tal como durante
30 aproximadamente 35 días;

(c) aislar el polimorfo 4.

Según una realización preferida, se puede sembrar la solución con cristales del polimorfo 4, preferiblemente durante la etapa (b).

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de solvato de acetato de metilo de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, comprendiendo el procedimiento las etapas de

- 5 (a) suspender el dihidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona a aproximadamente temperatura ambiente en acetato de metilo para obtener una suspensión;
- (b) mantener la suspensión a aproximadamente temperatura ambiente durante un período de tiempo suficiente para formar el solvato de acetato de metilo, por ejemplo
- 10 durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 50 días, tal como durante aproximadamente 35 días;
- (c) aislar el solvato de acetato de metilo.

- 15 Dependiendo de las condiciones de aislamiento el solvato se puede transformar parcialmente en otros polimorfos tales como el dihidrato, formas 1 o 3.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de solvato de 1,4-dioxano de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, comprendiendo el procedimiento las etapas de

- 20 (a) suspender el dihidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona a aproximadamente temperatura ambiente en 1,4-dioxano para obtener una suspensión;
- (b) mantener la suspensión a aproximadamente temperatura ambiente durante un período de tiempo suficiente para permitir la formación de solvato de 1,4-dioxano, por ejemplo durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 50 días, tal como durante
- 25 aproximadamente 28 días;
- (c) aislar el precipitado de solvato de 1,4-dioxano.

Dependiendo de las condiciones de aislamiento se puede obtener el solvato de dioxano y adicionalmente el dihidrato.

30

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de solvato de acetonitrilo de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, comprendiendo el procedimiento las etapas de

- (a) suspender el dihidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona a aproximadamente temperatura ambiente en acetonitrilo para obtener una suspensión;
- (b) mantener la suspensión a aproximadamente temperatura ambiente durante un período de tiempo suficiente para permitir la formación de solvato de acetonitrilo, por ejemplo durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 50 días, tal como durante aproximadamente 35 días;
- (c) aislar el precipitado de solvato de acetonitrilo.

Dependiendo de las condiciones de aislamiento se puede obtener el solvato de acetonitrilo pero también el dihidrato así como adicionalmente las formas 1 y 3.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la formación de los polimorfos y solvatos de la presente invención a modo de ejemplo. El compuesto (I) como material de partida para preparar los polimorfos y solvatos se puede obtener como se describe en el documento WO 2007/012421. Cuando se usa o se obtiene el dihidrato, esto se especifica. El hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona se abrevia como "compuesto (I)".

Si no se menciona otra cosa, el secado se llevó a cabo, en todos los experimentos de formación y de maduración mencionados más adelante, durante la noche a presión reducida (aproximadamente <5 kPa) a 40 °C. Los polimorfos, hidrato y solvatos se identificaron y caracterizaron por sus imágenes XRPD.

1) Formación del dihidrato ($C_{14}H_{21}ClN_2O_4$, MW (peso molecular) = 316,78)

a) Se disolvieron 10 g de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona crudo en 25 mL de agua a 70 °C. Se enfrió la solución a 55 °C y se añadieron 75 mL de acetona. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente en 3 horas y se dejó estar durante dos días para cristalización. Después de enfriar (4 °C) durante 6 horas se aisló el producto por filtración, se lavó con acetona/agua (3:1) y se secó a vacío. Se obtuvieron 7,9 g (97,1 % de pureza) de dihidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

Contenido en agua (Karl Fischer): 10,52 %

b) Se disolvieron 8,5 g de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona crudo en 21,5 mL de agua a 65 °C. Se bajó la temperatura a 50 °C en 1 h y se añadieron 32,3 mL de acetona en 30 min. Se bajó la temperatura a 40 °C y se agitó la mezcla durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se recogió el material cristalino, se lavó con agua/acetona (1/3) y se secó para dar 4,54 g (pureza > 99,9 %) de dihidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

Contenido en agua (Karl Fischer) 10,6 %

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,85-1,95 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,9$, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,2$, 6,7 Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,97-9,13 (bs, 2H) 11,09 (bd, $J = 5$ Hz, 1H).

c) Se disolvieron 0,205 g del compuesto (I) (dihidrato) en 20 mL de etanol y 3 mL de agua a aproximadamente 65 °C. Se dejó evaporar el disolvente de la solución en agitación a la misma temperatura durante la noche.

5

d) Se disolvieron 0,200 g del compuesto (I) (dihidrato) en 20 mL de etanol y 4 mL de agua a 65 °C. Se enfrió rápidamente la solución a 0 °C. Después de 45 minutos se aisló el producto por filtración a vacío y se secó.

10 De la misma manera se obtuvo el dihidrato cuando el etanol fue reemplazado por tetrahidrofurano o metil etil cetona en los ejemplos c) y d).

e) Se disolvieron 0,204 g del compuesto (I) (dihidrato) en 3 mL de agua a 65 °C. Se enfrió rápidamente la solución a 0 °C. Después de 30 minutos se aisló el producto por filtración a vacío y se secó.

15

2) Formación del polimorfo 1 ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$, MW = 280,76)

Se suspendieron 1,2 g de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona en isopropanol y se agitaron durante 6 h. Se aisló el material sólido (1,14 g) por filtración.

20 Se suspendieron 60,7 mg del mismo en una mezcla de 0,352 mL de isopropanol y 0,647 mL de metanol. Se calentó la mezcla hasta que se obtuvo una solución límpida. Después de enfriar se obtuvo el producto cristalino que se aisló por filtración.

3) Formación del polimorfo 2 (C₁₄H₁₇N₂O₂Cl, MW = 280,76)

Aproximadamente 3 mg del compuesto (I) (dihidrato) se expusieron a 25 °C a una atmósfera de nitrógeno seco (corriente de nitrógeno) durante al menos 6 horas.

- 5 Después de este tratamiento, la imagen de difracción de rayos X de la muestra corresponde a la fase 2.

4) Formación del polimorfo 3 (C₁₄H₁₇N₂O₂Cl, MW = 280,76)

- 10 a) Se disolvieron 0,201 g del compuesto (I) (dihidrato) en 20 mL de acetonitrilo y 3 mL de agua a 65 °C. Se dejó evaporar el disolvente de la solución en agitación a la misma temperatura durante la noche. Se obtuvieron el polimorfo 3 y trazas del dihidrato.

- 15 b) Se disolvieron 0,208 g del compuesto (I) (dihidrato) en 10 mL de metanol a 65 °C. Se enfrió rápidamente la solución en agitación a 0 °C. Después de 30 minutos se aisló el producto por filtración a vacío y se secó.

c) Se suspendieron 0,203 g del compuesto (I) (dihidrato) en 1,2 mL de metanol a 20 °C y se agitó durante 35 días. Se aisló el producto por filtración a vacío y se secó.

- 20 Se obtuvo el mismo producto (polimorfo 3), cuando el dihidrato del compuesto (I) se suspendió en etanol, 1-propanol o 2-propanol.

5) Formación del polimorfo 4 (C₁₄H₁₇N₂O₂Cl, MW = 280,76)

- 25 a) Se suspendieron 0,202 g del compuesto (I) (dihidrato) en 2,0 mL de 2-butanol a 20 °C y se agitaron durante 35 días. Se aisló el producto por filtración a vacío y se secó.

6) Formación del solvato de acetato de metilo

- 30 a) Se suspendieron 0,208 g del compuesto (I) (dihidrato) en 2,5 mL de acetato de metilo. Se agitó la solución en un vaso cerrado a temperatura ambiente durante 35 días. El sólido presente en la suspensión era el solvato de acetato de metilo como se determina por XRPD en suspensión.

Después de filtración a vacío y secado, se obtuvo el dihidrato que contiene las formas 1 y 3.

7) Formación del solvato de 1,4 dioxano

a) Se disolvieron 0,204 g del compuesto (I) (dihidrato) en 2,5 mL de 1,4-dioxano a 20 °C durante 35 días con agitación continua. El sólido presente en la suspensión era el solvato de acetato de metilo como se determina por XRPD en suspensión.

- 5 Después de filtración a vacío y secado, se obtuvo el solvato que contiene el dihidrato

8) Formación del solvato de acetonitrilo

a) Se suspendieron 0,206 g del compuesto (I) (dihidrato) en 2,5 mL de acetonitrilo. Se agitó la suspensión a 20 °C durante 35 días. El sólido presente en la suspensión era el solvato de acetonitrilo como se determina por XRPD en suspensión.

- 10 El sólido presente en la suspensión se aisló por filtración a vacío y se secó durante la noche a presión reducida a temperatura ambiente.

Después de filtración a vacío y secado, se obtuvo el dihidrato que contiene las formas 1 y 3.

15

9) Ejemplos de maduración

Mediante experimentos de maduración (conversión de la suspensión) a la temperatura dada se investigó la estabilidad relativa de los polimorfos del compuesto (I) y el hidrato.

- 20 El siguiente experimento de maduración se realizó agitando la suspensión en las condiciones especificadas, partiendo del dihidrato. Se investigó la muestra por XRPD en suspensión, después de filtración a vacío así como después de secado durante la noche a 40 °C a vacío (< 5 kPa). El material aislado se investigó también por DSC y TGA.

- 25 a) Maduración de 0,210 g de dihidrato del compuesto (I) en 0,4 mL de agua a 20 °C durante 35 días. Similarmente, se llevó a cabo la maduración del dihidrato en agua/metanol (vol/vol 1:1) y en agua/etanol (vol/vol 1:1). En todos los experimentos de maduración el sólido permaneció como dihidrato.

- 30 Los siguientes experimentos de maduración se realizaron agitando la suspensión en las condiciones especificadas y aislando el sólido por filtración a vacío, partiendo del dihidrato del compuesto (I). Se investigó la muestra por XRPD en suspensión, después de filtración a vacío así como después de secado. El material aislado se investigó también por DSC y TGA.

(b) Maduración de 0,203 g de dihidrato del compuesto (I) en 1,2 mL de metanol a 20 °C durante 35 días.

(c) La maduración se realizó también como en (b) utilizando etanol, 1-propanol o 2-propanol.

5 En todos los experimentos (b) y (c) se obtuvo el polimorfo 3.

(d) Maduración de 0,202 de dihidrato del compuesto (I) en 2,0 mL de 2-butanol a 20 °C durante 35 días. Se obtuvo el polimorfo 4 después de secado.

10 Los siguientes experimentos de maduración de suspensiones de mezclas de fases del dihidrato del compuesto (I) y fases que consisten en los polimorfos 1, 3 y 4 se realizaron a 0, 20 y 40 °C. Se aisló el producto por filtración a vacío y se analizó después de secado.

e) Maduración de una mezcla de 0,3 mg de fase 1, 23,9 mg de fase 3, 29,9 mg de fase 4 y 27,9 mg del dihidrato en 0,7 mL de 2-propanol a 0 °C durante 2 semanas.

15 f) Maduración de una mezcla de 0,3 mg de fase 1, 27,2 mg de fase 3, 18,1 mg de fase 4 y 29,6 mg del dihidrato en 2,0 mL de 2-butanol a 0 °C durante 2 semanas.

g) Se realizaron experimentos similares a los e) y f) con las mezclas correspondientes de fase 1, fase 3, fase 4 y el dihidrato en 2-propanol y 2-butanol a 20 °C y a 40 °C, respectivamente.

20 En todos los experimentos e), f) y g) se obtuvo el polimorfo 3 después de filtración y secado.

25 Los experimentos de maduración realizados prueban que entre los polimorfos encontrados la fase 3 es la forma anhidra termodinámicamente más estable en el intervalo de temperatura investigado.

10) Formación del compuesto amorfo (I)

30 Se disolvieron 80 mg de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona en 40 mL de agua y se sometió la solución a liofilización: Se congeló la solución en nitrógeno líquido y se expuso a alto vacío durante aproximadamente 16 horas. Se sometió entonces el liofilizado obtenido a difracción de rayos X sobre polvo, que demostró que la muestra obtenida es amorfa como se determina por rayos X (Figura 12).

- La invención se refiere también a nuevos solvatos cristalinos de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, en los cuales uno o más átomos de hidrógeno no ácidos fueron reemplazados por deuterio, a procedimientos para su preparación y su uso, en particular para la preparación de medicamentos. Los procedimientos para su
- 5 preparación pueden ser análogos a los procedimientos descritos anteriormente utilizando los respectivos compuestos deuterados.

Métodos analíticos y condiciones de operación

10 Difracción de rayos X sobre polvo (XRPD)

- Todas las difracciones de rayos X sobre polvo se realizaron con difractómetros de transmisión Stoe Stadi-P utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ (λ es 1,54060 Angström). Para la difracción sobre polvo a temperatura ambiente, se utilizaron detectores lineales sensibles a la posición; mientras que para la imagen de XRPD a temperatura
- 15 controlada se utilizaron detectores en placa sensibles a la posición (IP-PSDs). A menos que se indique otra cosa, la difracción de rayos X sobre polvo se realizó a temperatura ambiente. Se investigaron muestras secas en una preparación plana mientras que las suspensiones se investigaron en capilares de vidrio de cuarzo. Los datos medidos se evaluaron y se representaron con el Software WinXPOW V2.12.
- 20 En las Figuras se presentan los difractogramas de rayos X sobre polvo observados de las fases 1, 2, 3 y 4, del dihidrato así como del solvato de acetato de metilo, solvato de 1,4-dioxano y solvato de acetonitrilo del compuesto (I). En las imágenes de difracción de rayos X sobre polvo mostradas en las Figuras se ha restado el ruido de fondo. Los ángulos 2θ (2theta) se especifican en $^\circ$ (grados). Los ángulos 2θ (2theta) especificados en $^\circ$ (grados) se interpretan con una variación potencial de $\pm 0,6$ grados
- 25 2theta.
- Las intensidades relativas de las reflexiones características se especifican como sigue. La intensidad relativa de una reflexión se designa como "fuerte" si es más del 75 % de la intensidad de la reflexión más intensa o si es por sí misma la reflexión más intensa, y
- 30 como "media" si está entre 20 % y 75 % de la intensidad de la reflexión más intensa. Por debajo de 20 % la intensidad se designa como "débil".

Los difractogramas de rayos X sobre polvo con temperatura controlada demostraron que las fases 1, 2, 3, y 4 del compuesto (I) fundían sin transiciones previas sólido-sólido.

5 Análisis termogravimétrico (TGA)

Los análisis termogravimétricos se realizaron con un equipo METTLER TGA851e (módulo TGA/SDTA851e/SF1100/042). Se utilizaron crisoles de Al de 100 µl sellados con tapa. El cambiador de muestras pincha un agujero en la tapa inmediatamente antes del comienzo de la medida. La celda de la estufa se purga con un caudal de gas nitrógeno de aproximadamente 50 mL/min. Las medidas empiezan típicamente con un tiempo de mantenimiento de aproximadamente 25 min a 25 °C, seguido por el calentamiento de la muestra a una velocidad de 10°/min.

Se comprobaron la temperatura y la pérdida de peso mediante una muestra de referencia de hidrato de oxalato de calcio.

15

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Todas las medidas de DSC se realizaron con un equipo Mettler DSC822e (módulo DSC822e/700/109/414935/0025). Si no se indica otra cosa, se utilizaron crisoles de Al de 40 µl con tapa sellada y agujero. Todas las medidas se realizaron en un caudal de gas nitrógeno de 50 mL/minuto. La velocidad de calentamiento fue de 10 °C/minuto a menos que se indique otra cosa. La temperatura y el flujo de calor se calibraron mediante el pico de fusión de una referencia de indio

20

Los datos medidos se evaluaron con el software STARe V6.1.

25 Sorción dinámica de vapor (DVS)

Se registraron las isotermas de sorción/desorción de humedad en un DVS-1 de Surface Measurement Systems. Se llevaron a cabo dos ciclos a 25 °C, en los cuales se trató la muestra en primer lugar con gas nitrógeno seco y después se aumentó la humedad relativa paso a paso de 0 a 95 % y posteriormente se redujo de nuevo volviendo a 0 % y se midió el peso de la muestra. Los tiempos típicos totales de medida para ambos ciclos son aproximadamente 20 – 30 horas.

30

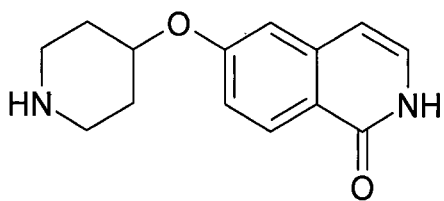
Se evaluaron los datos con el software DVSWin V. 2.15.

Estructuras cristalinas

- Se determinó la estructura cristalina del dihidrato del compuesto (I) por análisis de estructura cristalina simple por rayos X. Se recogieron los datos de difracción de rayos X de cristales simples a temperatura ambiente en un difractómetro Bruker/AXS de tres
- 5 ciclos, equipado con un detector de área SMART APEX, y un generador con ánodo rotatorio de molibdeno K α , operado a 50 kV/120 mA y ajustado a un foco fino de 0,5 x 5 mm².

REIVINDICACIONES

1. Un hidrato cristalino de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona que tiene la fórmula



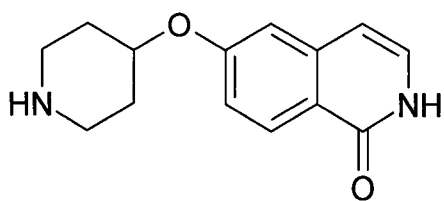
x HCl (I).

2. El hidrato según la reivindicación 1, en donde el hidrato contiene 1,85 a 2,2 moléculas de agua por molécula (I).

3. El hidrato según la reivindicación 2, en donde el hidrato contiene 2,0 moléculas de agua por molécula (I).

4. El hidrato según la reivindicación 1, en donde el hidrato contiene 10,5 - 12,5 % (p/p) de agua.

5. Un hidrato cristalino de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona que tiene la fórmula



x HCl (I)

- que tiene una reflexión en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a $7,7 \pm 0,2$ grados 2θ .

6. El hidrato según la reivindicación 5, que tiene reflexiones en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a 7,7, 15,2 y 16,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

7. El hidrato según la reivindicación 5, que tiene reflexiones en un difractograma de rayos X sobre polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, a

7,7, 15,2, 16,8, 22,4, 25,0, y 26,6 grados 2theta $\pm$ 0,2 grados 2theta.

8. El hidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como un medicamento.

9. El hidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial oclusiva periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia del corazón, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, daño orgánico, pulmón fibroso, hígado fibroso, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, riñón fibroso, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia orgánica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome disneico agudo del adulto, trastornos tromboticos, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arterioesclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, restenosis de los vasos sanguíneos, ateroesclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, osteopatía, infección de los tractos digestivos con bacterias, sepsis o desarrollo y evolución del cáncer.

10. El hidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona según la reivindicación 8 o 9, para uso como un medicamento para el tratamiento y/o prevención de nefropatía.

11. Uso según la reivindicación 10, en donde la nefropatía es nefropatía diabética.

12. Una composición farmacéutica sólida que comprende el hidrato de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más excipientes farmacéuticos aceptables.

13. La composición como se reivindica en la reivindicación 12, para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial oclusiva periférica

- (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia del corazón, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, daño orgánico, pulmón fibroso, hígado fibroso, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, riñón fibroso, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia orgánica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva
- 5 crónica (COPD), síndrome disneico agudo del adulto, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arterioesclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, restenosis de los vasos
- 10 sanguíneos, ateroesclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, osteopatía, infección de los tractos digestivos con bacterias, sepsis, desarrollo y evolución del cáncer.
14. La composición según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, para la
- 15 fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de nefropatía.
15. La composición según la reivindicación 14, en donde la nefropatía es nefropatía diabética.
- 20 16. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos como se reivindican en una o más de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos un ingrediente activo adicional.
- 25 17. El producto farmacéutico como se reivindica en la reivindicación 16, que comprende, como ingrediente activo adicional, uno o más agentes antidiabéticos, ingredientes activos hipoglucémicos o agentes antihipertensivos.
- 30 18. El producto farmacéutico como se reivindica en la reivindicación 16, que comprende, como ingrediente activo adicional, uno o más bloqueantes de los receptores beta, bloqueantes de los canales de calcio o inhibidores de la renina-angiotensina.
19. El producto farmacéutico como se reivindica en la reivindicación 18, que comprende como ingrediente activo adicional verapamilo, galopamilo, fendilina,

diltiazem, nitrendipino, felodipino, amlodipino, nifedipino, lercanidipino, nimodipino, nicardipino, lacidipino, isradipino, nisoldipino, nilvadipino o manidipino.

5 20. El producto farmacéutico como se reivindica en la reivindicación 19, que comprende como ingrediente activo adicional amlodipino.

10 21. El producto farmacéutico como se reivindica en la reivindicación 16, que comprende, como ingrediente activo adicional, uno o más inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina).

15 22. El producto farmacéutico como se reivindica en la reivindicación 21, que comprende, como ingrediente activo adicional benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril o zofenopril.

RESUMEN

La presente invención se refiere a solvatos cristalinos de hidrocloreuro de 6-(piperidin-4-
5 iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, a procedimientos para su preparación y al uso de los
mismos.

7

Figura 1

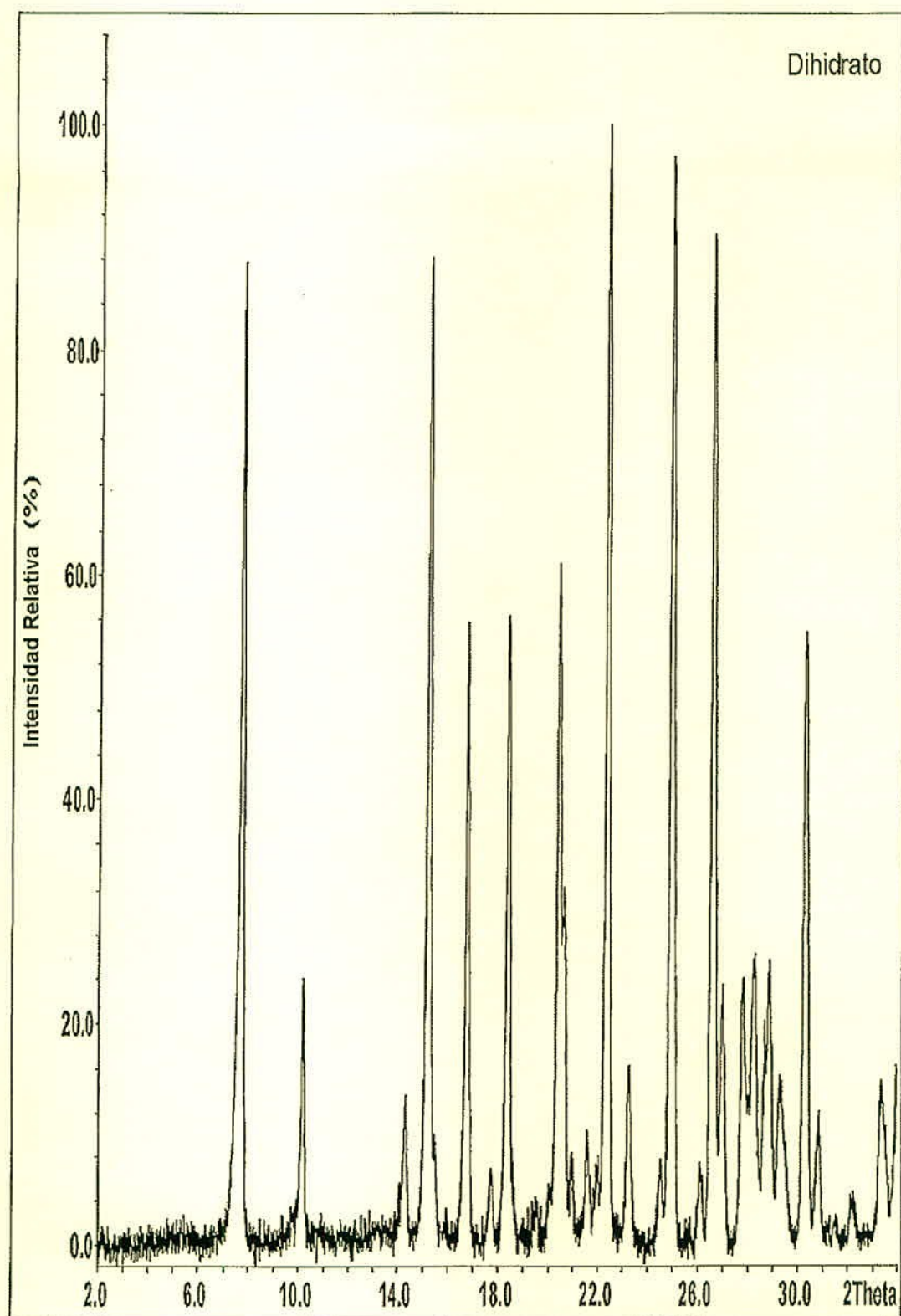
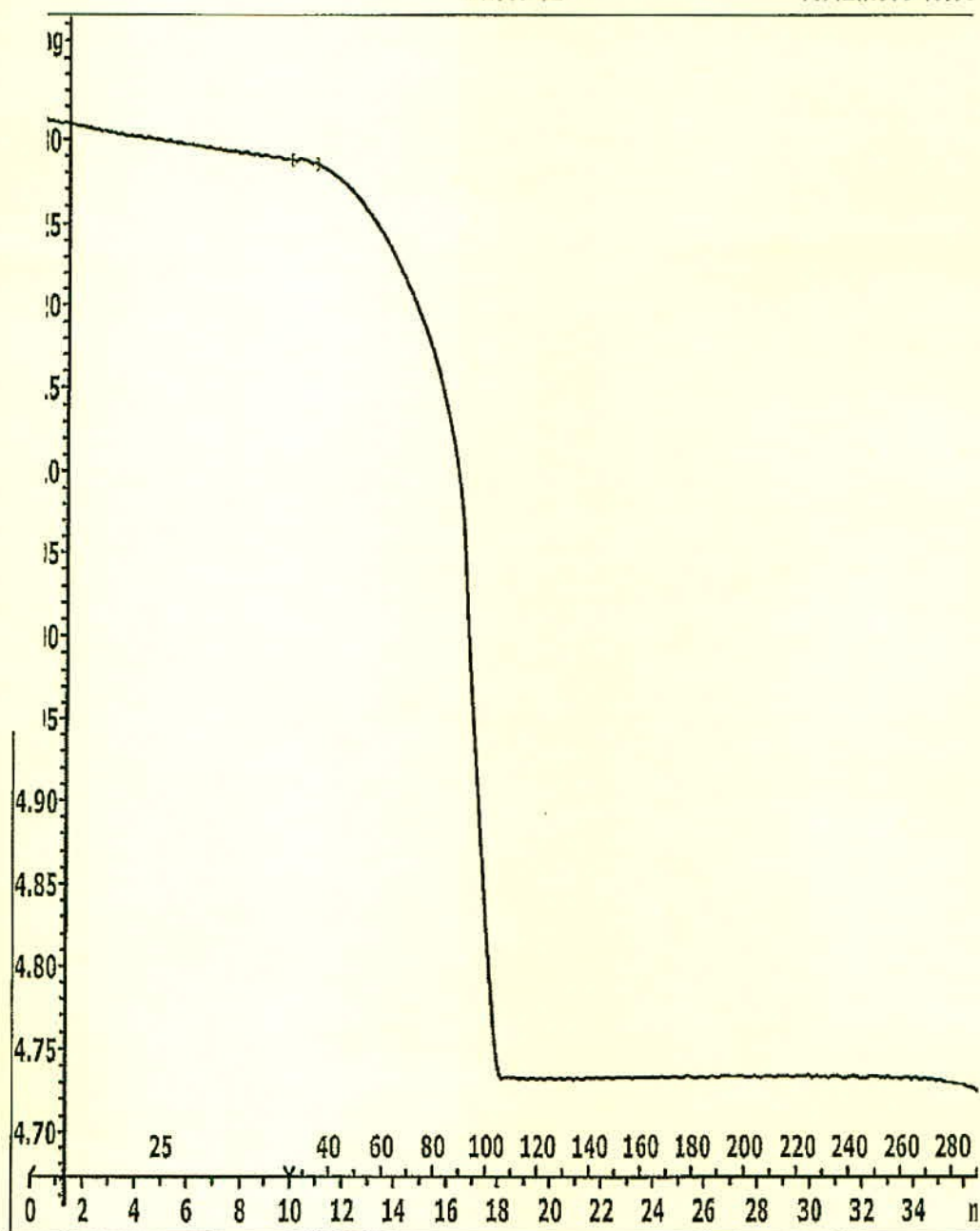


Figura 2

G2507-02

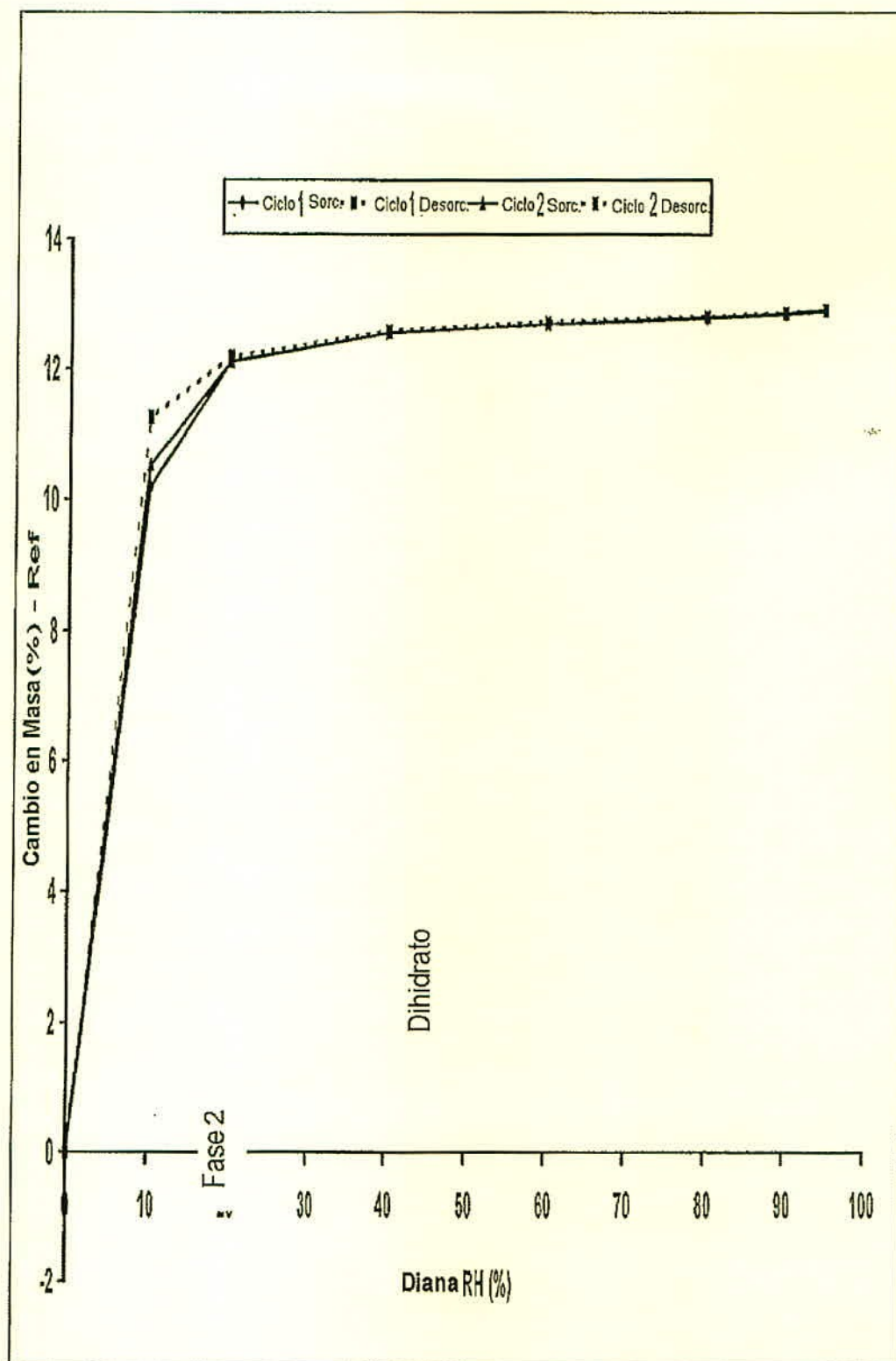
11.12.2006 15:38



Labor: frascvwxp

STAR® SW 9.

Figura 3



4

Figura 4

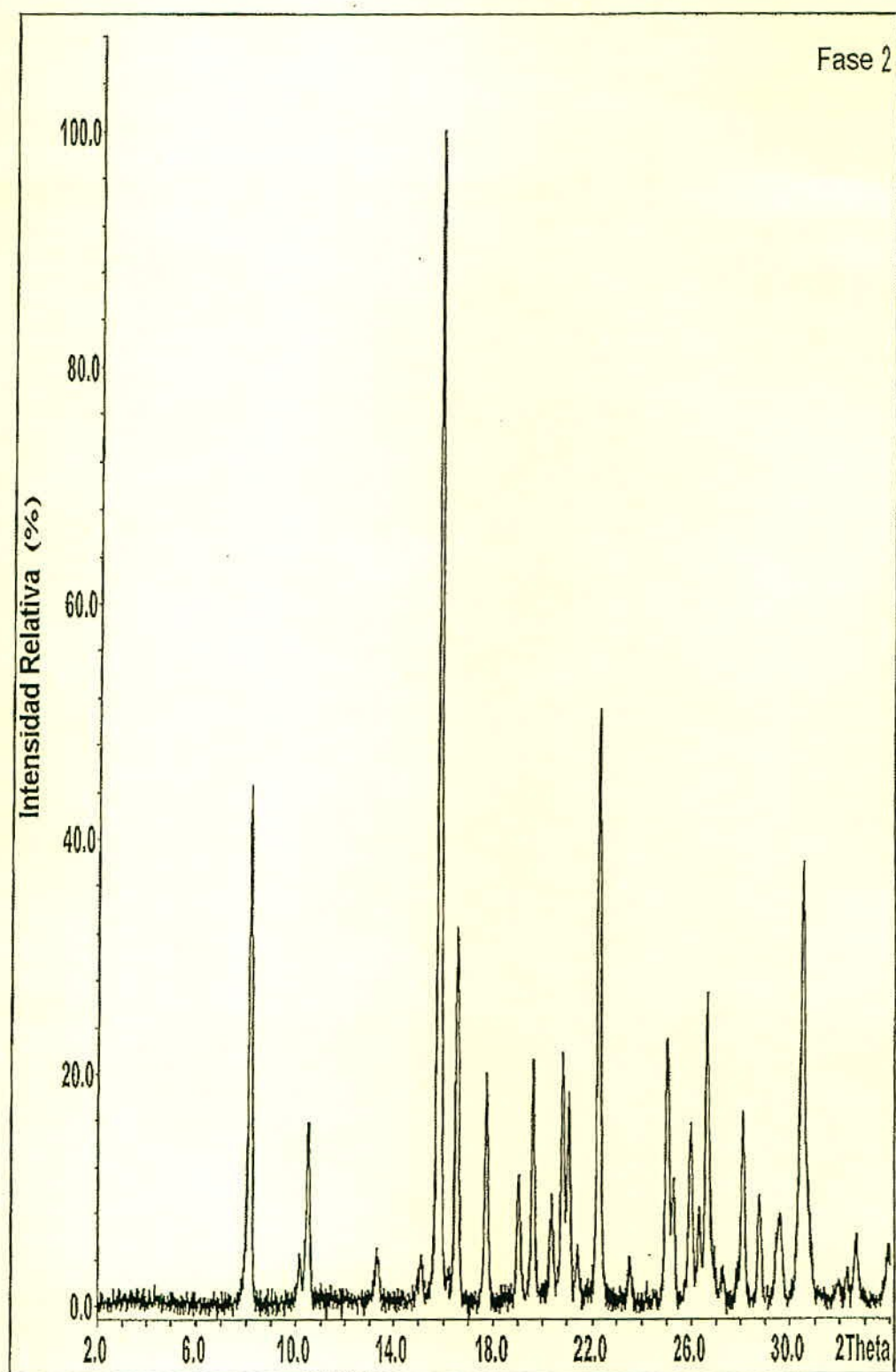


Figura 5

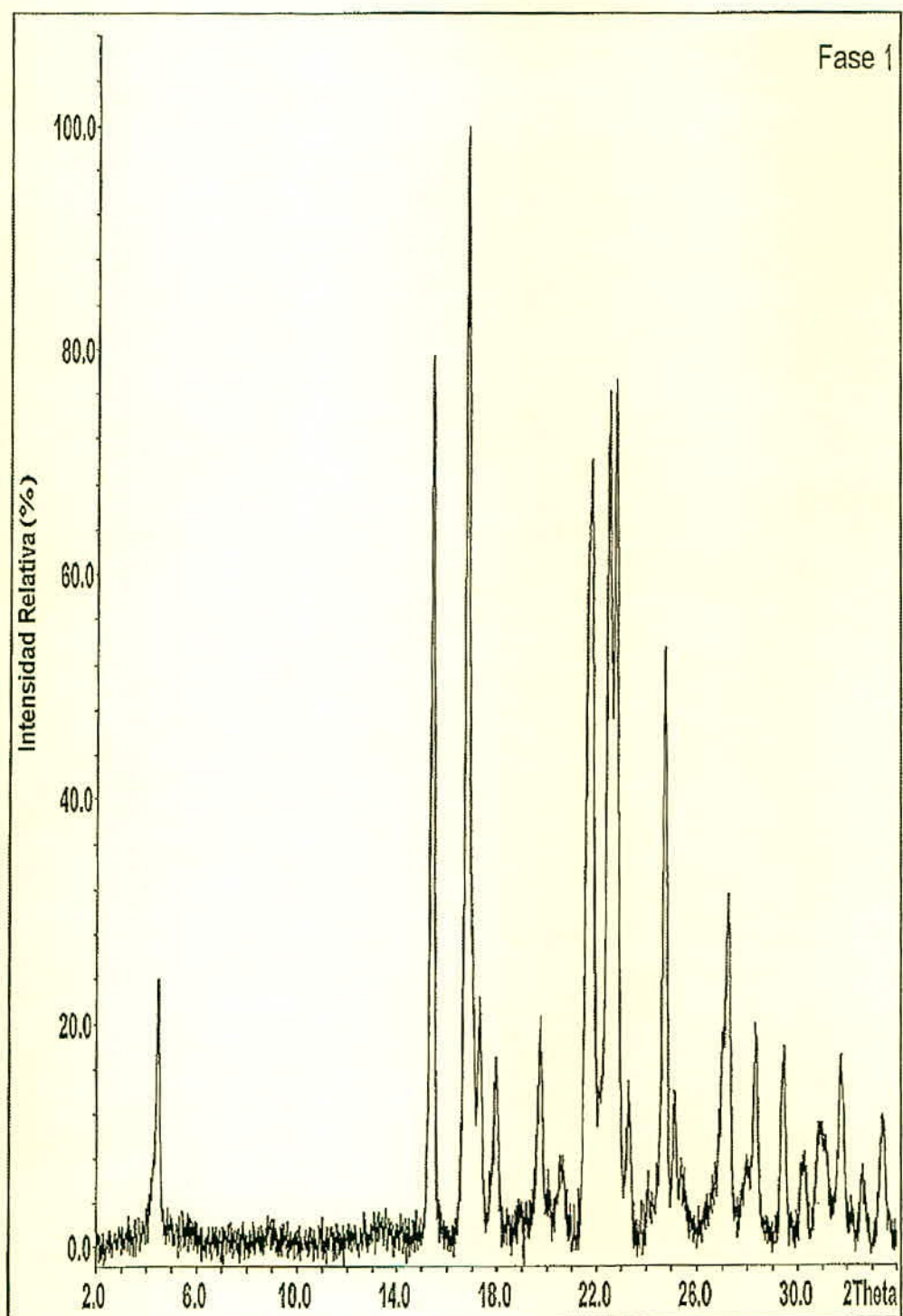
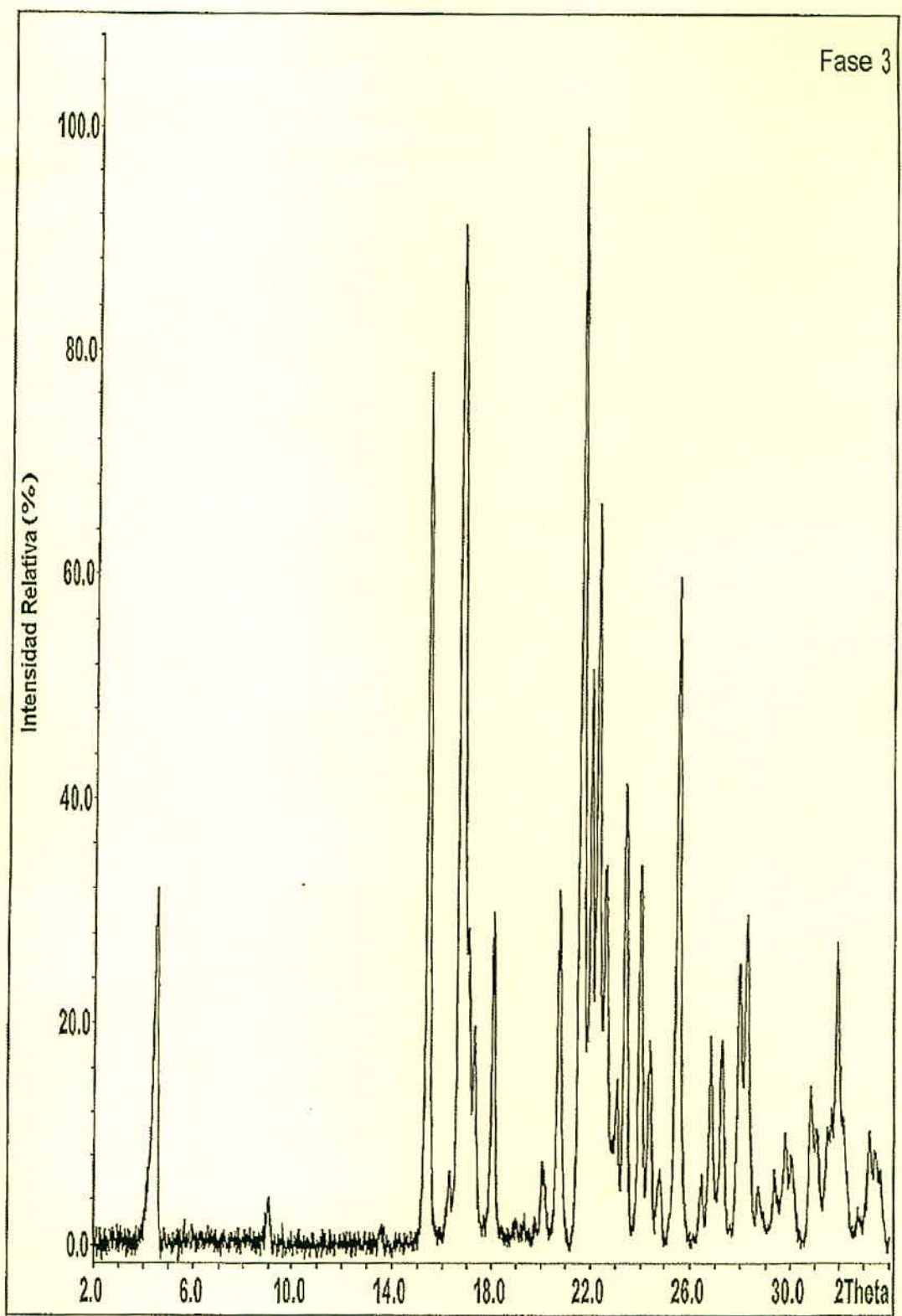


Figura 6



57

Figura 7

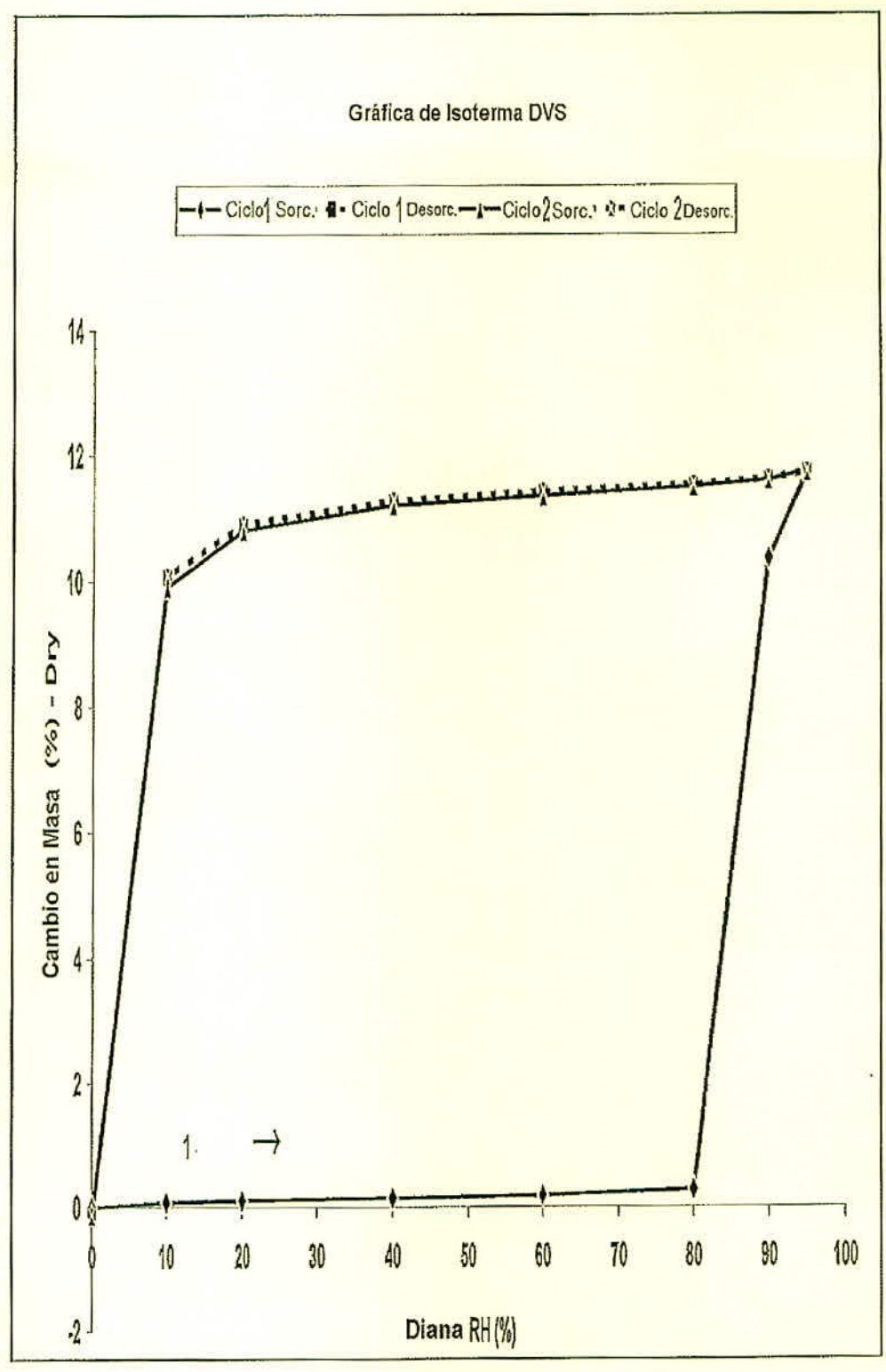


Figura 8

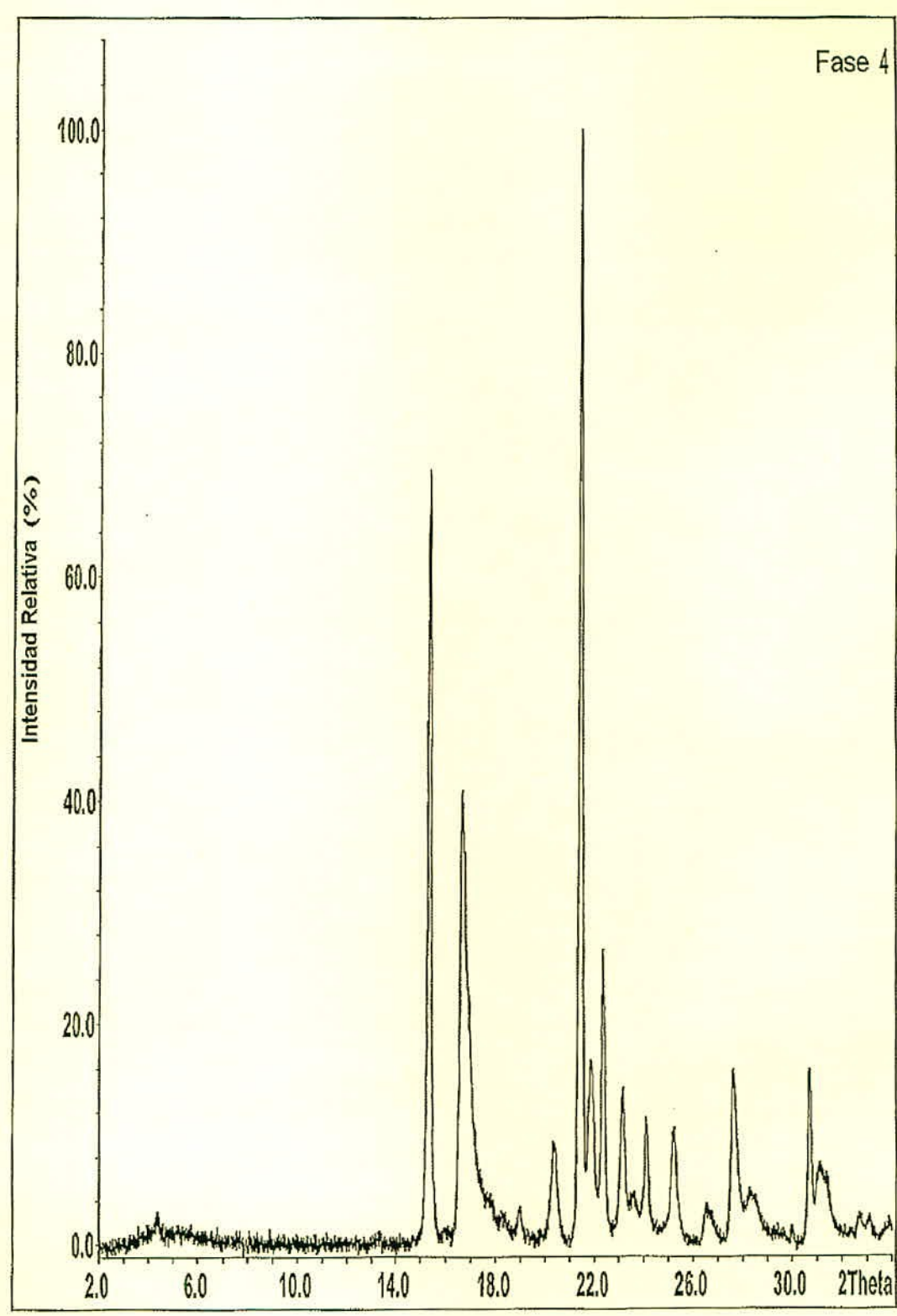


Figura 9

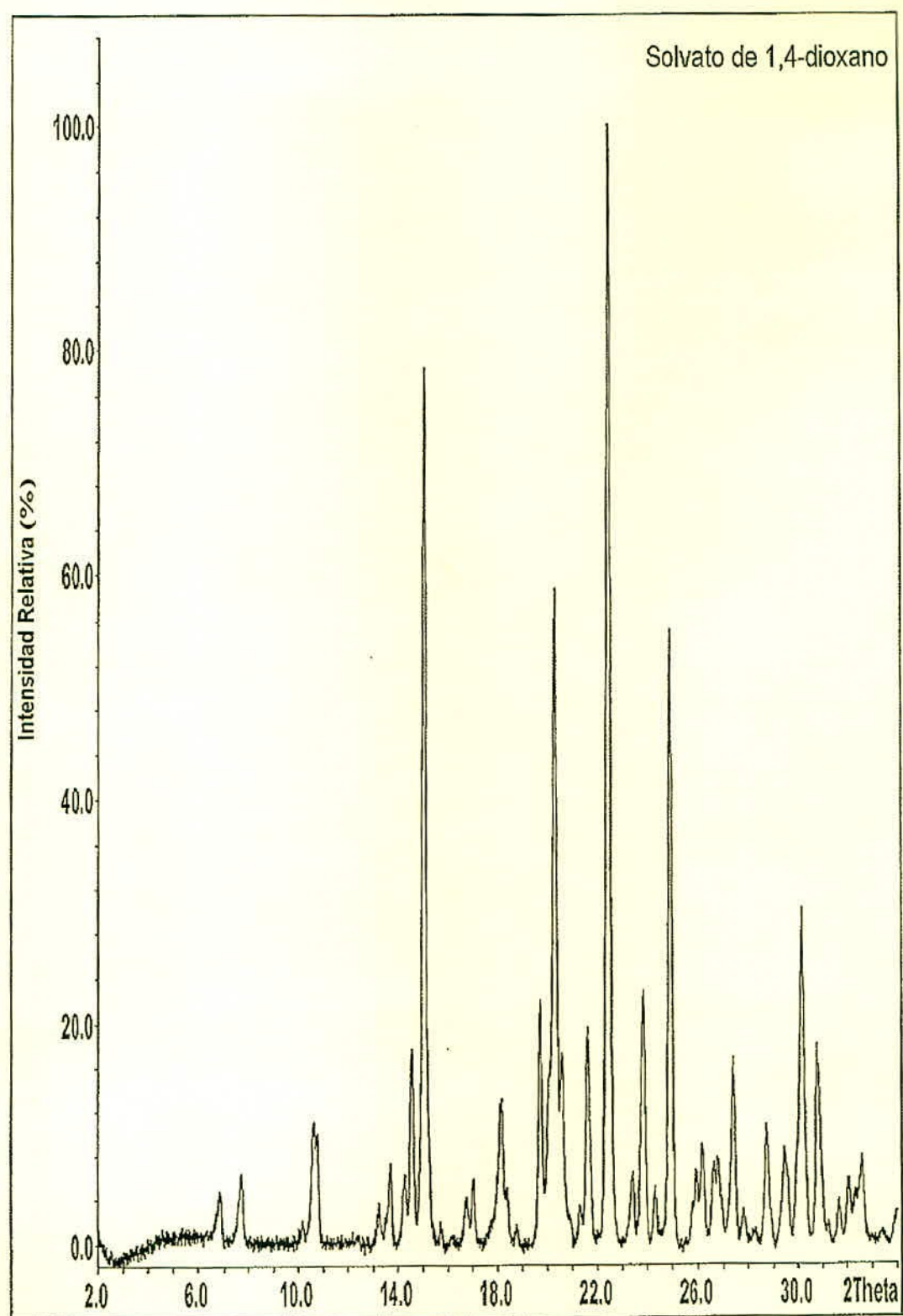
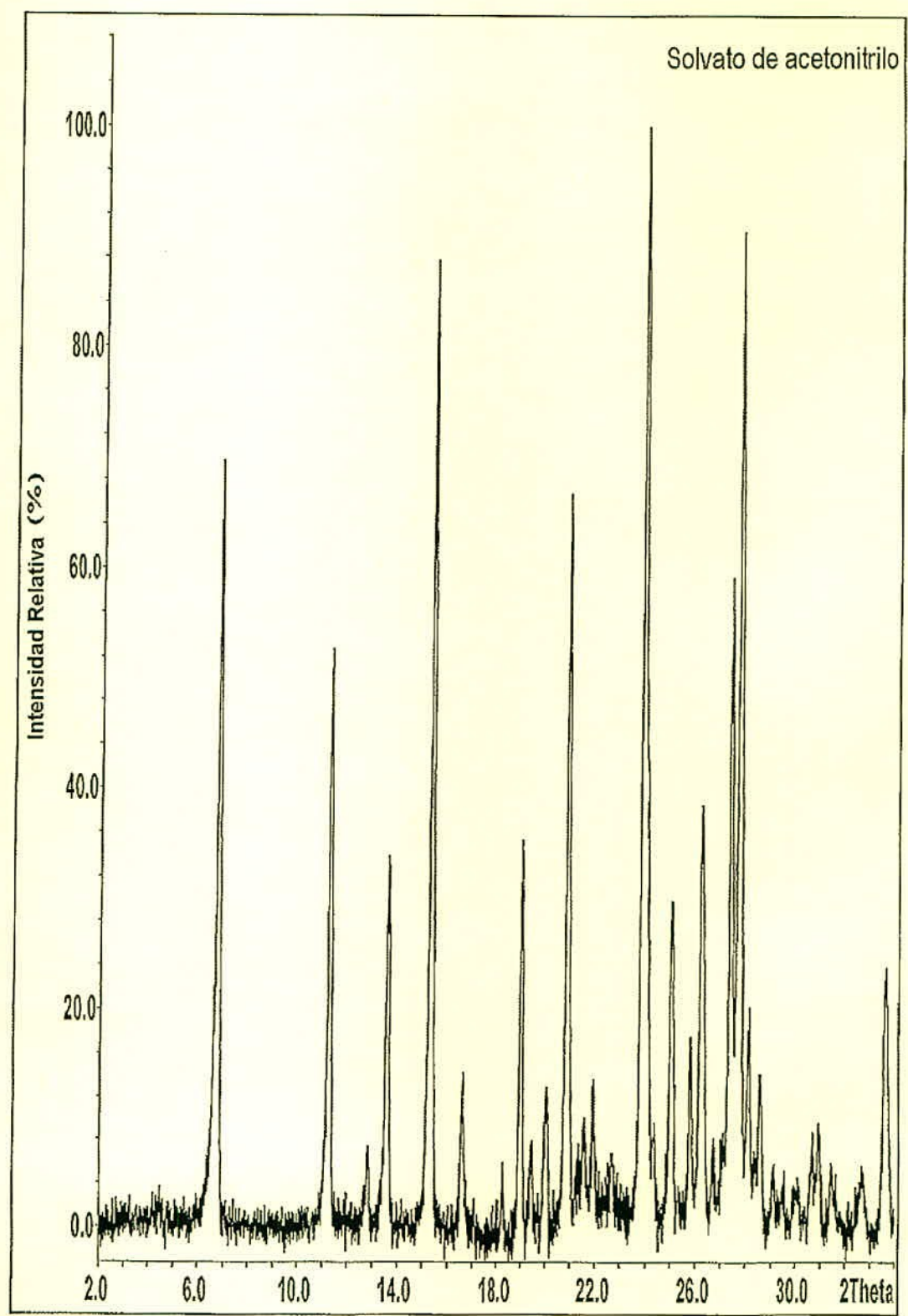


Figura 10



11

Figura 11

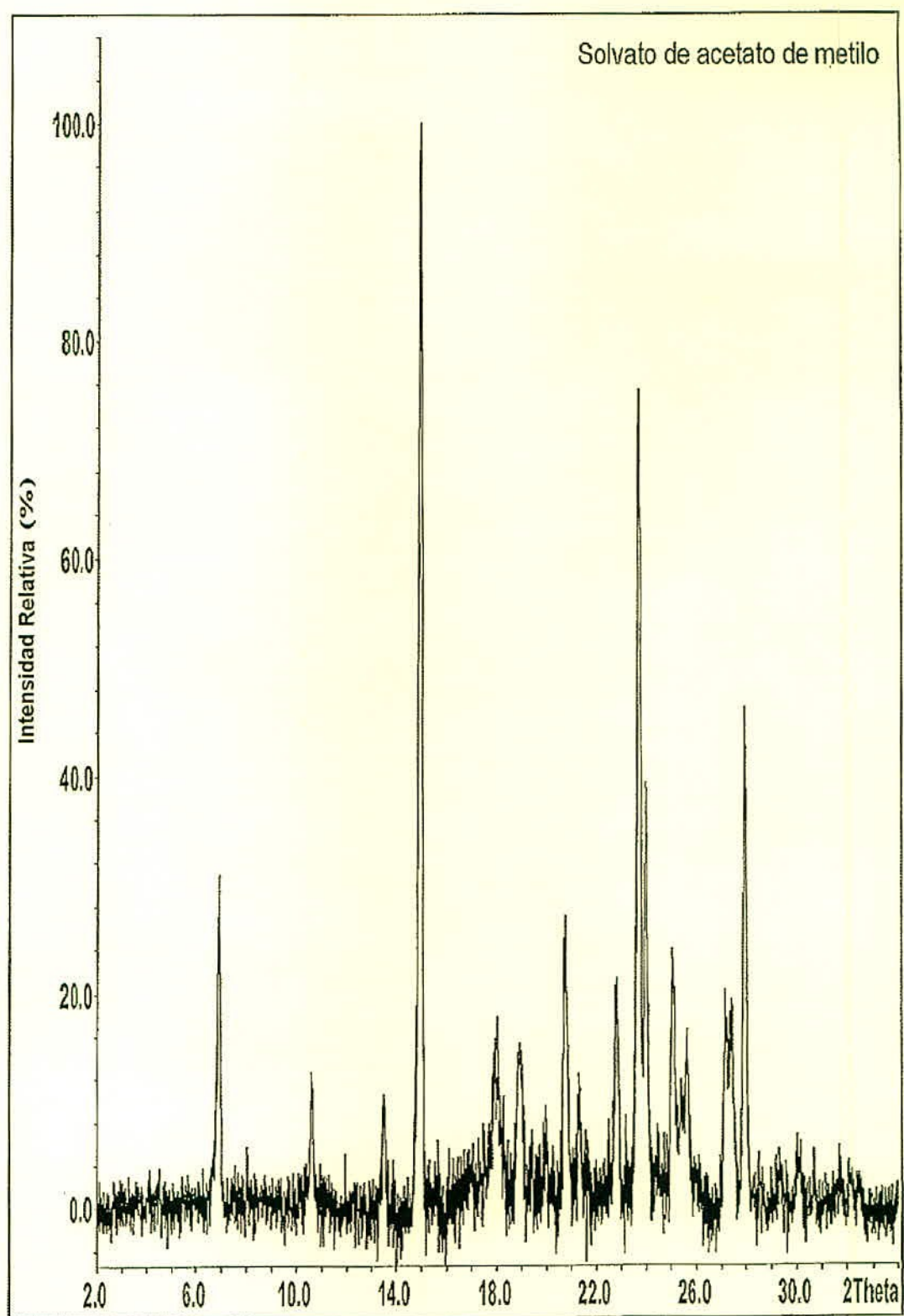


Figura 12

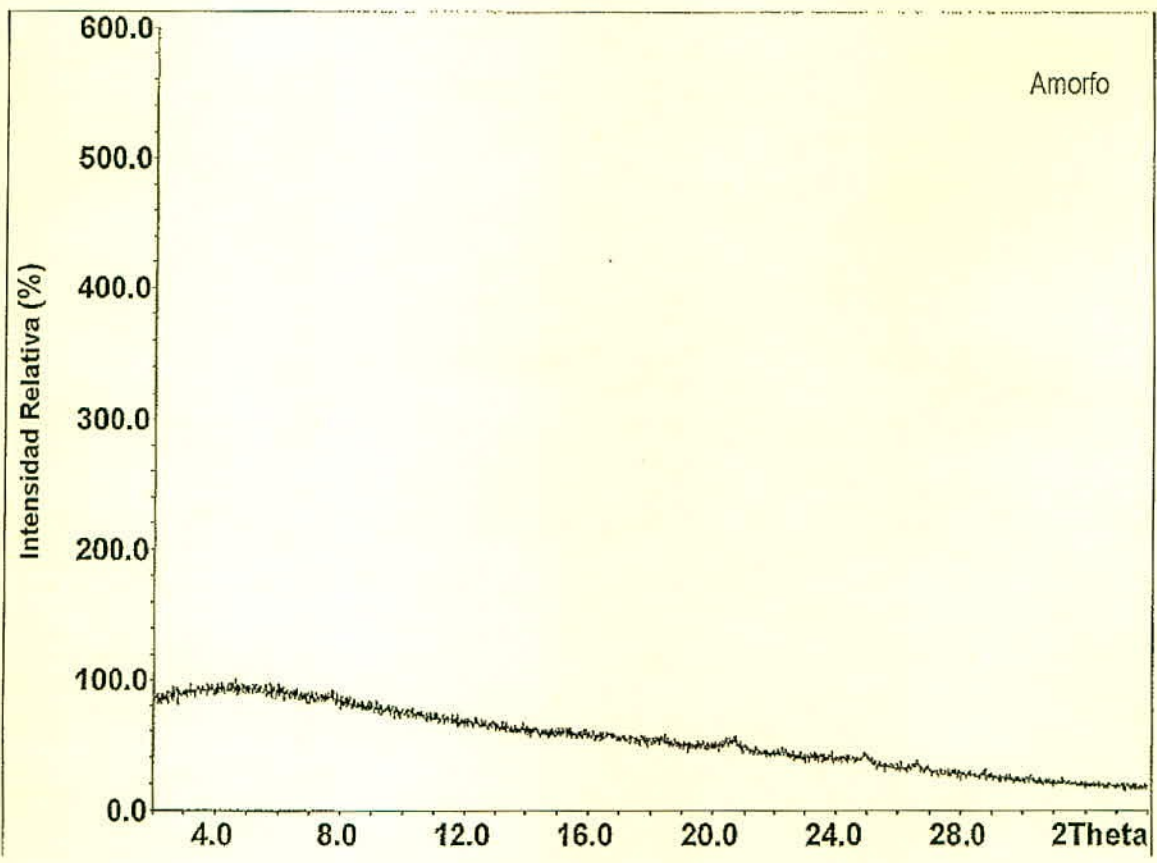


Figura 13

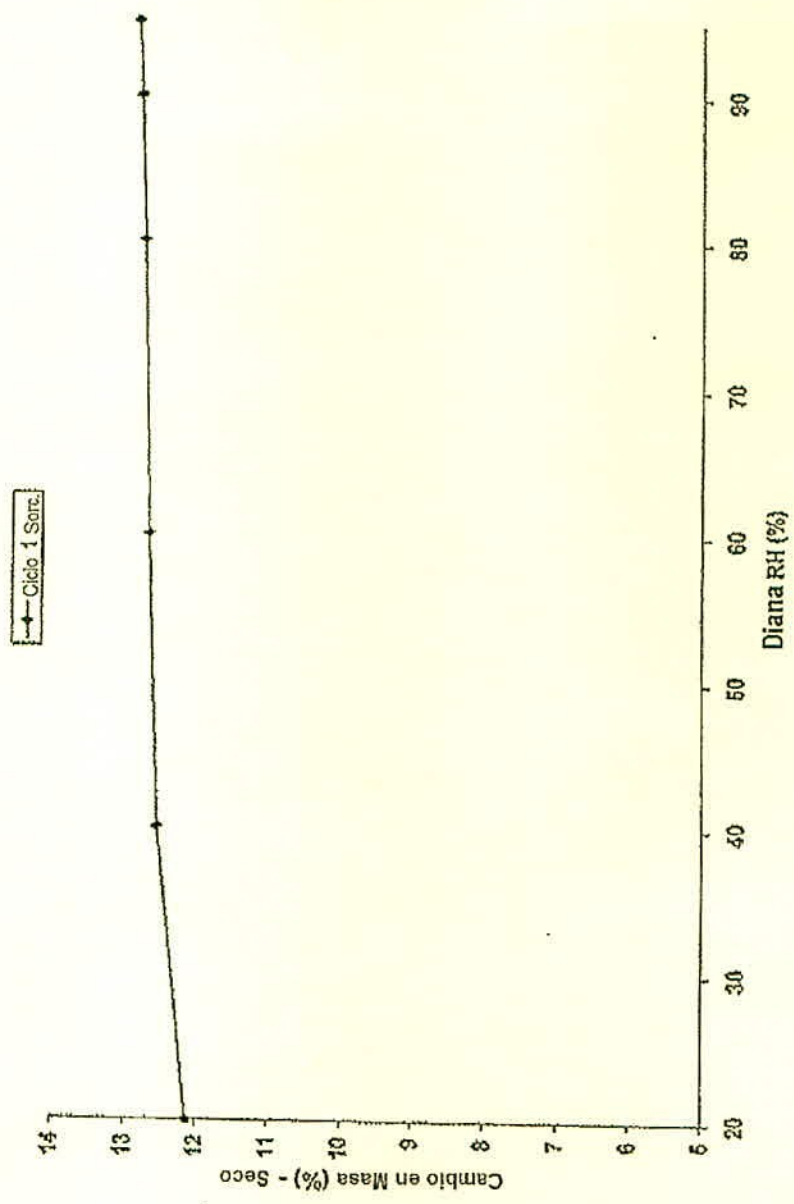
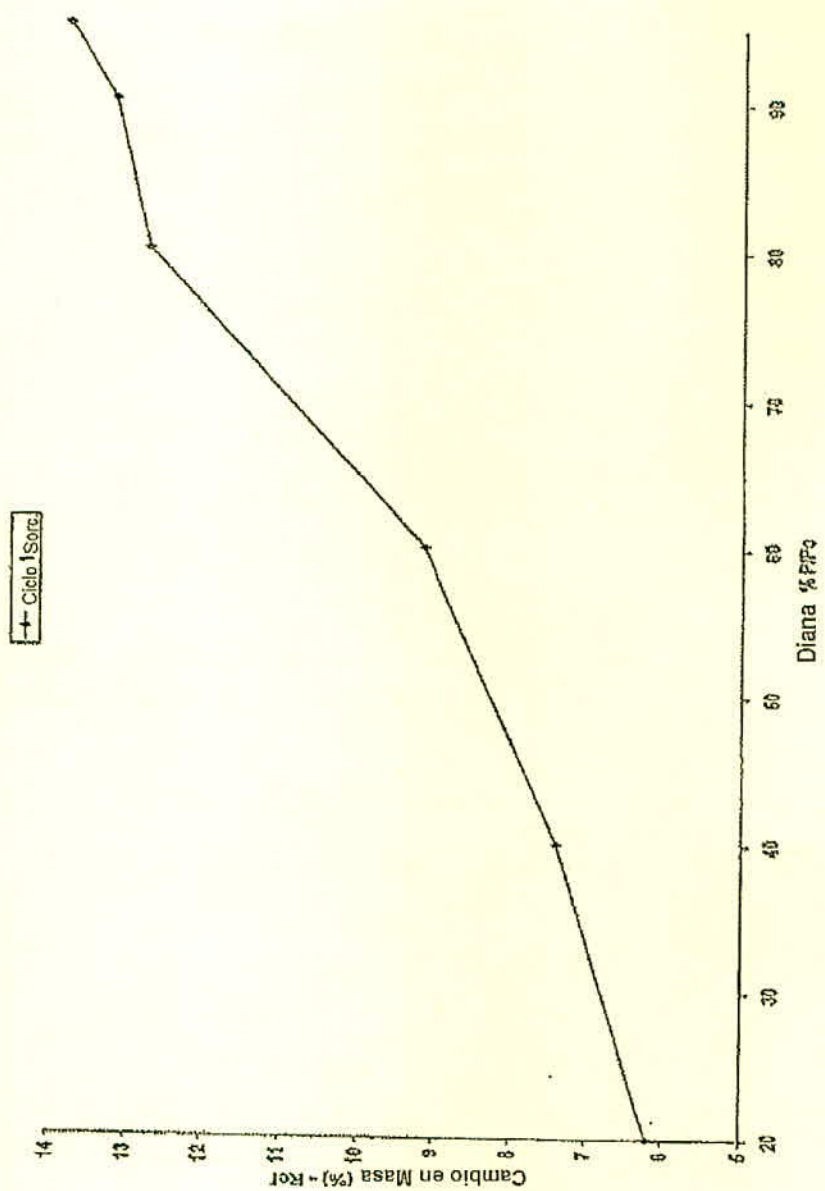


Figura 14



CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para asuntos de patentes.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con patentes, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

Je soussigné M^e Artoine BALLY
Notaire à Paris, certifie authentiquement
la signature de M^{me} Josiane MERLIER.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

ID: 216727

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M^e BAILLY

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le... 12 AVR. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 24306 M^e BAILLY

9. Sceau : Jean BAILLY

AVOUE

"L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ** (tpa 23555), **OSCAR CORREA BARBOSA** (tpa 71027) y **EDNA SARMIENTO CHARRY** (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

- | | |
|---------------|--------------------------|
| 5. - En Paris | 6. - El 12 de Abril 2012 |
|---------------|--------------------------|

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número 24506
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 008928

Bogotá D.C., Enero 27 de 2014 - 13:58:36

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651470783	27/01/2014	17.581.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-024164- -00000-0000

Fecha: 2014-02-05 16:36:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70 71

0010: 00751-841-0779

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 27 de 2014 - 13:58:41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012750

Bogotá D.C., Febrero 04 de 2014 - 12:27:04

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651483895	04/02/2014	22.509.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
12 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	372.000.00
				\$372.000.00

SON: **TRESCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-024164- -00000-0000

Fecha: 2014-02-05 16:36:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70 **71**

Colo: 00751-841-077-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

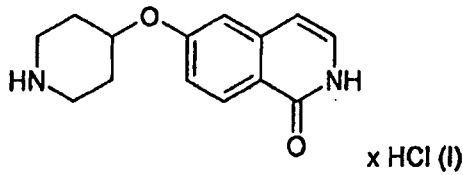
Febrero 4 de 2014 - 12:27:08

20

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/012	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 11305890.3 11306033.9	(32) Fecha 2011/07/08 2011/12/29	(33) País EP EP
		(72) Inventor(es) NORBERT NAGEL Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2014/02/08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2013/01/17	
Fecha de presentación de la solicitud: 2012/06/27		N° publicación: WO 2013/007518 A1	
No. de solicitud PCT/EP2012/062431			
(54) Título: SOLVATOS CRISTALINOS DE HIDROCLORURO DE 6-(PIPERIDIN-4-ILOXI)-2H-ISOQUINOLIN-1-ONA			

Resumen:

La presente invención se refiere a solvatos cristalinos de hidrocloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, a procedimientos para su preparación y al uso de los mismos.





No. 14-024164- -00000-0000

Fecha: 2014-02-05 16:36:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70 71

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐