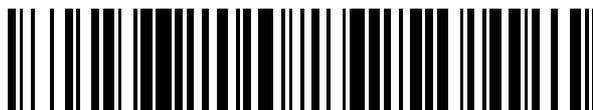


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 064**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2010 PCT/US2010/039731**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10151611**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2010 E 10729017 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2445899**

54 Título: **Sales fumarato novedosas de un antagonista del receptor de histamina H3**

30 Prioridad:

26.06.2009 US 220683 P
17.12.2009 FR 0959110

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2016

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

LANGEVIN, BEVERLY C.;
FARR, ROBERT ALLAN;
SHAH, DINUBHAI H. y
SHERER, DANIEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 587 064 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sales fumarato novedosas de un antagonista del receptor de histamina H3

5 **Campo de la invención**

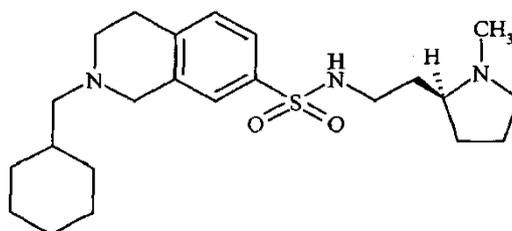
La presente invención se refiere a novedosas formas de sal fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y composiciones farmacéuticas de la misma. Esta invención también se refiere a procesos para la preparación de dichas formas salinas y composiciones farmacéuticas, y a un compuesto como anteriormente para su uso en métodos para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con los receptores de histamina H3.

Antecedentes de la invención

15 Los receptores de histamina H3 se encuentran en el sistema nervioso central y periférico. La administración de ligandos del receptor de histamina H3 puede influir en los niveles de histamina o la secreción de neurotransmisores en el cerebro y la periferia y por tanto puede ser útil en el tratamiento de varios trastornos, incluyendo enfermedad de Alzheimer y otras demencias, obesidad, trastornos del sistema nervioso central tales como trastornos de vigilia y sueño, narcolepsia, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de la memoria y el aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos moderados, depresión, ansiedad, trastornos cardiovasculares y trastornos gastrointestinales.

25 Para ilustrar, varios estudios en la bibliografía han demostrado las propiedades potenciadoras cognitivas de los antagonistas de receptores de histamina H3 en modelos de roedor (véase, por ejemplo, Giovannini et al., Behav. Brain Res., 104, 147-155 (1999)). Estos informes sugieren adicionalmente que antagonistas y/o agonistas inversos podrían ser útiles para el tratamiento de alteraciones cognitivas en enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos relacionados. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en los ancianos, y a menudo se caracteriza con uno o más síntomas tales como pérdida de memoria, confusión, irritabilidad y agresión, cambios de humor, alteración en el lenguaje, pérdida de la memoria a largo plazo, retraimiento del afectado y pérdida de control motor.

30 2-(Ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, que tiene la estructura de Fórmula (I):



(I).

35 es un potente antagonista del receptor de histamina H3 con propiedades agonistas inversas. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas beneficiosas de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida se describen en, por ejemplo, el documento WO2005/118547 (también US2007/0105834). En el documento WO2005/118547, se describe 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida como en forma de base libre, que es un aceite viscoso, o en forma de una sal oxalato, que tiene baja cristalinidad y estabilidad térmica.

45 Aunque se sabe que la preparación de formas salinas puede mejorar las propiedades físicas o farmacéuticas de un compuesto farmacéuticamente activo, no es posible predecir las formas salinas que pueden poseer ventajas para un fin particular antes de la preparación real y caracterización de la forma salina. En particular, dichas ventajas, de un modo no limitante podrían incluir formas físicas de la sal en que proporciona mejor procesabilidad, solubilidad o estabilidad hasta la caducidad, solamente por nombrar unas pocas. Otras ventajas pueden incluir también propiedades biológicas tales como biodisponibilidad mejorada, reacciones adversas reducidas en el tracto GI (por ejemplo, irritación del tracto GI, degradación parcial del compuesto, etc.), o mejor capacidad de suministro del fármaco al sitio diana pretendido entre otras ventajas.

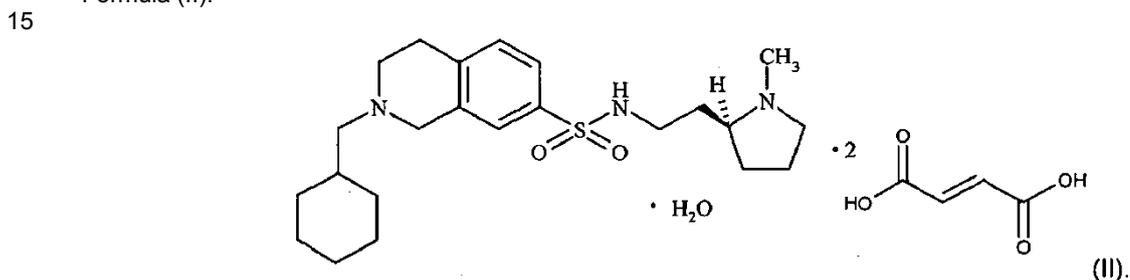
55 La presente invención, por lo tanto, proporciona sales fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que muestran propiedades ventajosas que diferencian las sales fumarato de la forma de base de la propia 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, y sobre otras formas salinas de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida conocidas en la técnica.

Además, la cristalinidad y perfil de estabilidad de la sal difumarato monohidrato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida hace que esta forma sólida sea impredecible y particularmente útil como medicamento.

5 Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere al fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, en particular la sal difumarato monohidrato. La presente invención también se refiere a novedosas formas cristalinas de las sales fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, en particular la sal difumarato monohidrato.

Un aspecto de la invención es la sal difumarato monohidrato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (denominada "la sal difumarato monohidrato"), representada por la Fórmula (II):



Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica preparada mediante la formulación de uno o más compuestos de la invención con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende formular uno o más compuestos de la invención con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto como anteriormente para su uso en un método para tratar una patología en que un antagonista del receptor de histamina H3 proporciona un beneficio terapéutico.

La presente invención se analiza más completamente con la ayuda de las siguientes figuras y descripción detallada a continuación.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** es un difractograma en polvo de rayos X de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato cristalino de la presente invención.

La **Figura 2** es un espectro de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato de la presente invención.

La **Figura 3** es un termograma de calorimetría por exploración diferencial - análisis gravimétrico térmico y espectrometría de masas (DSC-TGA-MS) de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato de la presente invención.

La **Figura 4** es una superposición de los termogramas DSC-TGA de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato, monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida dihidrato de la presente invención.

La **Figura 5** es el perfil de absorción de agua por absorción dinámica de vapor (DVS) de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y el correspondiente difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones y abreviaturas

Como se ha usado anteriormente y durante toda la descripción de la invención, debe entenderse que las siguientes abreviaturas, salvo que se indique de otro modo, tienen los siguientes significados:

5	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	ETOH	etanol
	g	gramo
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	mg	miligramo
10	ml	mililitro
	ul	microlitro
	MTBE	<i>tert</i> -butil metil éter
	RMN	resonancia magnética nuclear
15	RH	humedad relativa

Como se ha usado anteriormente y durante toda la descripción de la invención, diversos términos usados en este documento tendrán los significados generalmente aceptados en la técnica. Más particularmente, se entenderá generalmente que los siguientes términos, salvo que se indique de otro modo, tienen los siguientes significados.

20 Se entiende que "sal difumarato monohidrato", como se usa en este documento, describe la sal difumarato monohidrato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que puede caracterizarse usando datos de distinción como se describe en este documento. Se encuentran datos ejemplares en las Figuras 1, 2, 3 y 8. La sal difumarato monohidrato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida también se denomina, como sinónimo, difumarato de 2-

25 (ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida hidrato y difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato.

Se entiende que "compuestos de la invención", como se usa en este documento, describe difumarato de 2-

30 (ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato.

"Tratar" o "tratamiento" significa aliviar o aliviar parcialmente los síntomas, eliminar la causa de los síntomas sobre una base temporal o permanente, o ralentizar la aparición de síntomas del trastorno o afección nombrado. Los compuestos y composiciones de esta invención son útiles en el tratamiento de una patología en que un antagonista del receptor de histamina H3 proporciona un beneficio terapéutico. Por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer puede incluir revertir la progresión de la enfermedad, mejorar la memoria y/o cognición; y ralentizar la pérdida de memoria y/o cognición.

35

"Paciente" incluye tanto seres humanos como otros mamíferos.

40 Se entiende que "cantidad farmacéuticamente eficaz" describe una cantidad de un compuesto, composición, medicamento u otro ingrediente activo eficaz en producir el efecto terapéutico deseado.

La presente invención proporciona un proceso para la fabricación del difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato de fórmula (II), comprendiendo dicho proceso las etapas de poner en contacto, a temperatura elevada o a temperatura ambiente, 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida disuelta en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes, con ácido fumárico, opcionalmente disuelto en un disolvente o en una mezcla de disolventes, y aislar el sólido precipitado, por ejemplo, por filtración o retirada del disolvente. En una realización, se hacen reaccionar aproximadamente dos moles de ácido fumárico por mol de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. En otra realización, se hacen reaccionar más de dos moles de ácido fumárico por mol de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

45

50

Los disolventes adecuados para disolver 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida para realizar la formación de sal comprenden alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, 1- o 2-propanol, alcoholes isoméricos de butanol, alcoholes isoméricos de pentanol, y alcoholes isoméricos de hexanol, como 2-metil-4-pentanol; cetonas como acetona; éteres, por ejemplo tetrahidrofurano y dioxano; ésteres de ácido acético, por ejemplo, acetato de etilo; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético; amidas, por ejemplo *N*-metilpirrolidinona y nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; y mezclas de los mismos incluyendo mezclas que comprenden agua.

55

60

También se proporciona un proceso para preparar difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato que comprende poner en contacto difumarato de 2-

65 (ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida con agua.

Otro aspecto de la invención es el proceso para preparar difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-

2-*il*etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato que comprende exponer difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida a por encima de aproximadamente el 10% de humedad relativa a aproximadamente temperatura ambiente, donde la temperatura ambiente varía de 20 a 25°C.

5 Un aspecto particular de la invención es difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato en forma cristalina. La forma cristalina de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato descrita en esta memoria descriptiva se menciona como difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato Forma I. En un aspecto de la invención, la forma cristalina de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato muestra un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a aproximadamente 5,31, 5,84, 7,00 y 8,67 grados 2-theta.

15 Otro aspecto particular de la invención es un proceso para preparar difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato en forma cristalina.

20 Para obtener difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato en forma cristalina, se disuelve 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes, incluyendo, aunque sin limitación, metanol, etanol, isopropanol, acetónitrilo, acetona y agua con ácido fumárico, opcionalmente disuelto en un disolvente o en una mezcla de disolventes, y se aísla el sólido precipitado, por ejemplo, por filtración o retirada del disolvente por secado al vacío. En una realización, se hace reaccionar 1 mol de ácido fumárico por mol de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida. En otra realización, se hacen reaccionar dos moles de ácido fumárico por mol de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida.

30 Para un mejor control de la cristalización, es posible proporcionar una etapa de inicio de la cristalización, realizada por siembra del medio de reacción con una pequeña cantidad de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato previamente obtenido en forma cristalina, tal como se ha descrito anteriormente. Para esta siembra, es posible usar, por ejemplo, un porcentaje ponderal de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato entre el 0,05% y el 5% respecto a la cantidad total de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida en forma de base a hacerse reaccionar. Por ejemplo, podría usarse aproximadamente el 0,1% en peso de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato respecto a la cantidad total de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida en forma de base a hacerse reaccionar.

40 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-*il*]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato cristalino en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende formular la sal difumarato monohidrato con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.

50 Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables a seres humanos y otros mamíferos por administración tópica o sistémica, incluyendo oral, por inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, al colon, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la vía particular puede variar con, por ejemplo, el estado fisiológico del destinatario.

55 "Formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas de dosificación de los compuestos de la invención e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, pulverizaciones, comprimidos inhalantes, obleas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluyendo preparaciones de liposomas. Pueden encontrarse técnicas y formulaciones generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

60 Un aspecto particular de la invención proporciona los compuestos de la invención a administrarse en forma de una composición farmacéutica.

65 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado del grupo que comprende medios, diluyentes, recubrimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables,

tales como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros agentes terapéuticos, agentes lubricantes, agentes retardadores o promotores de la adsorción, y agentes disgregantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación.

Agentes de suspensión ejemplares incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

Agentes antibacterianos y antifúngicos ejemplares para la prevención de la acción de microorganismos incluyen parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

Agentes isotónicos ejemplares incluyen azúcares, cloruro sódico y similares.

Agentes retardadores de la adsorción ejemplares para prolongar la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

Agentes promotores de la adsorción ejemplares para potenciar la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, emulsionantes y estabilizantes de emulsión ejemplares incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, benzoato de bencilo, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenoglicol, glicerol, polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico, ésteres de ácido graso de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y similares, o mezclas adecuadas de estas sustancias.

Excipientes ejemplares incluyen lactosa, azúcar de la leche, citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato dicálcico.

Agentes disgregantes ejemplares incluyen almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos.

Lubricantes ejemplares incluyen estearato de magnesio, lauril sulfato sódico, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades concretas tales como una forma sólida de dosificación, tal como cápsulas, sobrecitos o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo, o como un polvo o gránulos; como una forma líquida de dosificación tal como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

"Forma sólida de dosificación" significa que la forma de dosificación de un compuesto de la invención está en forma sólida, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En dichas formas sólidas de dosificación, un compuesto de la invención se mezcla con al menos un excipiente habitual inerte (o vehículo) tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o: (a) cargas o diluyentes, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardadores de solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, (j) agentes opacificantes, (k) agentes tamponantes y agentes que liberan un compuesto de la invención en una cierta parte del tracto intestinal de un modo retardado.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agentes tensoactivo o dispersante. Pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco. Puede moldearse una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada para preparar comprimidos moldeados. Los comprimidos pueden, opcionalmente, recubrirse o ranurarse y puede formularse para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos.

También pueden emplearse composiciones sólidas como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

5 Si se desea, y para una distribución más eficaz, el compuesto puede microencapsularse en, o unirse a, un sistema de suministro de liberación lenta o dirigido tal como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(d,l-lactida co-glicolida)), liposomas y microesferas e inyectarse por vía subcutánea o intramuscular mediante una técnica llamada depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar liberación lenta continua del compuesto o compuestos durante un periodo de 2 semanas o más largo. El compuesto puede esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

15 "Forma líquida de dosificación" significa que la dosis del compuesto activo a administrarse al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes.

20 Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión.

25 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica significa formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse de forma tópica a un paciente. La formulación puede presentarse como una pomada tópica, bálsamos, polvos, pulverizaciones e inhalantes, geles (de base acuosa o alcohólica), cremas, como se sabe en líneas generales en la técnica, o incorporarse en una base de matriz para su aplicación en un parche, que permitiría una liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen colirios donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración tópica a la boca incluyen obleas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

35 La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión puede constituirse a partir de ingredientes conocidos, de un modo conocido. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como un emulgente), comprende de forma deseable una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. En una realización particular, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. En conjunto, el emulsionante o emulsionantes con, o sin, el estabilizante o estabilizantes componente la cera emulsionante, y junto con el aceite y la grasa componente la base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema.

45 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como, propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencia la absorción, o la penetración, del ingrediente activo a través de la piel, u otras áreas afectadas.

50 La elección de aceites o grasas adecuadas para una composición se basa en conseguir las propiedades deseadas. Por tanto, una crema debe ser particularmente un producto no graso, que no manche y que se lave fácilmente con consistencia adecuada para evitar fugas desde los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como miristato de diisopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP. Estos pueden usarse en solitario o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

60 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administraciones rectales o vaginales significa formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse de forma rectal o vaginal a un paciente y que contienen al menos un compuesto de la invención. Los supositorios son una forma particular de dichas formulaciones que pueden prepararse mezclando un compuesto de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las composiciones farmacéuticas administradas por inyección pueden ser por inyección transmuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Las composiciones de la presente invención pueden formularse en soluciones líquidas, en particular en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, las composiciones pueden formularse en forma sólida y volver a disolverse o suspenderse inmediatamente antes de su uso. También se incluyen forma liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones, soluciones acuosas y no acuosas de inyección, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica, y tienen un pH adecuadamente ajustado, con la sangre del destinatario pretendido.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración nasal o por inhalación están en una forma adecuada para administrarse por vía nasal o por inhalación a un paciente. La composición puede contener un vehículo, en una forma de polvo, que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 20 y 500 micrómetros en incrementos de 5 micrómetros tales como 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.). Las composiciones adecuadas donde el vehículo es un líquido, para administración como, por ejemplo, una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las composiciones adecuadas para administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos. La terapia de inhalación se administra fácilmente por inhaladores de dosis medida o cualquier inhalador adecuado de polvo seco.

Los niveles reales de dosificación del ingrediente o ingredientes activos en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad de ingrediente o ingredientes activos que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y método particular de administración para un paciente. Un nivel seleccionado de dosificación para cualquier paciente particular, por lo tanto, depende de una diversidad de factores incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada de tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, el estado del paciente, su peso, sexo, dieta y edad, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las tasas de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.

La dosis diaria total de un compuesto de esta invención administrada a un paciente en una única dosis o dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y particularmente de 0,01 a 10 mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, la dosis son generalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente 0,1 to 70, más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, particularmente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración intravenosa. El porcentaje de ingrediente activo en una composición puede variarse, aunque debe constituir una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones monodosis pueden contener cantidades de dichos submúltiplos de las mismas que pueden usarse para componer la dosis diaria. Obviamente, pueden administrarse varias formas monodosis a aproximadamente el mismo tiempo. Puede administrarse una dosificación tan frecuentemente como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis mayor o menor y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento muy inferiores. Para estos pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo a la tasa de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con las necesidades fisiológicas de cada paciente particular. Para otros pacientes, puede ser necesario prescribir no más de una o dos dosis por día.

Las formulaciones pueden prepararse en forma monodosis por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente farmacéuticamente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación, de forma uniforme e íntima, el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales con tapones elastoméricos, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones improvisadas de inyección a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención preferiblemente contienen una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En la determinación de la cantidad o dosis eficaz, el diagnosticador a cargo consideran varios factores incluyendo, aunque sin limitación: la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de o implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse con otros agentes terapéuticos y/o profilácticos y/o medicamentos que no son médicamente incompatibles con las mismas.

5 Todos los componentes de las presentes composiciones deben ser farmacéuticamente aceptables. Como se usa en este documento, un componente "farmacéuticamente aceptable" es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/u otros animales sin efectos secundarios adversos excesivos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) proporcionados con una relación razonable de beneficio/riesgo.

10 La presente invención se refiere adicionalmente al uso de las composiciones farmacéuticas de la invención en medicina.

15 La 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida es un potente antagonista del receptor de histamina H3 y, como tal, puede usarse en el tratamiento de patologías en que un antagonista del receptor de histamina H3 proporciona un beneficio terapéutico. En particular, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de obesidad, diabetes, enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos de la vigilia y el sueño, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de la memoria y el aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos moderados, depresión y ansiedad. Los estados de depresión y ansiedad incluyen, por ejemplo, ansiedades de tipo anticipativo (antes de un procedimiento quirúrgico, antes de un tratamiento dental, etc.), ansiedad causada por dependencia o abstinencia de alcohol o drogas, adicción, trastornos afectivos estacionales, migrañas y náuseas. Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de disfunción sexual, mareos y mareo por viajar. Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de trastornos cardiovasculares y trastornos gastrointestinales.

25 Un aspecto de la invención es un compuesto como anteriormente para su uso en un método de tratamiento de patologías en que un antagonista del receptor de histamina H3 proporciona un beneficio terapéutico, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato o una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

30 Otro aspecto de la invención es un compuesto como anteriormente para su uso en un método de tratamiento de patologías en que un antagonista del receptor de histamina H3 proporciona un beneficio terapéutico, comprendiendo dicho método administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato.

35 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto como anteriormente para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida hidrato, o una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

40 En otro aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto como anteriormente para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, comprendiendo dicho método administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato.

45 Un aspecto particular de la invención es un compuesto como anteriormente para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en obesidad, diabetes, trastornos de vigilia, trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de la memoria, trastornos del aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos moderados, depresión, ansiedad, disfunción sexual, mareos y mareo por viajar, comprendiendo dicho método administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato, o una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

50 Otro aspecto particular de la invención es un compuesto como anteriormente para su uso en un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato, o una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

60 Un aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en difumarato

de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato, en la fabricación de productos medicinales para el tratamiento de patologías en que un antagonista del receptor de histamina H3 proporciona un beneficio terapéutico.

5 Otro aspecto de la invención es el compuesto difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato, para su uso en el tratamiento de patologías en que un antagonista del receptor de histamina H3 proporciona un beneficio terapéutico.

10 Otro aspecto de la invención es el compuesto difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en obesidad, diabetes, trastornos de vigilia, trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de la memoria, trastornos del aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos moderados, depresión, ansiedad, disfunción sexual, mareos, y mareo por viajar.

15 La preparación y propiedades de los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección experimental. El material de partida adecuado 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida para los procedimientos descritos en este documento incluye, aunque sin limitación, 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida preparada por los procedimientos descritos en el documento WO2005/118547.

Ejemplo 1: Preparación de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato

25 Se disolvió 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (318 mg, 0,756 mmol) en metanol (3 ml). Se añadió solución de ácido fumárico (29 mg/3 ml, 2,1 equivalentes). La mezcla se secó a temperatura ambiente al vacío. El sólido recuperado se disolvió en isopropanol (1 ml). Se añadió un mililitro de acetato de etilo y la solución se puso en el refrigerador. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío.

Ejemplo 2: Preparación de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato preparado con etapa de siembra

35 Se disolvió 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (43,7 g, 104 mmol) en etanol al 95% (200 ml) con calentamiento en un baño de vapor. Se añadió ácido fumárico (23,8 g, 203 mmol, 1,95 equivalentes), aclarando el matraz con etanol al 95% (50 ml). La mezcla se calentó con agitación hasta casi ebullición en el baño de vapor hasta que todo el ácido fumárico se disolvió. La solución se retiró del baño de vapor y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Cuando la temperatura de la solución alcanzó 48°C, se sembró con difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato previamente aislado. La mezcla se dejó enfriar y para los 27,7°C, se había sedimentado en gran medida. Después de reposar durante el fin de semana, la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Los sólidos se recogieron y se lavaron con etanol al 95% enfriado en hielo (175 ml). Después de secar al aire durante una noche, los grumos se descompusieron parcialmente para dar un sólido incoloro: 58,4 g (84% de rendimiento).

45 La sal difumarato monohidrato se recrystalizó en etanol al 95% (350 ml), sembrando con difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato previamente aislado y agitando con enfriamiento hasta temperatura ambiente. La mezcla se volvió muy espesa, sedimentando finalmente lo suficiente de modo que se detuvo la agitación de forma eficaz. Después de reposar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se enfrió en baño de hielo y los sólidos se recogieron por filtración. El filtrado se lavó a través de la torta de filtro con etanol al 95% enfriado en hielo (50 ml). La torta de filtro después se lavó con etanol enfriado en hielo (125 ml) y se secó al aire durante una noche para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro: 49,84 g (72% de rendimiento).

Los compuestos de la invención se analizan por los siguientes métodos analíticos.

55 Espectroscopía de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR)

Se obtuvieron espectros IR con transformada de Fourier usando un espectrómetro Nicolet Magna-IR 55 fijado a un microscopio Nicolet Nic-Plan FT-IR. La adquisición de datos y ajustes de parámetros se controlaron por el software Omnic 7.2. Las muestras se colocaron en un disco de KBr y se exploraron de 4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹, 32 veces. Se usó una resolución espectral de 4 cm⁻¹.

65 Los espectros FTIR del compuesto preparado en líneas generales de acuerdo con el Ejemplo 2 (véase la Figura 2) confirmaron la formación de sal y son coherentes con la estructura química de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato. La Tabla 1 da los números de onda característicos para difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato. Las múltiples bandas fuertes presentes en la región de 2800 a

2000 cm^{-1} surgen del armónico y las vibraciones de estiramiento de combinación del grupo amina protonado, coherente con la formación de sal amina. Las vibraciones de estiramiento de C-O ($1650\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$) características del ión carboxilato pueden considerarse coherentes con las sales formadas a partir de ácido fumárico.

5 Tabla 1: Número de onda característicos para difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato

Número de onda (cm^{-1} +/- 1 cm^{-1})
3436
3243
3049
2930
2851
2656
2587
2504
1698
1647
1634
1580
1449
1332
1302
155
983

Calorimetría de exploración diferencial - análisis gravimétrico térmico y espectrometría de masas (DSC-TGA-MS)

10 El análisis térmico de los compuestos de la invención se realiza usando un TA Instruments Modelo Q-600 calorímetro de exploración diferencial/analizador gravimétrico térmico simultáneo (DSC-TGA) en una atmósfera de helio seco (100 ml/min) interconectado a un espectrómetro de masas Pfeiffer Quadstar (DSC-TGA-MS) usando un capilar mantenido a 200°C . La temperatura del DSC-TGA se calibra usando un patrón de indio y el MS con vapor de agua. La detección MS fue mediante un multiplicador de electrones secundario. El polvo del compuesto se transfiere a un recipiente de aluminio (TA Instruments, número de pieza 900793.901). El termograma se adquiere a una velocidad de calentamiento lineal de 10°C por minuto.

15 El análisis térmico para la sal difumarato monohidrato (Figura 3) muestra una pérdida de agua (aproximadamente el 3,3%) durante el calentamiento desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C . La fase anhidra, creada tras la pérdida de agua, se funde a 113 hasta 123°C en estas condiciones.

20 La Figura 4 es una superposición de los perfiles térmicos (DSC-TGA) de la sal monofumarato con la sal hemifumarato dihidrato y la sal difumarato monohidrato. La DSC de la sal monofumarato muestra la fusión de la fase cristalina en un comienzo de 129°C . La temperatura de fusión de la sal monofumarato es única en comparación con la de la sal difumarato anhidra (comienzo a 113°C) y la sal hemifumarato anhidra (comienzo a 137°C).

Difractometría en polvo de rayos X (XRPD)

30 La difractometría en polvo de rayos X se realiza en un difractor Siemens-Bruker D5000, usando el paraenfoco de geometría tipo Bragg-Brentano (theta-dos-theta). El compuesto de la invención, como un polvo, se deposita sobre una oblea de silicio de cristal único, cortada de acuerdo con la orientación cristalográfica (510). Se usa radiación K-alfa de cobre ($1,54056\text{ Angstrom}$), emitida desde un tubo anticátodo de cobre ($45\text{ kV}/40\text{ mA}$) como fuente de rayos X, con la radiación K-beta de Cu filtrada usando un monocromador de haz reflejado. Se usa un contador de centelleo para la detección. Se usan una hendidura de divergencia de $0,6\text{ mm}$, una hendidura anti-dispersión de $0,6\text{ mm}$, una hendidura monocromadora de $0,1\text{ mm}$ y una hendidura detectora de $0,6\text{ mm}$. El patrón de difracción se obtiene usando las siguientes condiciones: al menos $2,0$ a $30,0$ grados de exploración en ángulo 2-theta, $1,0$ segundos de tiempo de recuento por etapa, $0,02$ grados de tamaño de etapa, en condiciones ambientales de presión, temperatura y humedad relativa excepto lo indicado. Se consiguieron temperaturas por encima de la ambiental calentando la muestra a una velocidad lineal de $0,03$ a $0,06^{\circ}\text{C}/\text{segundo}$. Los espectros XRPD (Figura 1) confirmaron que el difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato era cristalino.

45 Un experto en la materia reconocerá que las localizaciones de picos podrían verse afectadas ligeramente por diferencias en la altura de la muestra. Las localizaciones de pico descritas en este documento, por tanto, están sometidas a una variación de más o menos (+/-) $0,15$ grados 2-theta. Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y morfología del cristal.

La Tabla 2 expone las localizaciones de pico características, espaciados d e intensidades relativas para el patrón de difracción en polvo de rayos X para la sal difumarato monohidrato.

5 Tabla 2: Localizaciones de pico XRPD características e intensidades relativas de la sal difumarato monohidrato

Grados de ángulo medidos $2\theta \pm 0,15^\circ$	Valor de espaciado d calculado (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
5,31	16,62	7,1
5,84	15,12	69,6
7,00	12,62	27,4
8,67	10,19	11,3
11,71	7,55	6,5
13,99	6,33	8,3
17,17	5,16	13,1
17,59	5,04	20,8
18,45	4,81	100
19,32	4,59	13,1
21,05	4,22	15,5
21,69	4,09	25,0

En particular, los picos a 5,31, 5,84, 7,00, y 8,67 (expresados en grados $2\theta \pm 0,15$ grados) son característicos de la sal difumarato monohidrato.

10 **Absorción dinámica de vapor**

El perfil de absorción de agua de un compuesto de la invención se determina usando un analizador de absorción dinámica de vapor SMS Instruments (DVS) Modelo DVS-Advantage. La humedad relativa (RH) y el peso se calibran usando patrones. El polvo del compuesto relevante de la invención se carga y se seca al 0% de RH durante 3 horas antes de empezar el experimento. La RH se gradúa del 0,1 al 94,4% en 11 etapas. El peso de la muestra se considera constante en cada etapa cuando el porcentaje de cambio de masa es menor del 0,01% sobre un intervalo de 5 minutos con un tiempo mínimo de equilibrado absoluto de 15 minutos y un tiempo máximo de equilibrado de 180 minutos.

20 La Figura 5 es el perfil DVS de la sal difumarato monohidrato y la correspondiente sal difumarato y los datos numéricos se muestran en la Tabla 3. El perfil muestra que la sal difumarato monohidrato es estable del 10% al 94% de RH a 25°C.

Tabla 3: Datos DVS numéricos para la sal difumarato monohidrato y la correspondiente sal difumarato

Muestra (%RH)	Cambio en la masa (%) - seca	
	Absorción	Desorción
0,6	0,0	0,0
10,2	2,8	2,9
19,6	2,9	2,9
29,4	3,0	3,0
38,5	3,0	3,0
48,5	3,0	3,0
57,5	3,1	3,1
67,1	3,1	3,1
77,0	3,1	3,2
87,0	3,2	3,2
94,2	3,3	3,3

25 **Ensayo de estabilidad**

1. Almacenamiento a 60°C y RH ambiental durante dos semanas

30 Se pesaron aproximadamente 400 mg de la sal difumarato monohidrato en un vial de centelleo y se colocaron en un horno establecido a 60°C. La muestra se ensayó para el aspecto, después se diluyó con etanol hasta aproximadamente 1 mg/ml y se analizó para sustancias relacionadas y enantiómeros ópticos por HPLC.

35 Después de almacenamiento a 60°C durante 14 días, la sal difumarato monohidrato no mostró cambios observables en la forma física por XRPD y DSC-TGA. El difumarato monohidrato parece ser físicamente estable en estas condiciones de almacenamiento. Con respecto a la estabilidad química, la sal difumarato monohidrato parece ser estable en estado sólido con un aumento mínimo en los niveles de impurezas y sin cambios observables en el aspecto.

40 2. Almacenamiento a 60°C/80% de RH y RH ambiental durante dos semanas

5 Se pre-equilibró una cámara de desecación de vidrio durante una noche con una solución saturada de KBr hasta el 79,3% de RH dentro de un horno a 80°C. Se pesaron aproximadamente 400 mg del difumarato monohidrato en un vial de centelleo y se colocaron en la cámara, que después se selló para mantener el entorno. Las muestras se ensayaron para el aspecto, después se diluyeron con etanol hasta aproximadamente 1 mg/ml y se analizaron para sustancias relacionadas y enantiómeros ópticos por HPLC.

10 Después de almacenamiento a 60°C/80% de RH durante 14 días, la sal difumarato monohidrato no mostró cambio observable en la forma física por XRPD y DSC-TGA. La sal difumarato monohidrato parece ser físicamente estable en estas condiciones de almacenamiento. Con respecto a la estabilidad química, la sal difumarato monohidrato parece ser estable en estado sólido con un aumento mínimo en los niveles de impurezas y sin cambios observables en el aspecto.

15 3. Almacenamiento a 80°C/80% de RH durante 4 días

20 Se pre-equilibró una cámara de desecación de vidrio durante una noche con una solución saturada de KBr hasta el 79,3% de RH dentro de un horno a 80°C. Se pesaron aproximadamente 100 mg de la sal difumarato monohidrato en viales respectivos de centelleo y estos viales se colocaron en la cámara, que después se selló para mantener el entorno. La muestra se ensayó en el día 4 para el aspecto, después se diluyó con etanol hasta aproximadamente 1 mg/ml y se analizó por HPLC frente a una muestra de control (tiempo 0).

Después de almacenamiento a 80°C/80% de RH durante 4 días, la sal difumarato monohidrato era estable en estado sólido sin cambio químico observable.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que es difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende formular un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en forma cristalina.
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende formular el compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 20 7. Un proceso para la fabricación del difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato que comprende las etapas de poner en contacto, a temperatura elevada o a temperatura ambiente, 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida disuelta en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes, con ácido fumárico, opcionalmente disuelto en un disolvente o en una mezcla de disolventes; y aislar el sólido precipitado.
- 25 8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en obesidad, diabetes, trastornos de vigilia, trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de la memoria, trastornos del aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos moderados, depresión, ansiedad, disfunción sexual, mareos y mareo por viajar.
- 30

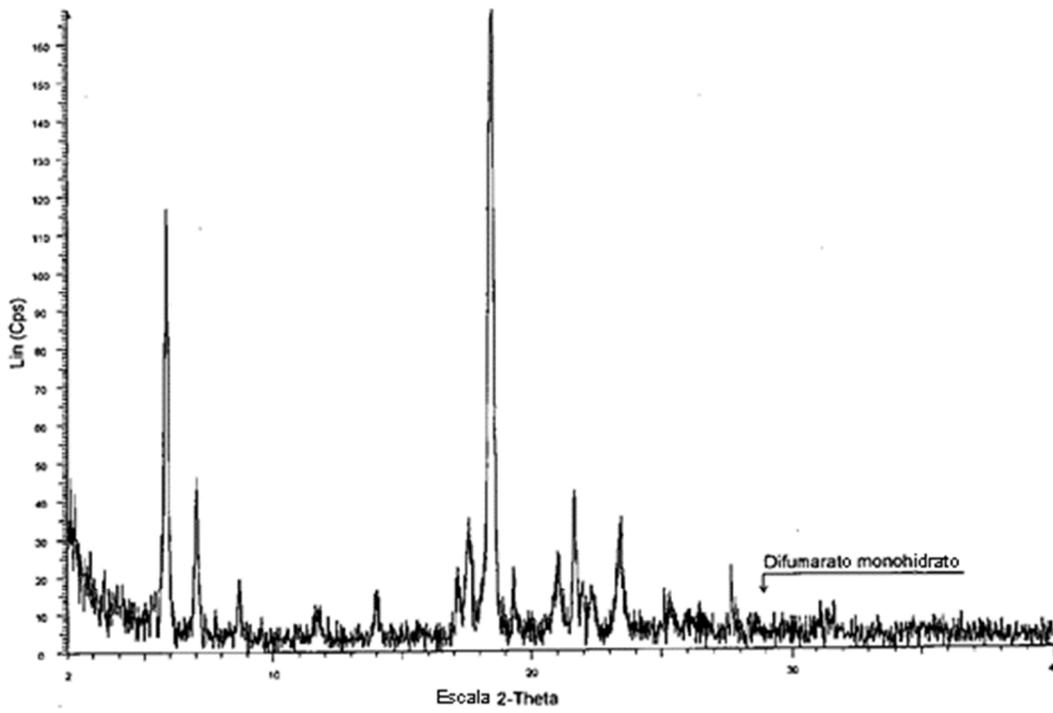


Figura 1

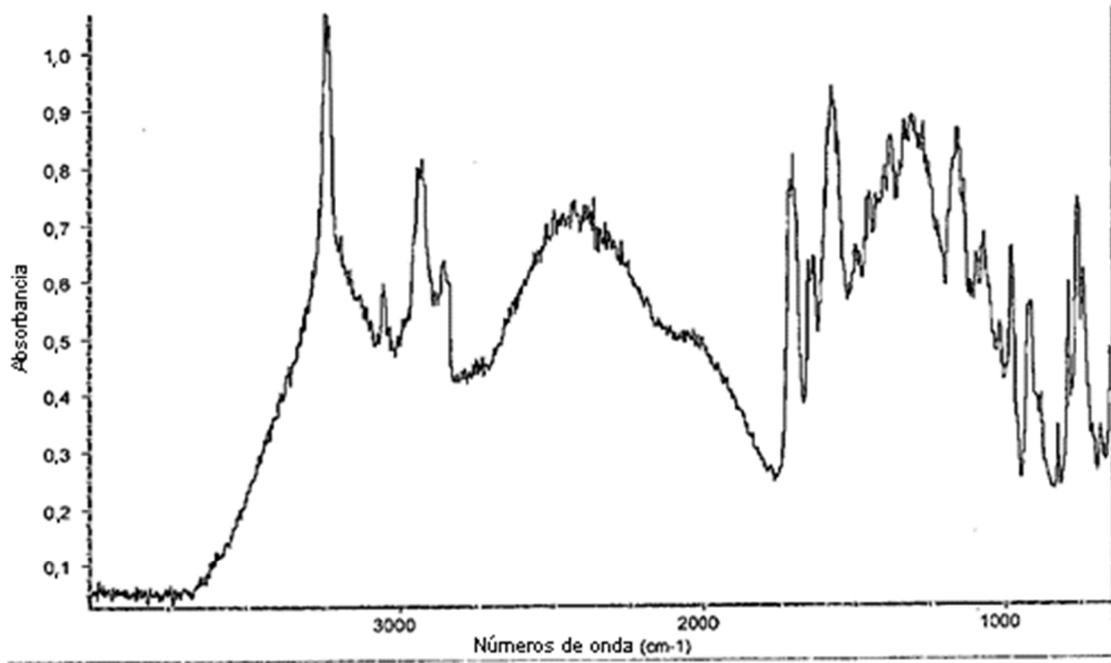


Figura 2

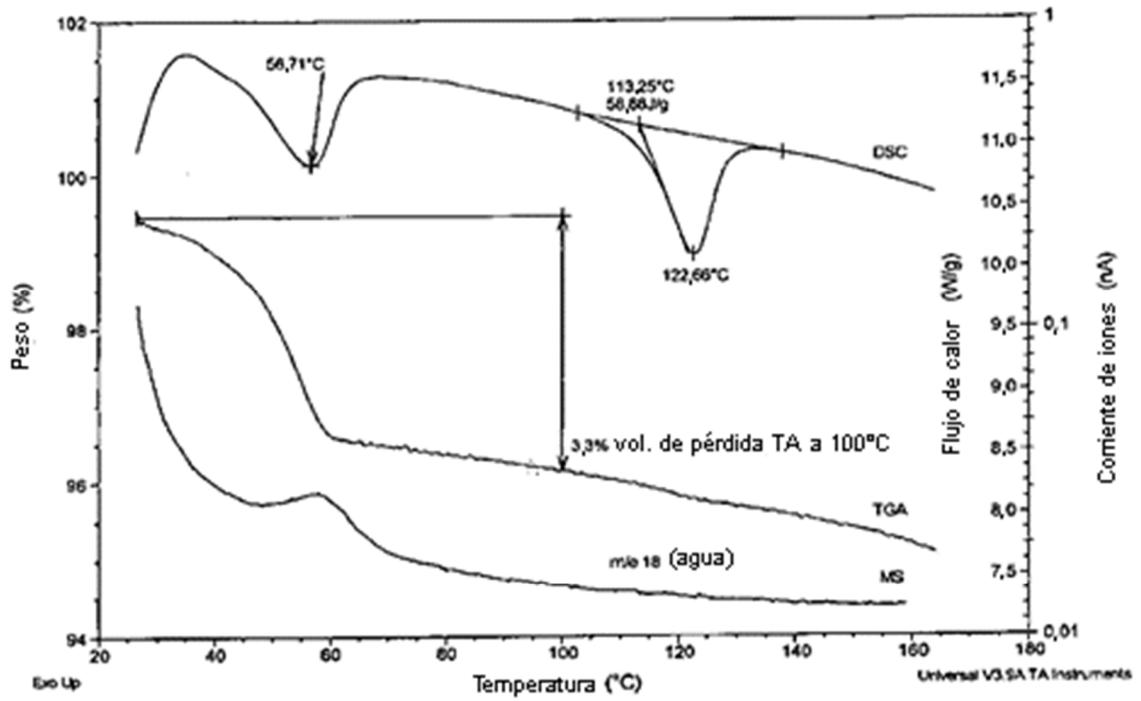


Figura 3

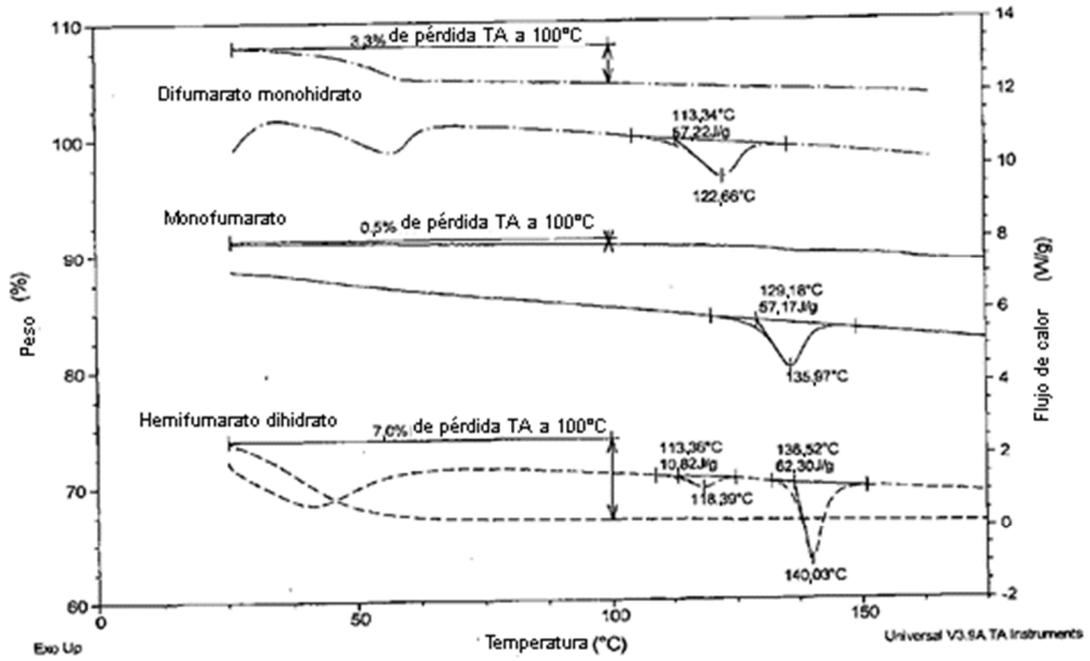


Figura 4

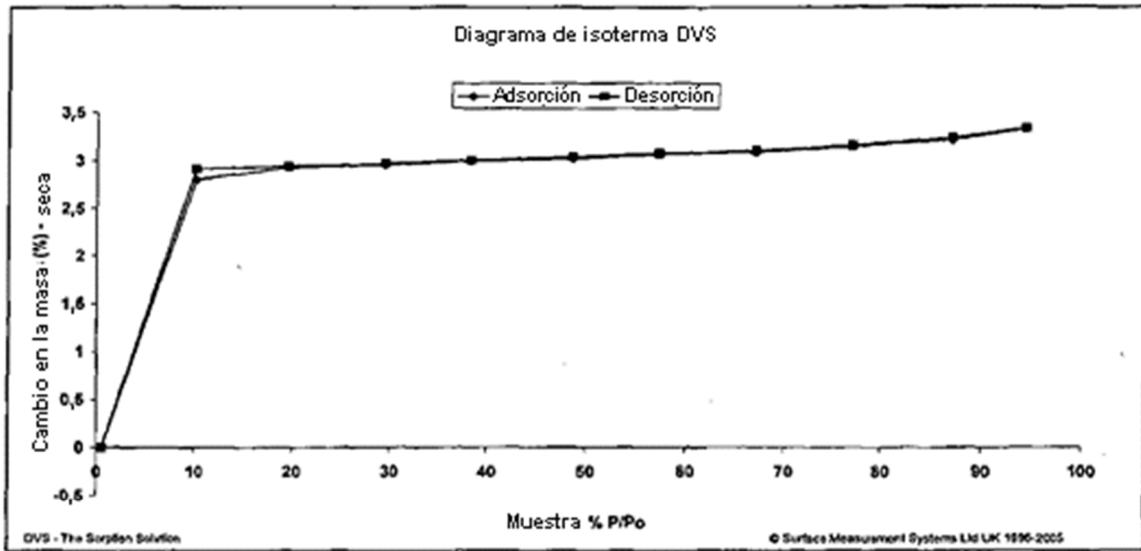


Figura 5