

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 508**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2014 PCT/IB2014/066509**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15083071**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2014 E 14824108 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 3077390**

54 Título: **Forma de sal cristalina de (s)-(2-(6-cloro-7-metil-1h-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2h-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona como antagonista de receptor de orexina**

30 Prioridad:

03.12.2013 WO PCT/IB2013/060595

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

26.01.2018

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**BOSS, CHRISTOPH;
BROTSCHI, CHRISTINE;
GUDE, MARKUS;
HEIDMANN, BIBIA;
SIFFERLEN, THIERRY;
VON RAUMER, MARKUS y
WILLIAMS, JODI T.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Francisco

ES 2 651 508 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

Forma de sal cristalina de (s)-(2-(6-cloro-7-metil-1h-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2h-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona como antagonista de receptor de orexina

5 La invención se refiere a una novedosa forma de sal cristalina de (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona (de aquí en adelante referida como "COMPUESTO"), procedimientos para la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma cristalina y su uso como antagonistas de receptor de orexina en el tratamiento o prevención de trastornos del sueño, trastornos de ansiedad, trastornos de adicción, disfunciones cognitivas, trastornos de estado de ánimo o trastornos de apetito. Las orexinas (orexina A u OX-A y orexina B u OX-B) son neuropéptidos encontrados en 1998 por dos grupos de investigación, la orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai T. y col., Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas son producidas en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se unen a los receptores acoplados a proteína G (receptores OX₁ y OX₂). El receptor de orexina-1 (OX₁) es selectivo para OX-A y el receptor de orexina 2 (OX₂) es capaz de unirse a OX-A así como OX-B. Los antagonistas de receptor de orexina son un novedoso tipo de medicamentos psicotrópicos o de sistema nervioso. Su modo de acción en animales y humanos involucra ya sea bloqueo de ambos receptores de orexina-1 y orexina-2 (antagonistas duales) o bloqueo individual y selectivo de ya sea el receptor de orexina-1 o de orexina-2 (antagonistas selectivos) en el cerebro. Inicialmente se encontró que las orexinas estimulan el consumo de alimento en ratas sugiriendo un papel psicológico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo de retroalimentación central que regula el comportamiento de alimentación (Sakurai T. y col., Cell, 1998, 92, 573-585).

20 Por otra parte, los neuropéptidos de orexina y receptores de orexina juegan un papel esencial y central para regular los estados de vigilancia circadiana. En el cerebro, las neuronas de orexina recolectan la entrada sensorial alrededor de los estados internos y externos y envían cortas proyecciones axonales intrahipotalámicas así como largas proyecciones a muchas otras regiones del cerebro. La distribución particular de fibras y receptores de orexina en el prosencéfalo basal, estructuras límbicas y regiones del tallo cerebral – áreas relacionadas con la regulación de despertar, sueño y reactividad emocional, - sugiere que las orexinas ejercen funciones esenciales como reguladores de despertar conductual; al activar el disparo celular que promueve el despertar, las orexinas contribuyen a orquestar todos los sistemas de despertar del cerebro que regulan la actividad circadiana, balance de energía y reactividad emocional. Este papel abre grandes oportunidades terapéuticas para abordar médicamente numerosos trastornos de salud mental que se relacionan posiblemente a disfunciones orexinérgicas [véase por ejemplo: Tsujino N y Sakurai T, "Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward systems", Pharmacol Rev. 2009, 61:162-176; y Carter ME y col., "The brain hypocretins and their receptors: mediators of allostatic arousal.", Curr Op Pharmacol. 2009, 9: 39-45] que se describen en las siguientes secciones. También se observó que las orexinas regulan los estados de sueño y desvelo que abren potencialmente nuevas aproximaciones terapéuticas al insomnio y otros trastornos del sueño (Chemelli R.M., y col., Cell, 1999, 98, 437-451).

La memoria humana está comprendida por múltiples sistemas que tienen diferentes principios de operación y diferentes sustratos neuronales subyacentes. La mayor distinción está entre la capacidad para memoria consciente, declarativa y un conjunto de capacidades de memoria inconscientes, no declarativas. La memoria declarativa está subdividida adicionalmente en memoria semántica y episódica. La memoria no declarativa está subdividida adicionalmente en aprendizaje perceptual y de cebado, memoria de procedimientos para habilidades y hábitos, aprendizaje asociativo y no asociativo y algunos otros. Mientras que la memoria semántica se refiere al conocimiento general alrededor del mundo, la memoria episódica es memoria autobiográfica de eventos. Las memorias de procedimiento se refieren a la capacidad para realizar operaciones basadas en habilidades como, por ejemplo, habilidades motoras. La memoria a largo plazo es establecida durante un procedimiento de múltiples etapas a través de cambios graduales que involucran diversas estructuras del cerebro, comenzando con el aprendizaje o adquisición de memoria o formación. Posteriormente, la consolidación de lo que se ha aprendido puede estabilizar las memorias. Cuando se recuperan las memorias de largo plazo, pueden regresar a un estado lábil en el cual el contenido original puede ser actualizado, modulado o roto. Posteriormente, la reconsolidación puede establecer nuevamente las memorias. En una etapa tardía, la memoria a largo plazo puede ser resistente a ruptura. La memoria a largo plazo es conceptual y anatómicamente diferente de la memoria de trabajo, siendo la última la capacidad de mantener temporalmente una cantidad limitada de información en mente. La investigación de comportamiento ha sugerido que el cerebro humano consolida la memoria a largo plazo en ciertos intervalos de tiempo claves. La fase inicial de consolidación de memoria puede ocurrir en los primeros cuantos minutos después de que se exponen a una nueva idea o experiencia de aprendizaje. A continuación y posiblemente la fase más importante, puede ocurrir sobre un periodo más largo, tal como durante el sueño; de hecho, ciertos procedimientos de consolidación se han sugerido por ser dependientes del sueño [R.Stickgold y col., Sleep-dependent memory consolidation; Nature 2005, 437, 1272-1278]. Se cree que los procedimientos de aprendizaje y memoria son afectados fundamentalmente en una variedad de trastornos neurológicos y mentales, tales como por ejemplo, retraso mental, enfermedad de Alzheimer o depresión. En realidad, la pérdida de memoria o deterioro de adquisición de memoria es una característica significativa de tales enfermedades y ninguna terapia efectiva para prevenir este procedimiento perjudicial ha surgido ya.

Además, evidencia tanto anatómica como funcional de estudios in vitro e in vivo sugieren una importante interacción positiva del sistema de orexina endógeno con trayectorias de recompensa del cerebro [Aston-Jones G y col., *Brain Res* 2010, 1314, 74-90; Sharf R y col., *Brain Res* 2010, 1314, 130-138]. Bloqueo farmacológico de OX_R-1 selectivo redujo el restablecimiento inducida por señal o estrés de búsqueda de cocaína [Boutrel B, y col., "Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior". *Proc Natl Acad Sci* 2005, 102(52), 19168-19173; Smith RJ y col., "Orexin/hypocretin signaling at the orexin 1 receptor regulates cue-elicited cocaine-seeking". *Eur J Neurosci* 2009, 30(3), 493-503; Smith RJ y col., "Orexin/hypocretin is necessary for context-driven cocaine-seeking". *Neuropharmacology* 2010, 58(1), 179-184], restablecimiento inducido por pista de búsqueda de alcohol [Lawrence AJ y col., *Br J Pharmacol* 2006, 148(6), 752-759] y auto administración de nicotina [Hollander JA y col., *Proc Natl Acad Sci* 2008, 105(49), 19480-19485; LeSage MG y col., *Psychopharmacology* 2010, 209(2), 203-121]. El antagonismo de receptor de orexina-1 también atenuó la expresión de CPP inducido por anfetamina y cocaína [Gozzi A y col., *PLoS One* 2011, 6(1), e16406; Hutcheson DM y col., *Behav Pharmacol* 2011, 22(2), 173-181] y redujo la expresión o desarrollo de sensibilización locomotora a anfetamina y cocaína [Borgland SL y col., *Neuron* 2006, 49(4), 589-601; Quarta D y col., "The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 reduces amphetamine-evoked dopamine outflow in the shell of the nucleus accumbens and decreases the expression of amphetamine sensitization". *Neurochem Int* 2010, 56(1), 11-15].

El efecto de un fármaco para disminuir adicciones puede ser modelado en mamíferos normales o particularmente sensibles usados como modelos animales [véase por ejemplo Sepalman et al, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999, 64: 327-336; o T.S. Shippenberg, G.F. Koob, "Recent advances in animal models of drug addiction" en *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*; K.L.Davis, D.Charney, J.T. Doyle, C. Nemeroff (eds.) **2002**; capítulo 97, páginas 1381-1397].

Varias líneas convergentes de evidencia demuestran adicionalmente un papel directo del sistema de orexina como modulador de la respuesta de estrés agudo. Por ejemplo, el estrés (es decir, estrés psicológico o estrés físico) se asocia con despertar y vigilancia incrementados, que a su vez es controlado por orexinas [Sutcliffe, JG y col., *Nat Rev Neurosci* 2002, 3(5), 339-349]. Las neuronas de orexina están involucradas probablemente en la regulación coordinada de respuestas conductuales y fisiológicas en ambientes estresantes [Y. Kayaba y col., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003, 285:R581-593]. La hipocretina/orexina contribuye a la expresión de algunas, pero no todas las formas de estrés y despertar [Furlong T M y col., *Eur J Neurosci* 2009, 30(8), 1603-1614]. La respuesta de estrés puede conducir a cambios fisiológicos, psicológicos y conductuales dramáticos, usualmente de tiempo limitado que pueden afectar el apetito, metabolismo y conducta de alimentación [Chrousos, GP y col., *JAMA* 1992, 267(9), 1244-1252]. La respuesta de estrés agudo puede incluir cambios conductuales, autonómicos y endocrinológicos, tales como promover vigilancia resaltada, libido disminuido, ritmo cardíaco y presión arterial incrementados o una redirección de flujo de sangre para alimentar los músculos, corazón y el cerebro [Majzoub, JA y col., *European Journal of Endocrinology* 2006, 155 (suppl_1) S71-S76].

Como se señala anteriormente el sistema de orexina regula las funciones homeostáticas tal como ciclo de sueño-vigilia, balance de energía, emociones y recompensa. Las orexinas también están involucradas para mediar la respuesta de sistema nervioso autónoma y conductual aguda a estrés [Zhang W y col., "Multiple components of the defense response depend on orexin: evidence from orexin knockout mice and orexin neuron-ablated mice". *Auton Neurosci* 2006, 126-127, 139-145] Los trastornos del estado de ánimo que incluyen todos los tipos de depresión y trastorno bipolar son caracterizados por "estados de ánimo" y sentimientos alterados, así como por problemas de sueño (insomnio, así como hipersomnia), cambios en apetito o peso y placer reducido y pérdida de interés en las actividades diarias o alguna vez disfrutadas [Liu X et al., *Sleep* 2007, 30(1): 83-90]. Así, existe una fuerte razón de que las alteraciones en el sistema de orexina pueden contribuir a los síntomas de trastornos del estado de ánimo. Existe evidencia en humanos, por ejemplo, de que los pacientes deprimidos muestran variación diurna mitigada en niveles de orexina de CSF [Salomon RM y col., *Biol Psychiatry* 2003, 54(2), 96-104]. En modelos de roedores de depresión, las orexinas también mostraron estar involucradas. La inducción farmacológica de un estado conductual depresivo en ratas, por ejemplo, revelaron una asociación con niveles de orexina hipotalámicos incrementados [Feng P y col., *J Psychopharmacol* 2008, 22(7): 784-791]. Un modelo de estrés crónico de depresión en ratones también demostró una asociación de alteraciones de sistema de orexina molecular con estados conductuales deprimidos y una inversión de estos cambios moleculares mediante tratamiento antidepresivo [Nollet y col., *NeuroPharm* 2011, 61(1-2):336-46].

El sistema de orexina también está involucrado en el comportamiento de búsqueda de apetencia/recompensa como tal. Por ejemplo, un antagonista de receptor de orexina selectivo de OX₁ fue capaz de prevenir el restablecimiento inducida por estrés de choque eléctrico de comportamiento de búsqueda de cocaína [Boutrel, B y col., *Proc Natl Acad Sci* 2005, 102(52), 19168-19173]. Además, se sabe también que el estrés juega una parte integral en la retirada lo cual ocurre durante el cese de la toma de fármaco (Koob, GF y col., *Curr Opin Investig Drugs* 2010, 11(1), 63-71).

Se ha encontrado que las orexinas aumentan la captación de alimentos y apetencia [Tsujino, N, Sakurai, T, *Pharmacol Rev* 2009, 61(2) 162-176]. Como un factor ambiental adicional, el estrés puede contribuir a conducta de comer compulsivamente y conducir a la obesidad [Adam, TC y col. *Physiol Behav* 20007, 91(4) 449-458]. Los modelos animales que son modelos clínicamente relevantes de comer compulsivamente en humanos se describen, por ejemplo, en W. Foulds Mathes y col.; *Appetite* 2009 52, 545-553.

Una variedad de estudios recientes reportan que las orexinas juegan un papel en otras diversas funciones importantes que se refieren al despertar, especialmente cuando un organismo debe responder a estresantes inesperados y retos en el ambiente [Tsuji N y Sakurai T. *Pharmacol Rev.* 2009, 61:162-176; Carter ME, Borg JS y deLecea L. *Curr Op Pharmacol.* 2009, 9:39-45; C Boss, C Brisbane-Roch, F Jenck, *Journal of Medicinal Chemistry* 209, 52: 891-903]. El sistema de orexina interactúa con redes neurales que regulan la emoción, recompensa y homeostasis de energía para mantener estados de vigilancia apropiados. Las disfunciones en su función pueden relacionarse así a muchos trastornos de salud mental en los cuales se altera la vigilancia, despertar, desvelo o atención.

El compuesto (2R)-2-((1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-2-fenil-acetamida (documento WO2005/118548), un antagonista de receptor de orexina dual, mostró eficacia clínica en humanos cuando se probó para la indicación de insomnio primario. En la rata, el compuesto ha mostrado disminuir la atención, caracterizada por disminuciones tanto en la vigilancia activa y locomoción; e incrementar en forma dependiente de la dosis el tiempo empleado tanto en sueño REM como NREM [Brisbare y col., *Nature Medicine* 2007, 13, 150-155]. El compuesto atenuó adicionalmente las respuestas cardiovasculares a miedo condicionado y exposición de novedad en ratas [Furlong T M y col., *Eur J Neurosci* 2009, 30(8), 1603-1614]. También es activo en un modelo animal de miedo acondicionado: el paradigma de sobresalto potenciado por el miedo (documento WO2009/047723), el cual se relaciona con estados emocionales de enfermedades de ansiedad y miedo, tales como ansiedades que incluyen fobias y trastornos de estrés postraumático (PTSD). Además, el aprendizaje intacto declarativo y no declarativo y memoria han sido demostrados en ratas tratadas con este compuesto [documento WO2007/105177, H Dietrich, F Jenck, *Psychopharmacology* 2010, 212, 145-154]. Dicho compuesto disminuyó adicionalmente los niveles de cerebro de amiloide-beta (A β) así como una deposición de placa A β después de una restricción de sueño aguda en ratones transgénicos de proteína precursora de amiloide [JE Kang y col., "Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle.", *Science* 2009, 326(5955): 1005-1007]. Se formula una hipótesis sobre la acumulación de A β en el espacio extracelular de cerebro como un evento crítico en la patogénesis de enfermedad de Alzheimer. La así llamada y generalmente conocida "hipótesis de cascada de amiloide" enlaza A β a la enfermedad de Alzheimer y así, a la disfunción cognitiva, expresada como deterioro de aprendizaje y memoria. El compuesto también ha mostrado inducir actividad similar a antidepressivo en un modelo de depresión de ratón, cuando se administra de manera crónica [Nollet y col., *NeuroPharm* 2011, 61(1-2):336-46]. Más aún, el compuesto ha mostrado atenuar la activación natural inducida por orexina A en ratas hambrientas en ayuno expuestas a olores de alimentos [MJ Prud'homme y col., *Neuroscience* 2009, 162(4), 1287-1298]. El compuesto también exhibió actividad farmacológica en un modelo de rata de autoadministración de nicotina [LeSage MG y col., *Psychopharmacology* 2010, 209(2), 203-212]. Otro antagonista de receptor de orexina dual, N-bifenil-2-il-1-((1-metil-1H-bencimidazol-2-il)sulfanil)acetil)-L-prolinamida inhibió el restablecimiento de nicotina para un cambio conductual reforzador acondicionada y reducido (sensibilización locomotora) y molecular (respuestas de transcripción) inducidos por administración repetida de anfetamina en roedores [Winrow y col., *Neuropharmacology* 2009, 58(1), 185-94].

Antagonistas de receptor de orexina que comprenden un derivado de amida cíclica saturados 2-sustituidos (tales como pirrolidin-1-carboxamidas 2-sustituidas) son conocidos por ejemplo de los documentos WO2008/020405, WO2008/038251, WO2008/081399, WO2008/087611, WO2008/117241, WO2008/139416, WO2009/004584, WO2009/016560, WO2009/016564, WO2009/040730, WO2009/104155, WO2010/004507, WO2010/038200, WO2001/096302, WO2002/044172, WO2002/44172, WO2002/089800, WO2002/090355, WO2003/002559, WO2003/032991, WO2003/041711, WO2003/051368, WO2003/051873, WO2004/026866, WO2004/041791, WO2004/041807, WO2004/041816, WO2009/003993, WO2009/003997, WO2009/124956, WO2010/060470, WO2010/060471, WO2010/060472, WO2010/063662, WO2010/063663, WO2010/072722, WO2010/122151 y WO2008/150364. Un compuesto derivado de pirrolidina particular se describe en Langmead y col., *Brit. J. Pharmacol.* 2004, 141, 340-346 como que es altamente selectivo de orexina-1. El documento WO2003/002561 desvela ciertos derivados de amina cíclica de N-aróilo, que abarcan derivados de pirrolidina sustituidos con bencimidazol-2-ilmetilo, como antagonistas de receptor de orexina. A pesar del gran número de compuestos de la técnica anterior y su alta variabilidad estructural, todos los compuestos comparten una característica estructural común, es decir, en la posición 2 de la amida cíclica saturada un grupo enlazador tal como al menos un grupo metileno (o grupos más largos, tales como, -CH₂-NH-CO-, -CH₂-NH-, -CH₂-O-, -CH₂-S-, etc.) enlazan la amida cíclica al sustituyente de sistema de anillos aromáticos respectivo. A pesar de los cambios conformacionales sustanciales que pueden esperarse de la remoción de un enlazador entre dos elementos estructurales rígidos, el compuesto de la presente forma de sal cristalina, que tiene un anillo bencimidazol unido directamente a una pirrolidina amida en posición 2, es un antagonista dual del receptor de orexina 1 y del receptor de orexina 2 y así, su uso potencial en el tratamiento de trastornos en relación a disfunciones orexinérgicas, que comprenden especialmente trastornos de sueño, trastornos de ansiedad, trastornos de adicción, disfunciones cognitivas, trastornos del estado de ánimo o trastornos de apetito; y especialmente en el tratamiento de trastornos de sueño, trastornos de ansiedad y trastornos de adicción.

Se ha encontrado ahora que una forma de sal de clorhidrato cristalina de COMPUESTO puede encontrarse bajo ciertas afecciones. Dicha forma de sal cristalina de COMPUESTO es novedosa y puede tener propiedades ventajosas en vista del uso potencial de COMPUESTO como ingrediente farmacéutico activo. Tales propiedades pueden incluir mejores propiedades de flujo; menos higroscopicidad; mejor reproducibilidad para fabricar (por ejemplo, mejores parámetros de filtración, mejor reproducibilidad de formación y/o mejor sedimentación); y/o

morfología definida. Además, tales propiedades pueden incluir propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas (por ejemplo, mayor biodisponibilidad) cuando se compara con el COMPUESTO en forma de la base libre.

Descripción de las figuras

5 La figura 1 muestra el diagrama de difracción de polvo de rayos X de COMPUESTO en forma de la base libre amorfa como se obtiene a partir del ejemplo de referencia 1. El diagrama de difracción de rayos X medido con el método 1 muestra material amorfo.

10 La figura 2 muestra el diagrama de difracción de polvo de rayos X de clorhidrato de COMPUESTO en una forma cristalina 1 como se obtiene a partir del ejemplo 2. El diagrama de difracción de rayos X medido con el método 2 muestra picos que tienen una intensidad relativa, como se compara con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (intensidades pico relativas dadas en paréntesis) en los ángulos indicados de refracción 2theta (se reportan picos desde el intervalo 3-40° 2theta con intensidad relativa mayor que 10 %): 9,2° (28 %), 11,0° (100 %), 12,1° (17 %), 13,8° (20 %), 14,2° (12 %), 15,1° (28 %), 15,8° (14 %), 16,3° (36 %), 16,8° (28 %), 17,5° (18 %), 18,6° (21 %), 19,8° (34 %), 21,2° (16 %), 22,8° (16 %), 23,4° (13 %), 24,1° (55 %), 24,5° (44 %), 26,5° (14 %), 26,8 (18 %), 27,3° (21 %), 28,5° (15 %) y 32,4° (11 %). Para que no quede duda, los picos listados anteriormente describen los resultados experimentales de la difracción de polvo de rayos X mostrados en la figura 2. Se entiende que, en contraste con la lista de pico anterior, solo una selección de picos característicos se requiere para caracterizar de manera completa y no ambigua el COMPUESTO en la forma de sal de clorhidrato cristalina de la presente invención. En los diagramas de difracción de rayos X de la figura 1 y figura 2, el ángulo de refracción 2theta (2θ) es graficado en el eje horizontal y las cuentas en el eje vertical.

20 La figura 3 muestra el diagrama de sorción de vapor gravimétrico de COMPUESTO en forma de base libre amorfa como se obtiene del ejemplo de referencia 1.

La figura 4 muestra el diagrama de sorción de vapor gravimétrica de clorhidrato de COMPUESTO en una forma cristalina 1 como se obtiene del ejemplo 2.

25 En los diagramas de sorción de vapor gravimétrico de la figura 3 y la figura 4, la humedad relativa (% RH) es graficada sobre el eje horizontal y el cambio de masa (% dm) del eje vertical.

Descripción detallada de la invención

30 1) La invención se refiere a una forma cristalina de COMPUESTO (s)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-2-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)enil)metanona; en donde dicho COMPUESTO está presente en forma de la sal de ácido clorhídrico (clorhidrato); en donde dicha forma de sal cristalina es caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo de rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ: 11,0°, 24,1° y 24,5°.

35 Se entiende que la forma de sal cristalina de acuerdo con la modalidad 1) puede comprender disolvente no coordinado y/o coordinado. El disolvente coordinado es usado en la presente como término para un solvato cristalino. De igual manera, el disolvente no coordinado es usado en la presente como término para disolvente atrapado físicamente o fisiosorbido (definiciones de acuerdo con Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), capítulo 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). Notablemente, tal como forma de sal cristalina de acuerdo con la modalidad 1) es un anhidrato, es decir, no comprende agua coordinada, pero puede comprender disolvente no coordinado, tal como isopropanol, etanol y/o agua; especialmente 0 a aproximadamente 2 equivalentes de cualquiera de tales disolventes no coordinados.

40 2) Otra modalidad se refiere a una forma cristalina de clorhidrato de COMPUESTO de acuerdo con la modalidad 1), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo de rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ: 9,2°, 11,0°, 13,8°, 15,1°, 16,3°, 16,8°, 19,8°, 24,1°, 24,5° y 27,3°.

45 3) Otra modalidad se refiere a una forma cristalina de clorhidrato de COMPUESTO de acuerdo con las modalidades 1) o 2), la cual muestra esencialmente el patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la figura 2.

4) Otra modalidad se refiere a la forma cristalina de clorhidrato de COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 3), la cual muestra un evento endotérmico amplio con temperatura pico en el intervalo de aproximadamente 260 °C a aproximadamente 290 °C como se determina mediante calorimetría de exploración diferencial (por ejemplo, usando el método como se describe en la presente).

50 5) La modalidad se refiere además a dicha forma de sal de clorhidrato cristalina de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 4), la cual es obtenible al:

a) disolver el COMPUESTO en aproximadamente 7 volúmenes de isopropanol;

b) calentar a aproximadamente 55 °C;

55 c) adicionar aproximadamente cristales de semilla al 4,5 % de clorhidrato de compuesto en forma cristalina 1 (obtenible por ejemplo al usar el procedimiento del ejemplo 1 a continuación);

- d) adicionar aproximadamente 3,5 volúmenes de isopropanol;
- e) adicionar aproximadamente 0,6 volúmenes de HCl 5-6 normal en isopropanol;
- f) enfriar la suspensión a aproximadamente 20 °C y filtración;
- g) lavar la torta con aproximadamente 3,6 volúmenes de isopropanol y secar el producto a aproximadamente 60 °C y presión reducida de aproximadamente 10 hPa.

La modalidad se refiere además al procedimiento anterior para obtener la forma de sal de clorhidrato cristalina de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 4).

Para que no quede duda, siempre que cualquiera de las modalidades anteriores se refiera a "picos en el diagrama de difracción de polvo de rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ ", dicho diagrama de difracción de polvo de rayos X es obtenido al usar radiación de Cu $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$, sin extracción de $K\alpha_2$; y debería entenderse que la precisión de los valores de 2θ como se proporciona en la presente está en el intervalo de $\pm 0,1-0,2^\circ$. Notablemente, cuando se especifica un ángulo de refracción 2θ para un pico en las modalidades de invención y las reivindicaciones, el valor de 2θ dado va a ser entendido como un intervalo de dicho valor menos $0,2^\circ$ a dicho valor más $0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); y preferentemente de dicho valor menos $0,1^\circ$ a dicho valor más $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); y preferentemente de dicho valor menos $0,1^\circ$ a dicho valor más $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sólidos, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto pretende significar también un compuesto simple, sólido o similares.

La expresión "enantioméricamente enriquecido" se entiende en el contexto de la presente invención para significar especialmente que al menos 90, preferentemente al menos 95, y lo más preferentemente al menos 99 por ciento en peso del COMPUESTO están presentes en la forma de un enantiómero del COMPUESTO. Se entiende que el COMPUESTO está presente en configuración (S) absoluta enantioméricamente enriquecida.

La expresión "esencialmente puro" se entiende en el contexto de la presente invención para significar especialmente que al menos 90, preferentemente al menos 95, y lo más preferentemente al menos 99 por ciento en peso de los cristales de un COMPUESTO están presentes en una forma cristalina de acuerdo con la presente invención, en especial en una forma cristalina simple de la presente invención.

Cuando se define la presencia de pico en, por ejemplo, un diagrama de difracción de polvo de rayos X, una aproximación común es hacer esto en términos de la proporción S/N (S = señal, N = ruido). De acuerdo con esta definición, cuando se declara que un pico tiene que estar presente en un diagrama de difracción de polvo de rayos X, se entiende que el pico en el diagrama de difracción de polvo de rayos X es definido por tener una proporción S/N (S = señal, N = ruido) de más de x (siendo x un valor numérico mayor que 1), usualmente mayor que 2, en especial mayor que 3.

En el contexto en el que se declara que la forma cristalina muestra esencialmente un patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la figura 2, el término "esencialmente" significa que al menos los principales picos del diagrama mostrado en dichas figuras, es decir, aquéllas que tienen una intensidad relativa de más de 10 %, en especial más de 20 %, como se compara con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes. Sin embargo, la persona experta en la materia de difracción de polvo de rayos X reconocerá que las intensidades relativas en los diagramas de difracción de polvo de rayos X pueden ser sometidas a fuertes variaciones de intensidad debidas a los efectos de orientación preferidas.

A menos que se use con respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" colocado anteriormente de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se extiende de X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, el término "aproximadamente" colocado anteriormente de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, preferentemente a un intervalo que se extiende de Y menos 5 °C a Y más 5 °C, notablemente a un intervalo que se extiende de Y menos 3 °C a Y más 3 °C. La temperatura ambiente significa una temperatura de aproximadamente 25 °C. Cuando en la presente solicitud se usa el término n equivalentes en donde n es un número, se pretende y está dentro del alcance de la presente solicitud que n se esté refiriendo a aproximadamente el número n, preferentemente n se está refiriendo al número exacto n.

Siempre que se use la palabra "entre" o "a" para describir un intervalo numérico, se entiende que los puntos finales del intervalo indicado son incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe un intervalo de temperatura entre 40 °C y 80 °C (o 40 °C a 80 °C), esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable es definida como que es un entero entre 1 y 4 (o 1 a 4), esto significa que la variable es el entero 1, 2, 3 o 4.

La expresión % p/p se refiere a un porcentaje en peso comparado con el peso total de la composición considerada. De igual manera, la expresión v/v se refiere a una proporción en volumen de los dos componentes considerados. La expresión "vol" significa volúmenes (en l, por ejemplo, de disolvente) por peso (en kg, por ejemplo, de reactivo). Por ejemplo, 7 vol significa 7 litros (de disolvente) por kg (de reactivo).

Las formas cristalinas, en especial las formas cristalinas esencialmente puras, de clorhidrato de COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5) pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

- 5 6) Otra modalidad se refiere así a una forma cristalina de clorhidrato de COMPUESTO (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5) para usarse como un medicamento.

El sólido cristalino, en especial el sólido cristalino esencialmente puro, de clorhidrato de COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5) puede usarse como componente simple o como mezclas con otras formas cristalinas o la forma amorfa de COMPUESTO.

- 10 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse en una manera, la cual será familiar para cualquier persona experta en la materia (véase por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) al puentear las formas cristalinas de la presente invención, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto vehículos de material sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos, adecuados y, si se desea, auxiliares farmacéuticos usuales.

- 15 7) Una modalidad adicional de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de clorhidrato de COMPUESTO (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5) y un vehículo de material farmacéuticamente aceptable. Los vehículos de material típicos son, por ejemplo, monohidrato de alfa lactosa, beta lactosa, manitol, almidón, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódico, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódico, estearato de magnesio, compritol, aerosil, talco, dodecil sulfato sódico, ácido ascórbico, bicarbonato sódico o fosfato ácido de calcio.
- 20 Tales composiciones farmacéuticas de acuerdo con la modalidad 7 son especialmente útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el sistema de orexina, tal como especialmente trastornos de sueño, trastornos de ansiedad, trastornos de adicción, disfunciones cognitivas, trastornos del estado de ánimo o trastornos de apetito.

8) Una modalidad adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 7), en donde dicha composición farmacéutica está en forma de una tableta.

- 30 9) Una modalidad adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 7), en donde dicha composición farmacéutica está en forma de una cápsula.

- 35 10) Una modalidad adicional de la invención se refiere a una forma cristalina de clorhidrato de COMPUESTO (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5), para usarse en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el sistema de orexina, notablemente enfermedades de salud mental o trastornos que se relacionan con disfunciones orexinérgicas.

- 40 11) Una modalidad adicional de la invención se refiere a una forma cristalina de clorhidrato de COMPUESTO (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5), para usarse en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el sistema de orexina, notablemente trastornos de salud mental o trastornos que se relacionan a disfunciones orexinérgicas.

12) Una modalidad adicional de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las modalidades 7) a 9), para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el sistema de orexina, notablemente enfermedades de salud mental o trastornos que se relacionan con disfunciones orexinérgicas.

- 45 13) una modalidad adicional de la invención se refiere a cualquiera de las modalidades 7) a 9), en donde dichas enfermedades o trastornos relacionados con el sistema de orexina son enfermedades de salud mental o trastornos que se relacionan con disfunciones orexinérgicas seleccionadas del grupo que consiste de trastornos de sueño, trastornos de ansiedad, trastornos de adicción, disfunciones cognitivas, trastornos del estado de ánimo y trastornos de apetito (en especial trastornos de sueño, trastornos de ansiedad y trastornos de adicción).

- 50 14) Una modalidad adicional de la invención se refiere a cualquiera de las modalidades 7) a 9), en donde dichas enfermedades o trastornos se refieren al sistema de orexina son enfermedades de salud mental y trastornos que se relacionan con disfunciones orexinérgicas seleccionadas del grupo que consiste de trastornos de sueño seleccionadas del grupo que consiste de disomnias, parasomnias, trastornos de sueño asociados con una afección médica general y trastornos de sueño inducidos por sustancia; trastornos de ansiedad; y trastornos de adicción.

Tales trastornos que se refieren a disfunciones orexinérgicas son enfermedades o trastornos donde un antagonista

de un receptor de orexina humano es requerido, notablemente trastornos de salud mental que se refieren a disfunciones orexinérgicas. Los trastornos anteriormente mencionados pueden en particular ser definidos como que comprenden trastornos de sueño, trastornos de ansiedad, trastornos de adicción, disfunciones cognitivas, trastornos del estado de ánimo o trastornos de apetito. En una modalidad secundaria, los trastornos anteriormente mencionados comprenden en especial trastornos de ansiedad, trastornos de adicción y trastornos del estado de ánimo, notablemente trastornos de ansiedad y trastornos de adicción. En otra modalidad secundaria, los trastornos anteriormente mencionados comprenden en especial trastornos de sueño.

Además, trastornos adicionales que se relacionan con disfunciones orexinérgicas se seleccionan para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de epilepsia, incluyendo epilepsia de ausencia; tratar o controlar dolor, incluyendo dolor neuropático; tratar o controlar enfermedad de Parkinson; tratar o controlar psicosis incluyendo manía aguda o trastorno bipolar; tratar o controlar apoplejía, en particular apoplejía isquémica o hemorrágica; bloquear una respuesta emética, es decir, náusea y vómito; y tratar o controlar la agitación, en aislamiento o comórbido con otra afección médica.

Los trastornos de ansiedad pueden distinguirse mediante el objeto primario o especificidad de amenaza, variando desde bastante difuso como en trastorno de ansiedad generalizado, hasta circunscrito como se encuentra en ansiedades fóbicas (PHOBs) o trastornos de estrés postraumático (PTSD). Los trastornos de ansiedad pueden ser definidos así como que comprenden trastornos de ansiedad generalizados (GAD), trastornos obsesivos compulsivos (OCD), trastornos de estrés agudo, trastornos de estrés postraumático (PTSD), trastornos de ansiedad de pánico (PAD) incluyendo ataques de pánico, ansiedades fóbicas (PHOB), fobia específica, fobia social (trastorno de ansiedad social), escape, trastornos de somatoforma incluyendo hipocondriasis, trastorno de ansiedad de separación, trastornos de ansiedad debido a una afección médica general y trastornos de ansiedad inducida por sustancia. En una modalidad secundaria, ejemplos particulares de trastornos de ansiedad inducida por amenaza circunscrita son ansiedades fóbicas o trastornos de estrés postraumático. Trastornos de ansiedad incluyen especialmente trastornos de estrés postraumático, trastornos obsesivos compulsivos, ataques pánicos, ansiedades fóbicas y escape.

Trastornos de adicción pueden definirse como adicciones a uno o más estímulos gratificantes, notablemente a un estímulo gratificante. Tales estímulos gratificantes pueden ser de origen ya sea natural o sintético. Ejemplos de tales estímulos gratificantes son sustancias/fármacos {de origen ya sea natural o sintético; tales como cocaína, anfetaminas, opiatos [de origen natural o (semi)sintético, tal como morfina o heroína], cannabis, etanol, mescalina, nicotina y similares}, dichas sustancias/fármacos pueden consumirse solos o en combinación; u otros estímulos gratificantes {de origen ya sea natural (tales como alimentos, dulces, grasas o sexo y similares) o sintético [tales como apuestas o internet/IT (tales como juegos no moderados o participación inapropiada en sitios de redes sociales en línea o *blogs*) y similares]}. En una modalidad secundaria, trastornos de adicción que se refieren a uso de sustancias psicoactivas, abuso, búsqueda y restablecimiento se definen como todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de dependencia y tolerancia relacionados. Los trastornos de adicción relacionados con sustancia incluyen en especial trastorno de uso de sustancias, tales como dependencia de sustancia, ansias de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos con sustancias tales como intoxicación de sustancia, retiro de sustancia y delirio inducida de sustancia. La expresión "prevención o tratamiento de adicciones" (es decir, tratamiento preventivo o curativo de pacientes quienes han sido diagnosticados como que tienen una adicción, o como que están en riesgo de desarrollar adicciones) se refiere a disminuir adicciones, notablemente disminuir el inicio de adicciones, debilitar su mantenimiento, facilitar el retiro, facilitar la abstinencia o atenuar, disminuir o prevenir la ocurrencia de restablecimiento de adicción (especialmente disminuir el inicio de adicciones, facilitar el retiro o atenuar, disminuir o prevenir la ocurrencia de restablecimiento de adicción).

Los trastornos del estado de ánimo incluyen episodio depresivo mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen trastorno depresivo mayor, trastornos distímicos; trastornos bipolares incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos), trastorno ciclotímico; trastornos del estado de ánimo incluyendo trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general (incluyendo los subtipos con características depresivas, con episodio como depresivo mayor, con características maniacas y con características mixtas), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancia (incluyendo los subtipos con características depresivas, con características maniacas y con características mixtas). Tales trastornos del estado de ánimo es especialmente episodio depresivo mayor, trastorno depresivo mayor, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general; y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancia.

Trastornos de apetito comprenden trastornos de comer y trastornos de beber. Trastornos de comer pueden definirse como que comprenden trastornos de comer asociados con ingesta excesiva de alimentos y complicaciones asociadas con la misma; anorexias; trastornos compulsivos de comer; obesidad (debido a cualquier causa, ya sea genética o ambiental); trastornos relacionados con obesidad incluyendo comer en exceso y obesidad observada en pacientes de diabetes tipo 2 (no dependientes de insulina); bulimias que incluyen bulimia nerviosa; caquexia; y trastorno alimentario compulsivo. Trastornos de comer particulares comprenden disfunción metabólica; control de apetito desregulado; obesidades compulsivas; bulimia o anorexia nerviosa. En una modalidad secundaria, trastornos de comer pueden definirse como en especial comprendiendo anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, trastorno alimentario compulsivo u obesidades compulsivas. Trastornos de beber incluyen polidipsias en trastornos

psiquiátricos y todos los demás tipos de ingesta de fluido excesiva. La ingesta de alimentos patológicamente modificada puede resultar de apetito alterado (atracción o aversión a alimentos); balance de energía alterada (ingesta frente a gasto); percepción alterada de calidad de alimento (alta grasa o carbohidratos, alta palatabilidad); disponibilidad de alimento alterada (dieta o privación no restringida) o equilibrio de agua roto.

5 Las disfunciones cognitivas incluyen déficits de atención, funciones de aprendizaje y en especial de memoria que ocurren de manera transitoria o crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, neurodegenerativos, cardiovasculares e inmunes y que también ocurren de manera transitoria o crónica en la población normal, saludable, joven, adulta o en especial población que envejece. Las disfunciones cognitivas en especial se refieren a la mejora o mantenimiento de memoria en pacientes quienes han sido diagnosticados como que tienen, o que están en riesgo de desarrollar, enfermedades o trastornos en los cuales la memoria disminuida (notablemente declarativa o de procedimiento) es un síntoma [en particular demencias tales como demencia frontotemporal, o demencia con cuerpos de Lewy, o (en especial) enfermedad de Alzheimer]. En especial, el término "prevención o tratamiento de disfunciones cognitivas" se refiere a la mejora o mantenimiento de memoria en pacientes quienes tienen una manifestación clínica de una disfunción cognitiva, en especial expresada como un déficit de memoria declarativa, enlazada a demencias tales como demencia frontotemporal, o demencia con cuerpos de Lewy, o (en especial) enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente, el término "prevención o tratamiento de disfunciones cognitivas" también se refiere a mejorar la consolidación de memoria en cualquiera de las poblaciones de paciente anteriormente mencionadas.

20 Trastornos de sueño comprenden disomnias, parasomnias, trastornos de sueño asociados con una afección médica general y trastornos de sueño inducidos por sustancia. En particular, las disomnias incluyen trastornos de sueño intrínsecos (en especial insomnio, trastornos de sueño relacionados con la respiración, trastorno de movimiento periódico de miembros y síndrome de pierna inquieta), trastornos de sueño extrínsecos y trastornos de sueño por ritmo circadiano. Las disomnias notablemente incluyen insomnio, insomnio primario, insomnio idiopático, insomnios asociados con depresión, trastornos emocionales/del estado de ánimo, envejecimiento, trastorno de Alzheimer o deterioro cognitivo; interrupciones de sueño REM; trastornos de sueño relacionado con la respiración; apnea de sueño; trastorno de movimiento límbico periódico (mioclonos nocturno), síndrome de pierna inquieta, trastorno de sueño por ritmo circadiano; trastorno de sueño de trabajo por turnos; y síndrome de *jet-lag*. Las parasomnias incluyen trastornos de despertar y trastornos de transición de sueño-vigilia; notablemente parasomnias incluyen trastorno por pesadillas, trastorno de terror nocturno y trastorno de sonambulismo. Los trastornos de sueño asociados con una afección médica general son en particular trastornos de sueño asociados con trastornos tales como trastornos mentales, trastornos neurológicos, dolor neuropático y trastornos de corazón y pulmón. Trastornos de sueño inducidos por sustancias incluyen en especial los subtipos tipo insomnio, tipo parasomnia y tipo mixto y notablemente incluyen afecciones debidas a fármacos que provocan reducciones en sueño REM como un efecto lateral. Trastornos de sueño en especial incluyen todos los tipos de insomnios, distonias relacionadas con sueño; síndrome de pierna inquieta; apneas de sueño; síndrome de *jet-lag*; trastorno de sueño de trabajo por turnos, síndrome de fase de sueño retardada o avanzada, o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos. Además, trastornos de sueño incluyen además trastornos de sueño asociados con envejecimiento; tratamiento intermitente de insomnio crónico, insomnio transiente situacional (nuevo ambiente, ruido) o insomnio de corto plazo debido al estrés; duelo; dolor o enfermedad.

40 En el contexto de la presente invención, se entiende que, en caso de ciertas afecciones ambientales tales como estrés o miedo (en donde el estrés puede ser de origen social (por ejemplo estrés social) o de origen físico (por ejemplo, estrés físico), incluyendo estrés provocado por miedo) facilitan o precipitan cualquiera de los trastornos o enfermedades como se define anteriormente, los presentes compuestos pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de tal trastorno o enfermedad ambientalmente acondicionado.

45 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de COMPUESTO en forma enantioméricamente enriquecida y a procedimientos para la preparación y caracterización de la forma cristalina de clorhidrato de COMPUESTO (S)-2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5). Dichos procedimientos se describen en la modalidad 5) así como en los procedimientos de la parte experimental a continuación.

50 **Procedimientos experimentales:**

Abreviaturas (como se usan hasta ahora o de aquí en adelante):

Ac	acetilo (tal como en OAc = acetato, AcOH = ácido acético)
AcOH	ácido acético
anh.	anhidro
55 ac.	acuoso
atm	atmósfera
tBME	<i>tert</i> -butilmetiléter
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
60 BSA	albúmina de suero bovino

	Bu	butilo, tal como en tBu = <i>terc</i> -butilo = butilo terciario
	CC	cromatografía de columna sobre gel de sílice
	CHO	ovario de hámster chino
	conc.	concentrado
5	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
10	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EDC ELSD	detección de dispersión de luz por evaporación
	equiv.	equivalente(s)
	ES	pulverización de electrones
	Et	etilo
15	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Ej.	ejemplo
	FC	cromatografía instantánea en gel de sílice
20	FCS	suero de ternera fetal
	Fig	figura
	FLIPR	lector de placa de imagenología fluorescente
	h	hora(s)
25	HATU3-oxid	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
	HBSS	solución balanceada de Hank
	HBTU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxyetil)-piperazin-1-etanosulfónico
	RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear del protón
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
30	CL-EM	cromatografía líquida – espectroscopía de masa
	Lit.	bibliografía
	M	masa exacta (como se usa para CL-EM)
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
35	MeOH	metanol
	Mel	yoduro de metilo
	MHz	Megahercio
	μl	microlitro
	min	minuto(s)
40	EM	espectroscopía de masa
	N	normalidad
	Pd(OAc) ₂	diacetato de paladio
	Pd(PPh ₃) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio(0)
	PL-HCO ₃	carbonato de hidrógeno soportado por polímero
45	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	prep.	preparativa
	RT	temperatura ambiente
	sat.	saturado
50	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(Benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	Tf	trifluorometansulfonilo
	THF	tetrahidrofurano
55	t _R	tiempo de retención
	UV	ultravioleta

I – Química

Todas las temperaturas son declaradas en °C. Los materiales de inicio comercialmente disponibles fueron usados como se recibieron sin purificación adicional. Los compuestos son purificados mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (FC), cromatografía de columna sobre gel de sílice (CC) o mediante HPLC preparativa. Los compuestos descritos en la invención son caracterizados por CL-EM (tiempo de retención t_R está dado en minutos; el peso molecular obtenido del espectro de masa es dado en g/mol, usando las condiciones listadas anteriormente). Si la masa no es detectable, los compuestos también son caracterizados por RMN ¹H (400 MHz: Bruker; los desplazamientos químicos están dados en ppm en relación al disolvente usado; multiplicidades: s =

singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, a = ancho, constantes de acoplamiento están dadas en Hz).

La HPLC preparatoria para purificación de compuestos (condiciones C)

- 5 Columna: Waters XBridge (10 μ m, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + NH₄OH al 0,5 % (25 % ac.) [eluyente B]; gradiente: B al 90 % \rightarrow B al 5 % sobre 6,5 min. (flujo: 75 ml/min). Detección: UV + ELSD.

HPLC preparatoria para purificación de compuestos (condiciones D).

Columna: Waters Atlantis T3 OBD (10 μ m, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + HCOOH al 0,5 % [eluyente B]; gradiente: B al 90 % \rightarrow B al 5 % sobre 6,4 min (flujo: 75 ml/min). Detección: UV + ELSD.

CL-EM con condiciones ácidas

- 10 Aparato: Agilent serie 1100 con detección de espectroscopía de masa (EM: cuadrupolo simple de Finnigan). Columna: Agilent Zorbax SB-Aq, (3,5 μ m, 4,6 x 50 mm). Condiciones: MeCN [eluyente]; agua + TFA al 0,04 % [eluyente B]. Gradiente: B al 95 % \rightarrow B al 5 % sobre 1,5 min. (flujo: 4,5 ml/min). Detección: UV + EM.

Análisis de difracción de polvo de rayos X

- 15 Los patrones de difracción de polvo de rayos X fueron recolectados en un difractómetro de rayos X Bruker D8 Advance equipado con un detector Lynxeye operado con radiación de CuK _{α} en modo de reflexión (acoplado dos Theta/Theta). Normalmente, el tubo de rayos X fue corrido a 40kV/40mA. Se aplicaron un tamaño de paso de 0,02° (2 θ) y un tiempo de paso de 76,8 s sobre un intervalo de exploración de 3 – 50° en 2 θ . La división de divergencia se estableció a 0,3 fijo. Los polvos se presionaron ligeramente sobre un sostén de muestra de cristal simple de silicio con profundidad de 0,5 mm y las muestras se rotaron en su propio plano durante la medición. Los datos de difracción se reportaron usando radiación de Cu K α 1 y K α 2, sin extracción de K α 2. La precisión de los valores 2 θ como se proporciona en la presente está en el intervalo de +/- 0,1-0,2° como es generalmente el caso de patrones de difracción de polvo de rayos X convencionalmente registrados.

Análisis de sorción de vapor gravimétrico (GVS)

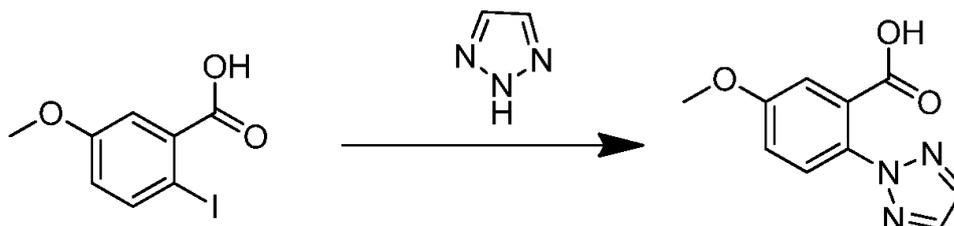
- 25 Se realizaron mediciones de manera simultánea para el COMPUESTO amorfo y forma cristalina de clorhidrato de COMPUESTO en un instrumento de múltiples muestras SPS-100n (Projekt Messtechnik, Ulm, Alemania) operado en modo por pasos a 25 °C. Se permitió que la muestra se equilibrara a RH al 40 % antes de iniciar un programa de humedad predefinido (40-0-95-0-95-40 % RH), se aplicaron pasos de Δ RH al 5 % y con un tiempo de equilibrio máximo de 24 horas por paso. Se usaron aproximadamente 20 a 30 mg de cada muestra. La clasificación higroscópica se hace de acuerdo con la European Pharmacopeia Technical Guide (1999, página 86), por ejemplo, ligeramente higroscópico: el aumento en masa es menor que 2 % e igual a o mayor que 0,2 % masa/masa; higroscópico: el aumento en masa es 15 % e igual a o mayor que 2 % masa/masa. El cambio de masa entre 40 % de humedad relativa y 80 % de humedad relativa en la primera exploración de adsorción es considerada.

Calorimetría de exploración diferencial

- 35 Los datos de DSC se recogieron en un sistema Mettler Toledo STARe (módulo DSC822e, célula medidora con sensor cerámico y versión de programa de cómputo STAR 9,20) equipado con un auto-muestreador de 34 posiciones. El instrumento se calibró para energía y temperatura usando indio certificado. Normalmente 1-5 mg de cada muestra, en una charola de aluminio automáticamente perforada, se calentó a 10 °C min⁻¹, a menos que se declare de otra manera, desde -20 °C a 280 °C. Una purga de nitrógeno a 20 ml min⁻¹ se mantuvo sobre la muestra.

Ejemplo de referencia 1

- 40 **1) Síntesis de ácido 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico**

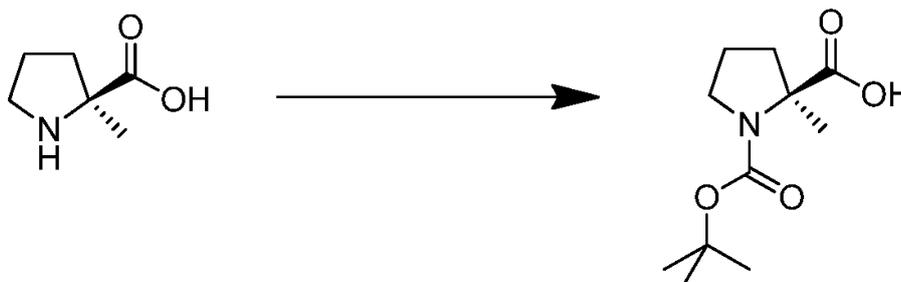


- 45 Se disolvió ácido 2-yodo-5-metoxi benzoico (15,0 g, 53,9 mmol) en DMF anhidro (45 ml) seguido por la adición de 1H-1,2,3-triazol (7,452 g; 108 mmol) y carbonato de cesio (35,155 g; 108 mmol). Mediante la adición de carbonato de cesio la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 40 °C y se desprendió gas de la mezcla de reacción. Se añadió yoduro de cobre (I) (514 mg; 2,7 mmol). Esto disparó una reacción fuertemente exotérmica y la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 70 °C dentro de unos cuantos segundos. La agitación es continuada durante 30

minutos. Después el DMF se evaporó bajo presión reducida seguido por la adición de agua (170 ml) y EtOAc (90 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y mediante la adición de monohidrato de ácido cítrico el pH se ajustó a 3-4. El precipitado se filtró y se lavó con agua y EtOAc y se desechó. El filtrado se vació en un embudo de separación y las fases se separaron. La base acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para dar 7,1 g de ácido 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico en forma de un polvo de color blanco de 94 % de pureza (6 % de impureza es el derivado de triazolo N1-enlazado de manera regioisomérica); t_R [min] = 0,60; [M+H]⁺ = 220,21

5

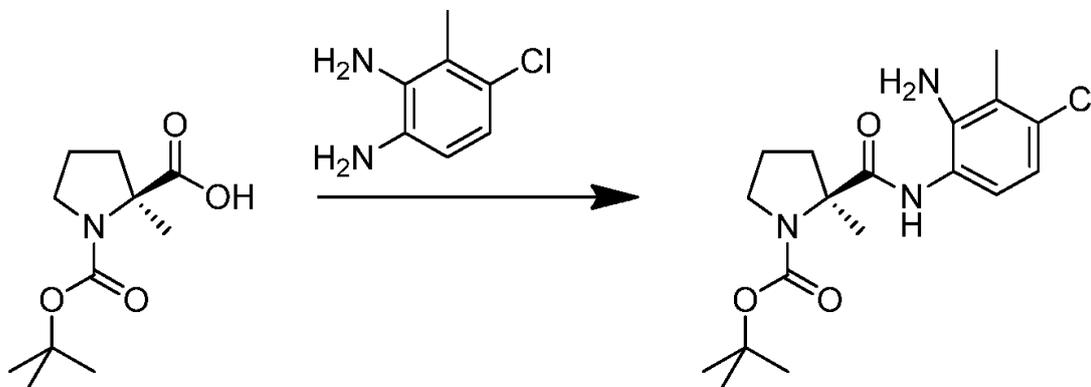
2) Síntesis de ácido (S)-(1-*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico



10 Se disolvió clorhidrato de 2-metil-L-prolina (99,7 g; 602 mmol) en una mezcla 1/1 de MeCN y agua (800 ml) y se añadió trietilamina (254 ml; 1810 mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se elevó ligeramente. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C a 15 °C seguido por adición cuidadosa de una solución de Boc₂O (145 g; 662 mmol) en MeCN (200 ml) durante 10 minutos. La agitación a TA se continuó durante 2 horas. El MeCN se evaporó a presión reducida y solución acuosa de NaOH (2 M; 250 ml) se añadió a la parte acuosa residual de la mezcla de reacción.

15 La capa acuosa se lavó con Et₂O (2x 300 ml) después se enfrió a 0 °C seguido por adición lenta y cuidadosa de HCl ac. (25 %) para ajustar el pH a 2. Durante este procedimiento se forma una suspensión. El precipitado se retiró por filtración y se secó a HV para dar 110,9 g del compuesto de título en forma de un polvo de color como un polvo beige; t_R [min] = 0,68; [M+H]⁺ = 230,14.

3) Síntesis de 2-((2-amino-4-cloro-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

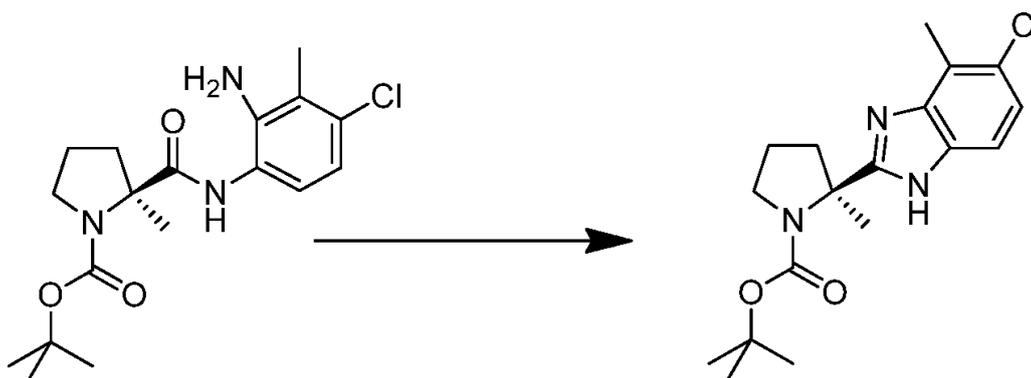


20

Se suspendieron ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (60 g; 262 mmol) y HATU (100 g; 264 mmol) en DCM (600 ml), seguido por la adición de DIPEA (84,6 g; 654 mmol) y 6-cloro-2,3-diaminotolueno (41 g; 262 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 horas, después se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió agua seguido por la extracción del producto con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 185 g del compuesto de título en forma de un aceite de color parduzco oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; t_R [min] = 0,89; [M+H]⁺ = 368,01.

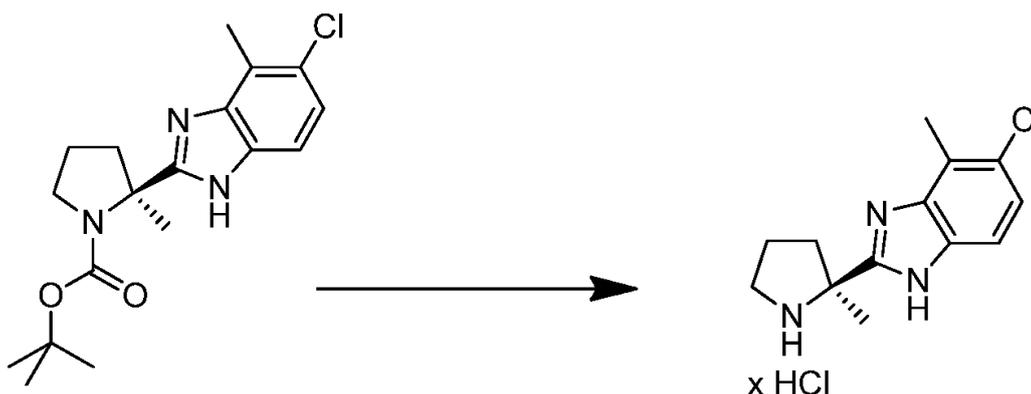
25

4) Síntesis de 2-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



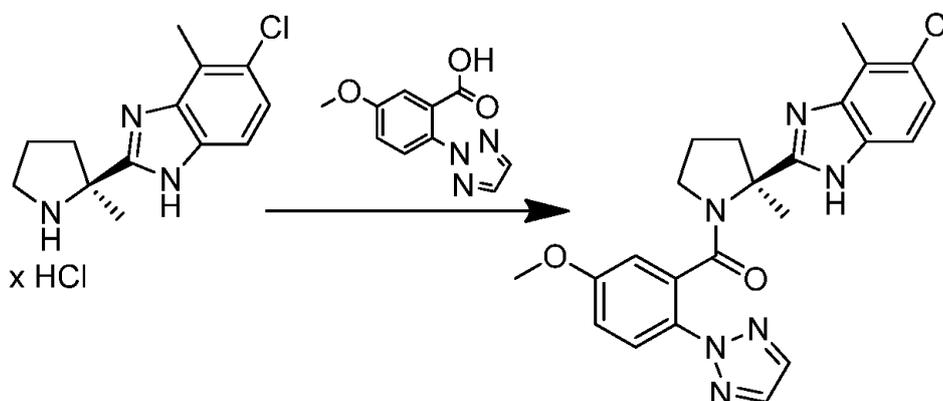
5 Se disolvió 2-((2-amino-4-cloro-3-metilfenil)carbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (185 g; 427 mmol) en AcOH (100 %; 611 ml), se calentaron a 100 °C y la agitación se continuó durante 90 minutos. El AcOH se evaporó a presión reducida y el residuo se disuelve en DCM seguido por adición cuidadosa de solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron, la fase ac. se extrajo una vez más con DCM, las fases ac. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evapora a presión reducida para dar 142,92 g del compuesto de título en forma de un aceite de color pardo oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; t_R [min] = 0,69; $[M+H]^+$ = 350,04

5) Síntesis de clorhidrato de (S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol



10 Se disolvió 2-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (355,53 g; 1,02 mol) en dioxano (750 ml), seguido por adición cuidadosa de solución de HCl en dioxano (4 M; 750 ml; 3,05 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas seguido por la adición de Et₂O (800 ml), que disparó la precipitación del producto. El sólido se filtró y se secó a alto vacío para dar 98,84 g del compuesto de título en forma de un polvo de color rojizo; t_R [min] = 0,59; $[M+H]^+$ = 250,23.

6) Síntesis de [(S)-2-(5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-[5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona



20 Se disolvió clorhidrato de (S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (62,8 g; 121 mmol) se disuelve en DCM (750 ml) seguido por la adición de ácido 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (62,8 g; 121 mmol) y DIPEA (103 ml; 603 mmol). La agitación se continuó durante 10 minutos seguido por la adición de

HATU (47 g; 124 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA. Los disolventes se evaporan a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (1000 ml) y se lavó con agua (3x 750 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purifica mediante CC con EtOAc/hexano = 2/1 para dar 36,68 g del compuesto de título en forma de un polvo de color blanco amorfo. t_R [min] = 0,73; $[M+H]^+$ = 450,96.

Tabla 1: Datos de caracterización para COMPUESTO como base libre en forma amorfa

Técnica	Resumen de datos	Observaciones
XRPD	Amorfo	Véase fig. 1
Análisis elemental	Consistente	
Higroscopicidad	Ligeramente higroscópico (cambio de masa de aproximadamente 0,7 %), histéresis y sorción de hasta 2,7 % de humedad masa/masa. Variabilidad en comportamiento de sorción primero a segundo ciclo	Véase fig. 3

II. Preparación de formas cristalinas de COMPUESTO

Ejemplo 1:

10 Preparación de material de siembra de clorhidrato de COMPUESTO en forma cristalina 1

Se mezclaron 10 mg de COMPUESTO con 0,2 ml de HCl ac. 0,1 M y 0,8 ml de EtOH. El disolvente se evaporó completamente y se añadieron 0,05 ml de isopropanol. De manera alternativa, 0,05 ml de metil-isobutilcetona pueden adicionarse. La muestra se almacenó cerrada a temperatura ambiente durante 4 días y se obtuvo material cristalino de clorhidrato de COMPUESTO en forma cristalina 1. Este material puede usarse como material de siembra para cristalización adicional de clorhidrato de COMPUESTO en forma cristalina 1.

Ejemplo 2: Preparación y caracterización de clorhidrato de COMPUESTO en forma cristalina 1

Se mezclaron 5 g de COMPUESTO con 0,9 ml HCl ac. 1 M y 20 ml de EtOH. El disolvente se evaporó y se añadieron 25 ml de isopropanol. Las semillas de clorhidrato de COMPUESTO se añadieron y se dejó que la muestra reposase a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 2 días, la suspensión se filtró y el residuo sólido se secó a presión reducida (2 hPa durante 1 hora) y se dejó que se equilibrara abierto durante 2 horas a 24 °C/46 % de humedad relativa. El sólido obtenido es clorhidrato de COMPUESTO en forma cristalina 1.

Tabla 2: Datos de caracterización para clorhidrato de COMPUESTO en forma cristalina 1

Técnica	Resumen de datos	Observaciones
XRPD	Cristalino	Véase fig. 2
DSC	Evento endotérmico amplio con temperatura pico en el intervalo de aproximadamente 260 °C a aproximadamente 290 °C	
Análisis elemental	Consistente	
Higroscopicidad	No higroscópico (cambio de masa más pequeño que 0,1 %). Comportamiento de sorción/desorción independiente de ciclo, reproducible.	Véase fig. 4

III. Ensayos biológicos

25 Para caracterizar adicionalmente la actividad biológica de COMPUESTO, se han medido actividades antagonistas sobre ambos receptores de orexina usando el siguiente procedimiento:

Ensayo in vitro: mediciones de calcio intracelular

30 Células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor de orexina-1 humana y el receptor de orexina-2 humana, respectivamente, se cultivan en medio de cultivo (Ham F-12 con L-glutamina) conteniendo 300 µg/ml (G418 (100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y suero de ternera fetal inactivo con calor al 10 % (FCS). Las células son sembradas a 20.000 células/cavidad en placas estériles de fondo transparente negro de 385 cavidades

(Greiner). Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37 °C en CO₂ al 5 %.

La orexina-A humana como un agonista se prepara como solución madre 1 mM en MeOH: agua (1:1), se diluye en HBSS conteniendo albúmina de suero bovino al 0,1 % (BSA), NaHCO₃: 0,375 g/l y 20 mM HEPES para usarse en el ensayo a una concentración final de 3 nM.

- 5 Los antagonistas se prepararon como solución madre 10 mM en DMSO, después se diluyeron en placas de 384 cavidades usando DMSO seguido por una transferencia de las diluciones en HBSS conteniendo de albumina de suero bovino al 0,1 % (BSA), NaHCO₃: 0,375 g/l y 20 mM HEPES. En el día del ensayo, 50 µl de amortiguador de manchado (HBSS conteniendo FCS al 1 %, 20 mM HEPES, NaHCO₃: 0,375 g/l, 5 mM probenecid (Sigma) y 3 µM del indicador de calcio fluorescente fluo-4 AM (solución madre 1 mM en DMSO, conteniendo pluronic al 10 %) se añadieron a cada cavidad. Las placas de células de 384 cavidades se incubaron durante 50 min a 37 °C en CO₂ al 5 % seguido por equilibrio a TA durante 30 min anteriormente de la medición.

- 15 Dentro del lector de placa de imagenología fluorescente (FLIPR Tetra, Molecular Devices), los antagonistas son adicionados a la placa en un volumen de 10 µl/cavidad, incubados durante 120 min y finalmente se adicionan 10 µl/cavidad de agonista. La fluorescencia se mide para cada cavidad a intervalos de 1 segundo y la altura de cada pico de fluorescencia se compara con la altura del pico de fluorescencia inducido por una CE₇₀ aproximada (por ejemplo 5 nM) de orexina-A con vehículo en lugar de antagonista. El valor de CI₅₀ (la concentración de compuesto necesario para inhibir 50 % de la respuesta agonista) se determina y puede normalizarse usando el valor de CI₅₀ obtenido de un compuesto de referencia en placa. Las condiciones optimizadas son alcanzadas por ajuste de velocidad de pipeteado y régimen de división celular. Los valores de CI₅₀ calculados pueden fluctuar dependiendo del desempeño de ensayo celular diario. Las fluctuaciones de esta clase son conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los valores de CI₅₀ promedio de varias mediciones están dados como valores promedio.

20 El COMPUESTO ha sido medido sobre el receptor de orexina-1 con un valor de CI₅₀ de 2 nM.

El COMPUESTO ha sido medido sobre el receptor de orexina-2 con un valor de CI₅₀ de 3 nM.

Medición de concentración cerebral y sistémica después de la administración oral:

- 25 Con el fin de valorar la penetración a cerebro, la concentración del compuesto se midió en plasma ([P]) y cerebro ([B]), se muestreó 3 h (o a diferentes puntos en el tiempo) seguido por administración oral (por ejemplo, 100 mg/kg) a ratas Wistar macho. El compuesto se formuló, por ejemplo, en PEG 400 al 100 %. Las muestras se recolectaron en el mismo animal en el mismo punto en el tiempo (+/- 5 min). La sangre se muestreó a partir de la vena cava caudalis en recipientes con EDTA como anticoagulante y se centrifugó para producir plasma. El cerebro se muestreó después de perfusión cardíaca de 10 ml de NaCl al 0,9 % y se homogeneizó en un volumen de amortiguador de fosfato frío (pH 7,4). Todas las muestras se extrajeron con MeOH y se analizaron mediante CL-EM/EM. Las concentraciones se determinaron con la ayuda de curvas de calibración.

30 Resultados obtenidos para COMPUESTO:

3 h después de la administración oral (100 mg/kg), n = 3): [P] = 1280 ng/ml; [B] = 1808 ng/g.

- 35 Efectos sedantes: EEG, EMG e índices conductuales de estado de alerta registrados mediante radiotelemedría in vivo en ratas Wistar

Señales de electroencefalografía (EEG) y electromiografía (EMG) se midieron mediante telemetría usando implantes radiotelemétricos miniatura TL11M2-F20-EET (Data Science Int.) con dos pares de conductores diferenciales.

- 40 El implante quirúrgico se realizó bajo anestesia general con Ketamina/Xilazina, para colocación craneal de un par diferencial de electrodos de EEG y un par de conductores de EMG insertados en cualquier lado de los músculos del cuello. Después de la cirugía, las ratas se recuperaron en una cámara termostregulada y recibieron tratamiento analgésico con buprenorfina subcutánea dos veces al día durante 2 d. Después se alojaron de manera individual y se permitió que se recuperaran durante un mínimo de 2 semanas. Posteriormente, las ratas – su jaula hogar – se colocaron en una caja ventilada atenuadora de sonido, en un ciclo de 12 h de luz /12 h de oscuridad, para aclimatación anteriormente de que se iniciaron los registros de EEG/EMG. La tecnología telemétrica que usamos en este estudio permite la adquisición precisa y libre de estrés de bioseñales en ratas colocadas en su ambiente familiar de jaula hogar, sin ningún conductor de registro restringiendo sus movimientos. Las variables analizadas incluyeron cuatro diferentes etapas de vigilancia y sueño, actividad espontánea en la jaula hogar y temperatura corporal. Las etapas de sueño y vigilancia se evaluaron usando un programa de cómputo que califica roedores (Somnologica Science) que procesa directamente las bioseñales eléctricas en periodos continuos de 10 s. La calificación se basa en la estimación de frecuencia para EEG y discriminación de amplitud para EMB y actividad locomotora. Usando estas mediciones, el programa de cómputo determina la probabilidad de que todos los componentes dentro de cada periodo representen mejor la vigilancia activa (AW), vigilancia quieta (QW), sueño no REM (NREM) o sueño REM (REM). El porcentaje de tiempo total gastado en AW, QW, sueño NREM y REM se calculó por periodo de luz u oscuridad de 12 h. La latencia para el inicio de los episodios de sueño NREM y REM significativos y la frecuencia y duración de esos episodios también se calculó. AW, QW, sueño NREM y REM, actividad de jaula hogar y

5 temperatura corporal se midieron en línea de base durante al menos un ciclo circadiano total (12 h de noche, 12 h de día) anteriormente de que se administrara el compuesto de prueba. Si las mediciones de línea de base indicaron que los animales estaban estables, se da el compuesto de prueba o vehículo en la tarde mediante cebadura oral al final del periodo de 12 h de día de línea de base, justo anteriormente del despertar nocturno en orexina y actividad en ratas. Todas las variables fueron registradas posteriormente durante 12 h seguido por administración del antagonista de receptor de orexina.

El COMPUESTO se ha probado en este ensayo (dosificación oral: 30 mg/kg po; efectos analizados sobre 6 horas): los resultados son: -24 % en despertar activo, -31 % en actividad de jaula hogar, +27 % en sueño REM, +53 % en sueño REM; cuando se compara con controles de vehículo.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina del compuesto (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona; en la que dicho compuesto está presente en forma de la sal de ácido clorhídrico; en la que dicha forma de sal cristalina se **caracteriza por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo de rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 11,0°, 24,1° y 24,5°, en el que dicho diagrama de difracción de polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α 1 y K α 2 combinada, sin extracción de K α 2; y la precisión de los valores 2θ está en el intervalo de $2\theta \pm 0,2^\circ$.
- 10 2. Una forma cristalina de clorhidrato de (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo de rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,2°, 11,0°, 13,8°, 15,1°, 16,3°, 16,8°, 19,8°, 24,1°, 24,5° y 27,3°, en la que dicho diagrama de difracción de polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α 1 y K α 2 combinada, sin extracción de K α 2; y la precisión de los valores 2θ está en el intervalo de $2\theta \pm 0,2^\circ$.
- 15 3. Una forma cristalina de clorhidrato de (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que muestra esencialmente el patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la figura 2.
4. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de clorhidrato de (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad de salud mental o trastorno que se relaciona con disfunciones orexinérgicas.
6. La forma cristalina de clorhidrato de (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usarse como un medicamento.
- 25 7. La forma cristalina de clorhidrato de (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste de trastornos de sueño, trastornos de ansiedad, trastornos de adicción, disfunciones cognitivas, trastornos de estados de ánimo y trastornos de apetito.
- 30 8. La forma cristalina de clorhidrato de (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste de trastornos de sueño seleccionados del grupo que consiste de disomnias, parasomnias, trastornos de sueño asociados con una afección médica general y trastornos de sueño inducidos por sustancia; trastornos de ansiedad; y trastornos de adicción.
- 35 9. El uso de la forma cristalina de clorhidrato de (S)-(2-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste de trastornos de sueño, trastornos de ansiedad, trastornos de adicción, disfunciones cognitivas, trastornos de estado de ánimo y trastornos de apetito.
- 40

Figura 1

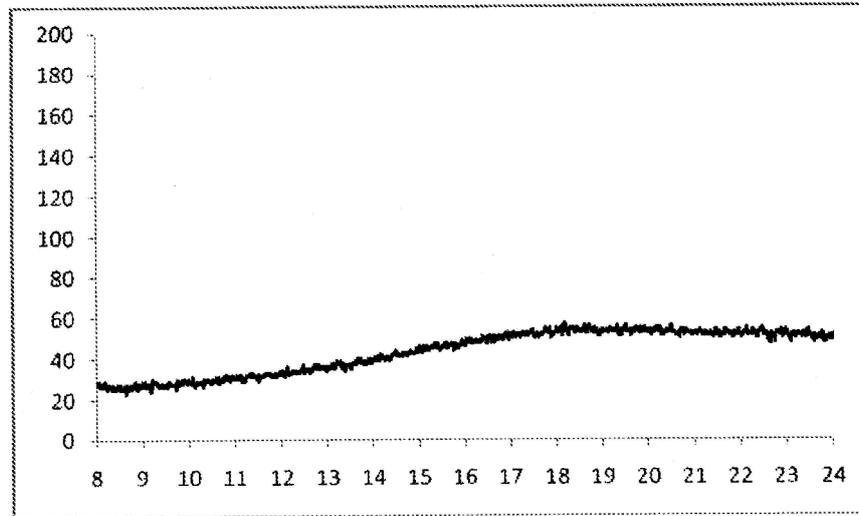


Figura 2

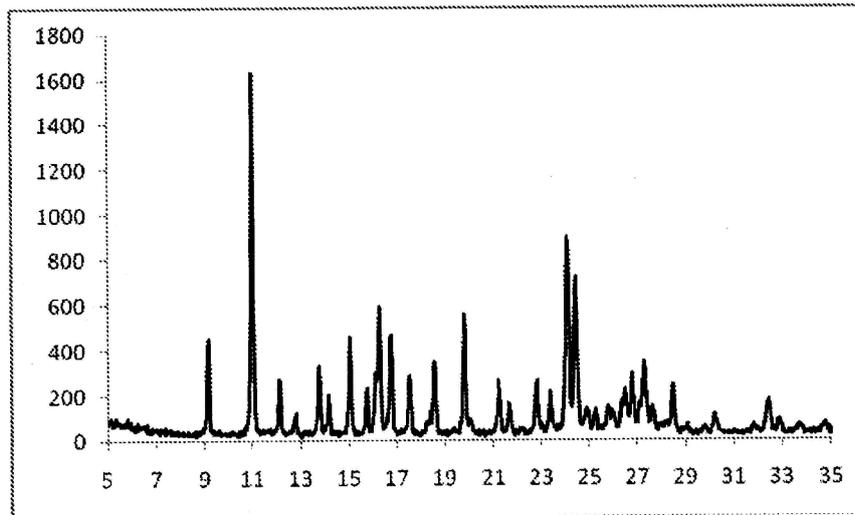


Figura 3

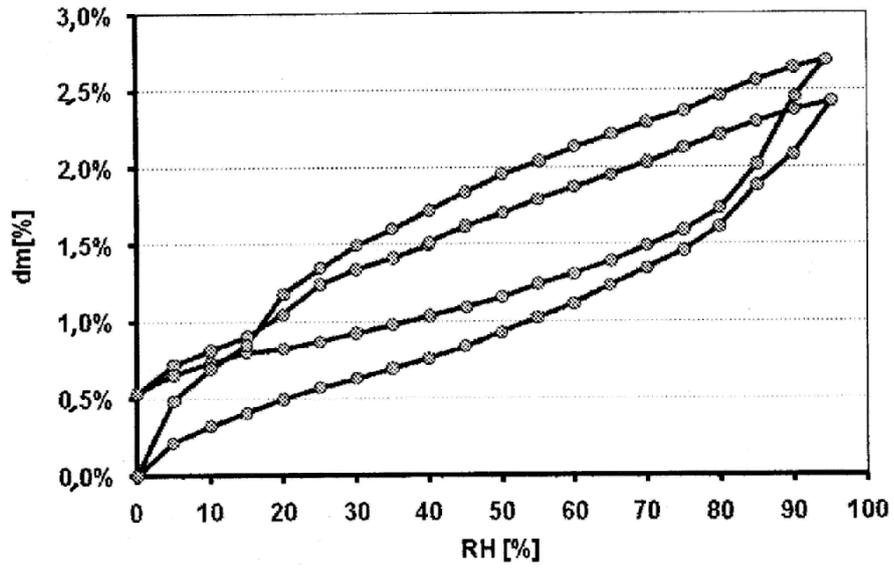


Figura 4

