

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ NUEVAS SALES DE FUMARATO DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR
DE HISTAMINA H3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

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

22. BOGOTÁ, D. C., _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177476- -00000-0000

Fecha: 2011-12-23 10:52:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

ión

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Beverly C. LANGEVIN c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de America 3. Dinubhai H. SHAH c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de America 2. Robert Allan FARR c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de America 4. Daniel SHERER c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de America	

5 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCTUS2010/039731 Fecha: 24 de junio de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/151611 A1 Fecha: 29 de diciembre de 2010

6 **Título (54)**
NUEVAS SALES DE FUMARATO DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 401/012

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u> <u>FR</u>	<u>26 de junio de 2009</u> <u>17 de diciembre de 2009</u>	<u>61/220,683</u> <u>0959110</u>

9

Comprobante de pago No.: 11-122642
Comprobante de pago No.: 11-122605

Fecha: 16 de diciembre de 2011
Fecha: 16 de diciembre de 2011

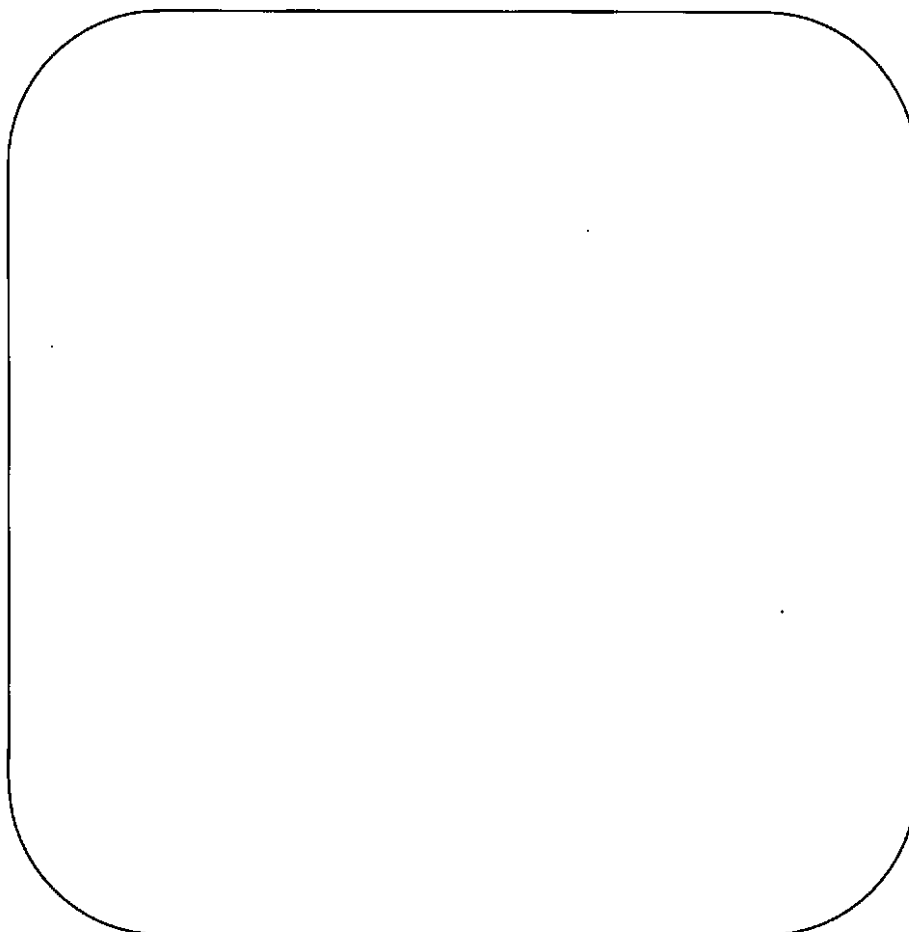
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$162.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder, si fuere el caso de **SANOFI**.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/151611 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/151611 A1

Descripción:

Páginas 41 en español

Reivindicaciones: Número 16

Figuras: Número 9

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de nombre de la sociedad solicitante de SANOFI-AVENTIS a SANOFI.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY



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

SANOFI

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to permanently absent, the following alternate shall take his place. If the first alternate representative of the principal representative were to be taken again in their turn ceases, the representation may be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall end at such time.

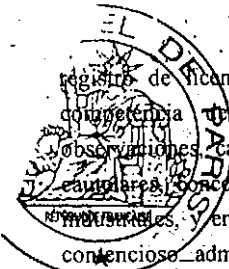
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary

COU D'APP

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 DIC 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

SANOFI

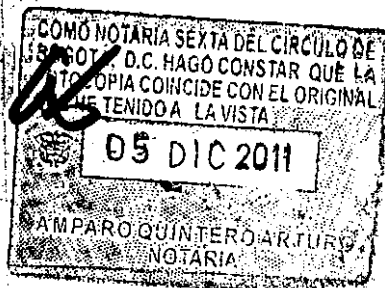
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

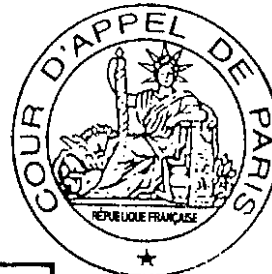
Firma

Signature

Je soussigné M^r **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **Josiane MERLIER**.

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





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

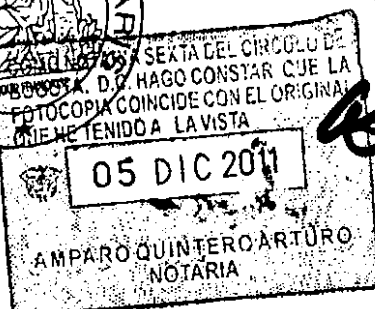
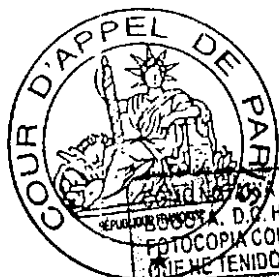
6. le 24 JUIN 2011

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

8. sous n° 45089

9. Sceau : Jean MARTIN
Avocat général

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



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011



CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

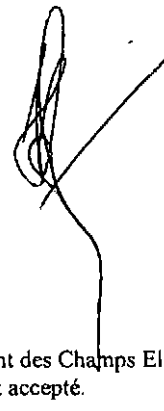
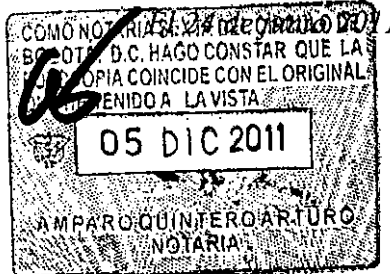
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en Paris (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

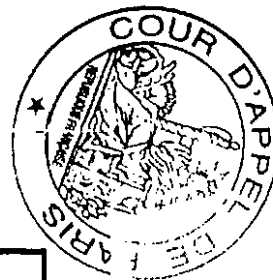
II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

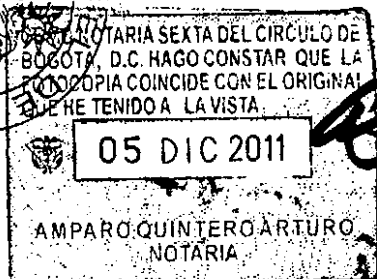
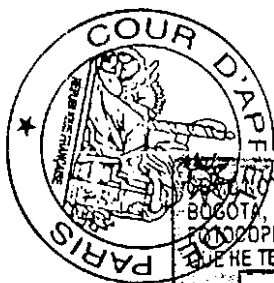
6. le 24 JUIN 2011

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

8. sous n° 45086

9. Sceau : Jean MARTIN
Avocat général

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



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

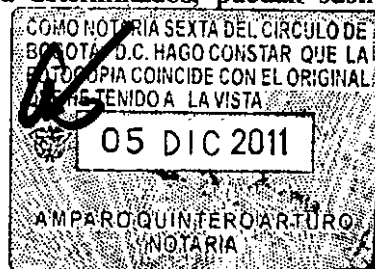
REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFIDomiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de inversión, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,



Jeannette Insigares Melo
Jeannette Insigares Melo
 Traductora e intérprete oficial
 Resolución 133 del 30/01/1992

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)
Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (Firma ilegible)
Jean Martin
Abogado General



(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

Traducción No. 785/2011 de un documento expedido en francés

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

Hecho en París,

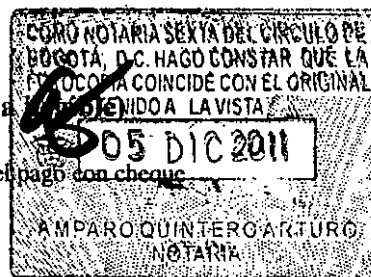
El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque

RCS París No. D 323 377 390



APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

Jeannette Insighares Melo
Jeannette Insighares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

11

CERTIFICADO

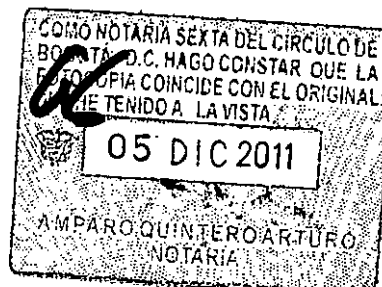
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

0825901
escrito insign
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENADO
AS FUNDAMENTOS INDICADOS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01
[Signature]

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 DIC 2011
AMPARO QUINTERO VALE
NOTARIA

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
29 December 2010 (29.12.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/151611 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/039731

(22) International Filing Date:

24 June 2010 (24.06.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/220,683 26 June 2009 (26.06.2009) US
0959110 17 December 2009 (17.12.2009) FR(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LANGEVIN, Beverly C.** [US/US]; c/o sanofi-aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **FARR, Robert Allan** [US/US]; c/o sanofi-aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **SHAH, Dinubhai H.** [US/US]; c/o sanofi-aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **SHERER, Daniel** [US/US]; c/o sanofi-aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).(74) Agents: **BENDER, Kelly et al.**; sanofi-aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

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

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

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: NOVEL FUMARATE SALTS OF A HISTAMINE H3 RECEPTOR ANTAGONIST

(57) Abstract: The disclosure relates to fumarate salts of 2-(cyclohexylmethyl)-N-{2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide, to pharmaceutical compositions thereof, processes for making the same, and methods of use thereof.

WO 2010/151611 A1

**NUEVAS SALES DE FUMARATO DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR
DE HISTAMINA H3**

CAMPO DE LA INVENCION

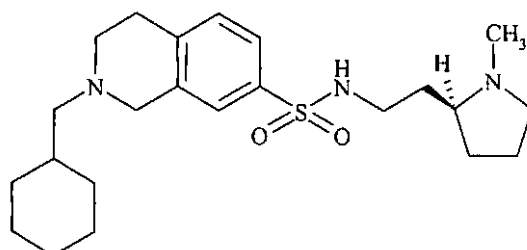
La presente invención se refiere a nuevas formas de sal de fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y sus composiciones farmacéuticas. Esta invención también se refiere a procesos para la preparación de dichas formas de sal y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

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

A modo de ilustración, una cantidad de estudios de la bibliografía han demostrado las propiedades mejoradoras de la cognición de los antagonistas de los receptores de histamina H3 en modelos de roedores (véase, p. ej., Giovannini et al., Behav. Brain Res., 104, 147-155 (1999)). Estos informes indican también que los antagonistas y/o agonistas inversos podrían ser útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos en enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos asociados. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en personas de edad avanzada, y con frecuencia se caracteriza por uno o más síntomas tales como pérdida de memoria, confusión, irritabilidad y agresión, cambios de ánimo, ruptura del lenguaje, amnesia de largo plazo, abandono de la víctima y pérdida de control motor.

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



(I),

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

Si bien se sabe que la preparación de formas de sal puede mejorar las propiedades físicas o farmacéuticas de un compuesto farmacéuticamente activo, no es posible pronosticar qué sales pueden poseer ventajas para un propósito particular antes de la preparación y caracterización real de la forma de sal. En particular, dichas ventajas, en un modo no limitativo podrían incluir formas físicas de la sal en el sentido que proporciona mejor procesabilidad, solubilidad o vida útil en depósito, entre otras. Otras ventajas pueden también incluir propiedades biológicas tales como mejor biodisponibilidad, menos reacciones adversas en el tubo digestivo (por ejemplo, irritación del tubo digestivo, degradación parcial del compuesto, etc.) o mejor administración del fármaco al sitio diana objetivo entre otras ventajas.

La presente invención provee, por tanto, sales de fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida que exhiben propiedades ventajosas que las diferencian de las sales de fumarato de la forma base de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida por sí misma, y que las otras formas de sal de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida conocidas en la técnica.

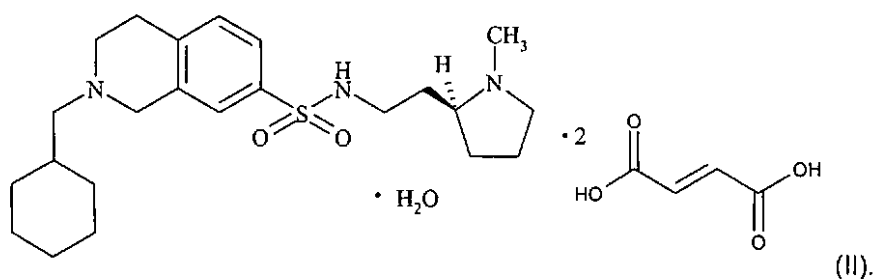
Además, el perfil de cristalinidad y estabilidad de la sal monohidratada de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida hace que esta forma sólida sea impredecible y particularmente útil como medicamento.

SUMARIO DE LA INVENCION

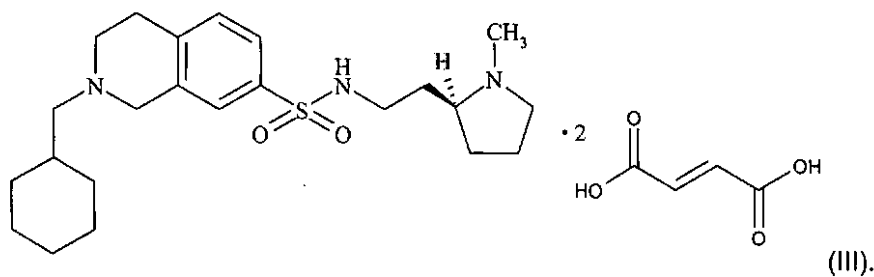
Por consiguiente, la presente invención se refiere a sales de fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. La presente invención también se refiere a nuevas formas cristalinas de las sales de fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol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

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



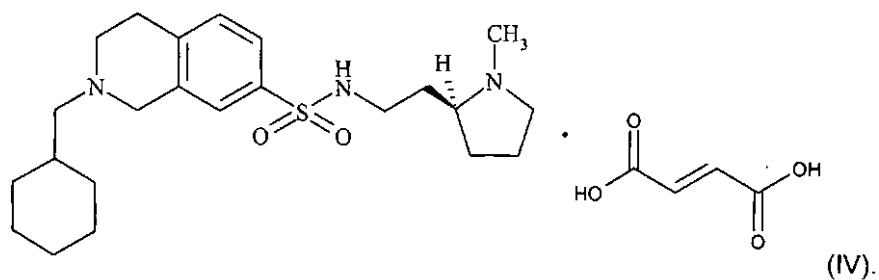
15

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



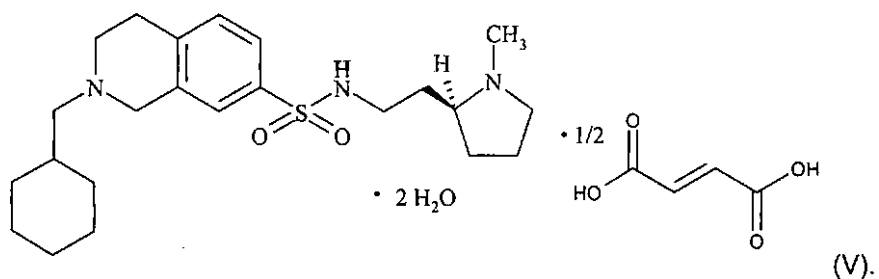
20

Otro aspecto de la invención es la sal de monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (designada "la sal de monofumarato"), representada por la Fórmula (IV):



Otro aspecto de la invención es la sal dihidratada de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (designada "la sal dihidratada de hemifumarato"), representada por la

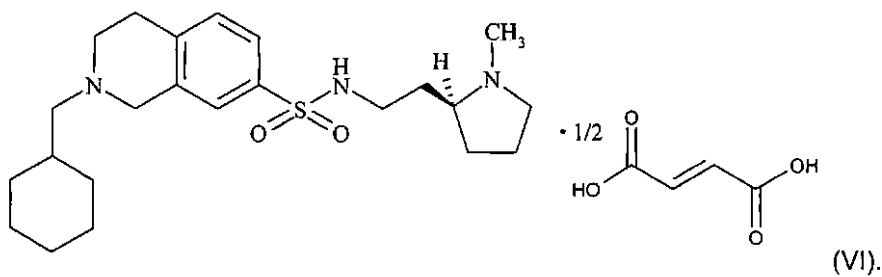
5 Fórmula (V):



10

Otro aspecto de la invención es la sal de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (designada "la sal de hemifumarato"), representada por la Fórmula (VI):

15



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
5 formulando uno o más compuestos de la invención con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar una patología en la que un antagonista de los receptores de histamina H3 provee un beneficio terapéutico.

La presente invención se expone más completamente con la ayuda de las
15 siguientes figuras y la descripción detallada que sigue.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

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

La Figura 3 es un Análisis de Calorimetría por Barrido Diferencial – Análisis Gravimétrico Térmico y Termograma de Espectrometría de Masas (DSC-TGA-MS) del
25 monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de la presente invención.

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

30 La Figura 5 es un difractograma de polvo de rayos x del monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida cristalina de la presente invención.

La Figura 6 es un dibujo superpuesto de los termogramas DSC-TGA de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-
35 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-

[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de la presente invención.

La Figura 7 es un diagrama superpuesto de difractogramas de polvo de rayos X de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida cristalina y dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida cristalina de la presente invención.

La Figura 8 es el perfil de absorción de agua de la absorción dinámica de vapor (DVS) del difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y el correspondiente monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de la presente invención.

La Figura 9 es el perfil de higroscopicidad DVS del dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y el correspondiente hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones y abreviaturas

Se debe entender que, como se han usado anteriormente y se usan a lo largo de la descripción de la invención, las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

DMF	N,N-dimetilformamida
EtOH	etanol
g	gramo
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
mg	miligramo
ml	mililitro
uL	microlitro
MTBE	terc-butil metil éter
RMN	resonancia magnética nuclear
HR	humedad relativa

Como se usaron anteriormente y como se usarán en toda la descripción de la invención, los diversos términos del presente documento tienen los significados

generalmente aceptados en la técnica. Más particularmente, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

La "sal monohidratada de difumarato", como se emplea en esta memoria, tiene
5 como fin describir la sal monohidratada de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que puede caracterizarse usando datos distintivos como se describe en esta memoria. Los datos
ilustrativos se encuentran en las Figuras 1, 2, 3 y 8. La sal monohidratada de
difumarato 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-
10 tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida también se denomina hidrato de difumarato de 2-
(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-
sulfonamida y monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-
metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

La "sal de difumarato", como se emplea en esta memoria, tiene como fin
15 describir la sal de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que puede caracterizarse usando datos
distintivos como se describe en esta memoria. Los datos ilustrativos se encuentran en
las Figuras 4 y 8. La sal de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-
metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida también se
20 denomina difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-
metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida anhidra, anhídrido
de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y anhídrido de difumarato.

La "sal de monofumarato", como se emplea en esta memoria, tiene como fin
25 describir la sal de monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-
il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que puede caracterizarse usando
datos distintivos como se describe en esta memoria. Los datos ilustrativos se
encuentran en las Figuras 5 y 6. A la sal de monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-
30 [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida también se
la denomina monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

La "sal de hemifumarato", como se emplea en esta memoria, tiene como fin
describir la sal de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-
35 il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que puede caracterizarse usando

datos distintivos como se describe en esta memoria. Los datos ilustrativos se encuentran en las Figuras 6, 7 y 9. A la sal de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida también se la denomina hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, deshidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida anhidra y sal de anhidrato de hemifumarato.

La "sal dihidratada de hemifumarato", como se emplea en esta memoria, tiene como fin describir la sal dihidratada de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que puede caracterizarse usando datos distintivos como se describe en esta memoria. Los datos ilustrativos se encuentran en las Figuras 6, 7 y 9. A la sal dihidratada de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida también se la denomina dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

"Compuestos de la invención", como se emplea en esta memoria, tiene como fin describir monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o aliviar parcialmente los síntomas, eliminar la causa de los síntomas en una base temporal o permanente, o prevenir o retardar la aparición de los síntomas del trastorno o afección indicados. Los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar una patología en la que un antagonista de los receptores de histamina H3 provee 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 la cognición; y retardar la pérdida de la memoria y/o la cognición.

Un "paciente" incluye a seres humanos y a otros mamíferos.

"Cantidad farmacéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de un compuesto, composición, medicamento u otro ingrediente activo eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

5 La presente invención provee un procedimiento para la elaboración de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de fórmula (II), donde dicho procedimiento comprende las etapas de poner en contacto, bajo 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
10 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 eliminación del disolvente. En una realización, se hacen reaccionar aproximadamente dos moles de ácido fumárico por mol de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-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-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.
15

Los disolventes adecuados para disolver 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida para realizar la
20 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 sus mezclas, incluyendo mezclas que comprenden agua.
25

También se provee un procedimiento para preparar monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende poner en contacto difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida con agua.
30

Otro aspecto de la invención es el procedimiento para preparar difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende exponer difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida a aproximadamente

encima de 10% humedad relativa a alrededor de temperatura ambiente, donde la temperatura ambiente oscila entre 20 y 25 °C.

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

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

Para obtener monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en forma cristalina, se disuelve 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes que incluye, de manera no taxativa, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, acetona y agua con ácido fumárico, opcionalmente disuelta en un disolvente o en una mezcla de disolventes, y aislar el sólido precipitado, por ejemplo por filtración o eliminación del disolvente secando 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-tetrahidroisoquinolina-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-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

Para un mejor control de la cristalización, es posible proveer una etapa de iniciación de la cristalización, que se realiza sembrando el medio de reacción con una cantidad pequeña de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida obtenida en forma cristalina, como se describió anteriormente. Para esta siembra, es posible usar, por ejemplo, un porcentaje en peso de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-

{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida entre 0,05% y 5% relativo al monto total de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en la forma base que se ha de reaccionar. Por ejemplo, aproximadamente 0,1% en peso de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida podría usarse en relación al monto total de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en la forma base que se ha de reaccionar.

Otro aspecto de la invención es el difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. Esta sal de difumarato es particularmente útil para la preparación de la sal monohidratada de difumarato.

Un aspecto particular de la invención es el difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en forma cristalina. La forma cristalina de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida descrita en esta memoria descriptiva se refiere a la Forma I de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. En un aspecto de la invención, la forma cristalina de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida exhibe un patrón de difracción de rayos X que comprende picos de aproximadamente 5,21, 5,67, 7,06 y 11,34 grados 2-teta.

La presente invención también provee un procedimiento para preparar difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende deshidratar monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida con agua.

En un aspecto de la invención, se provee un procedimiento para preparar difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende exponer monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida a una humedad relativamente menor, por ejemplo inferior a aproximadamente 10% humedad durante dos o más horas a aproximadamente temperatura ambiente, donde la temperatura ambiente oscila entre 20 y 25 °C.

En otro aspecto, la presente invención también provee un procedimiento para preparar difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende calentar monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida por encima de 75°C.

En otro aspecto de la invención se provee un procedimiento para preparar difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende calentar monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida por encima de temperatura ambiente, por ejemplo encima de aproximadamente 40°C, a humedad relativa, por ejemplo debajo de aproximadamente 10% humedad.

Otro aspecto de la invención es el monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. Un aspecto particular de la invención es el monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en forma cristalina. La forma cristalina de monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida descrita en esta memoria descriptiva se refiere a la Forma I de monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. En un aspecto de la invención, la forma cristalina de monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida exhibe un patrón de difracción de rayos X que comprende picos de aproximadamente 3,37, 6,70, 13,36 14,83, 15,88 y 17,65 grados 2-teta.

La presente invención también provee un procedimiento para preparar monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, que comprende 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 un equivalente de ácido fumárico, opcionalmente disuelto en un disolvente o en una mezcla de disolventes y aislar el sólido monohidratado de difumarato precipitado, por ejemplo por filtración o eliminación del disolvente. La sal de monofumarato puede obtenerse después de sucesivas cristalizaciones a partir de las aguas madres.

35

Los disolventes adecuados para disolver 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida para realizar la formación de sal de monofumarato comprenden alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, 1 ó 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 sus mezclas, incluyendo mezclas que comprenden agua.

Otro aspecto de la invención es el hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. Un aspecto particular de la invención es el hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en forma cristalina. La forma cristalina de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida descrita en esta memoria descriptiva se refiere a la Forma I de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. En un aspecto de la invención, la forma cristalina de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida exhibe un patrón de difracción de rayos X que comprende picos de aproximadamente 3,61, 7,22, 7,96, 8,21 y 9,01 10,82 y 15,66 grados 2-teta.

La presente invención también provee un procedimiento para preparar hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, que comprende las etapas de poner en contacto, a temperatura elevada o 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, por ejemplo por filtración o eliminación del disolvente, y secado. La sal de hemifumarato puede obtenerse después de sucesivas cristalizaciones a partir de las aguas madres.

Los disolventes adecuados para disolver 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida para realizar la formación de sal de hemifumarato comprenden alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, 1 ó 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 tetrahydrofurano 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 sus mezclas, incluyendo mezclas que comprenden agua.

La presente invención también provee un procedimiento para preparar hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende deshidratar dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida con agua.

En un aspecto de la invención, se provee un procedimiento para preparar hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende exponer dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida a humedad relativa baja, por ejemplo debajo de aproximadamente 10% humedad durante dos horas o más.

En otro aspecto de la invención, se provee un procedimiento para preparar hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende calentar dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida por encima de la temperatura ambiente, donde la temperatura ambiente oscila entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25°C.

En otro aspecto de la invención se provee un procedimiento para preparar hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende calentar dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida por encima de temperatura ambiente, por ejemplo encima de aproximadamente 40°C, a humedad relativa, por ejemplo debajo de aproximadamente 19% humedad.

Otro aspecto de la invención es el dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida. Un aspecto particular de la invención es el dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-sulfonamida en forma cristalina. La forma cristalina de dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-

sulfonamida descrita en esta memoria descriptiva se refiere a la Forma I de dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. En un aspecto de la invención, la forma cristalina de dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida exhibe un patrón de difracción de rayos X que comprende picos de aproximadamente 3,49, 6,93, 8,46, 10,34, 13,25, 13,75 y 15,40 grados 2-teta.

La presente invención también provee un procedimiento para preparar dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende poner en contacto hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida con agua.

Otro aspecto de la invención es el procedimiento para preparar dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende exponer hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida a aproximadamente encima de 20% humedad relativa a alrededor de temperatura ambiente, donde la temperatura ambiente oscila entre 20 y 25 °C.

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

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

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en combinación con un vehículo

farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida cristalina en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-
10 metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida cristalina en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en combinación con
15 un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida cristalina en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica preparada formulando la sal monohidratada de difumarato con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
20

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica preparada formulando la sal de difumarato con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica preparada formulando la sal de monofumarato con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica preparada formulando la sal de hemifumarato con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
30

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica preparada formulando la sal de dihidrato de hemifumarato con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende formular la sal monhidratada de difumarato con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 La presente invención también provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende formular la sal de difumarato con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende formular la sal de monofumarato con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 La presente invención también provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende formular la sal de hemifumarato con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende formular la sal dihidratada de hemifumarato con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma farmacéuticamente aceptable para seres humanos y otros mamíferos por administración tópica o sistémica, que incluye administración oral, por inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colónica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la ruta particular puede variar, por ejemplo, con el estado fisiológico del destinatario.

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

30 Un aspecto particular de la invención proporciona los compuestos de la invención para ser administrados en forma de una composición farmacéutica.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en soportes, diluyentes, recubrimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables,

35

tales como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de perfume, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros
5 agentes terapéuticos, agentes lubricantes, agentes para retrasar o promover la adsorción y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación.

Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilénicos, celulosa microcristalina,
10 metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

Los ejemplos de agentes antibacterianos y antifúngicos para la prevención de la acción de microorganismos incluyen parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

15 Los agentes isotónicos ejemplares incluyen azúcares, cloruro sódico y similares.

Los ejemplos de agentes que retrasan la adsorción para prolongar la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

Los ejemplos de agentes que promueven la adsorción para mejorar la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.
20

Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, emulsionantes y estabilizadores de emulsión incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahydrofurfurílico, benzoato de bencilo, polioles,
25 propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y lauril sulfato sódico, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de semilla 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
30 similares, o mezclas adecuadas de estas sustancias.

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico.

Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos.

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato sódico, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

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

La expresión "forma farmacéutica sólida" se refiere a que la forma de dosificación de los compuestos de la invención es una forma sólida, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, un compuesto de la invención se mezcla con por lo menos un
15 excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato de dicalcio o: (a) materiales de carga 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 arábica, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por
20 ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos complejos de silicatos y carbonato sódico, (e) retardantes de disolución, como por ejemplo la parafina, (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes de humidificación, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo caolín y
25 bentonita, (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, (j) agentes opacificantes, (k) agentes de tamponamiento, y agentes que liberan un compuesto de la invención en una cierta parte del tubo intestinal de una manera retardada.

Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente
30 con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato
35 cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos

y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. Los comprimidos de moldeo se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden
5 recubrirse o ranurarse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en su interior.

Las composiciones sólidas también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

10 Si se desea, y para una distribución más eficaz, el compuesto se puede microencapsular en, o se puede unir a, sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(d,l-lactida co-glicolida)), liposomas, y microesferas y se puede inyectar por vía subcutánea o intramuscular mediante una técnica llamada
15 depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar una liberación lenta continua del compuesto o compuestos durante un periodo de 2 semanas o más largo. El compuesto se puede esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable
20 estéril inmediatamente antes de su uso.

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

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía
30 tópicamente a un paciente. La formulación puede presentarse como una pomada tópica, ungüento, polvos, pulverizaciones e inhalantes, geles (basados en agua o en alcohol), cremas, como se conoce generalmente en la técnica, o incorporarse en una base de matriz para aplicarse en un parche, que permitiría la liberación controlada del
35 compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formulan en una pomada,

los ingredientes activos pueden emplearse con una base parafínica o con una base de pomada 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 en el ojo incluyen gotas
5 oftálmicas en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el
10 principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión se puede constituir a partir de ingredientes conocidos, de una manera conocida. Aunque la fase puede
15 comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), convenientemente comprende 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. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con, o
20 sin, el estabilizante o estabilizantes constituyen la cera emulsionante, y junto con el aceite y la grasa constituyen la base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, por lo menos 30% p/p de un alcohol polihidroílico, es decir un alcohol que tiene dos o
25 más grupos hidroxilo tal como, propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción, o penetración del principio activo a través de la piel, o de otras áreas afectadas.

La elección de aceites o grasas adecuadas para una composición se basa en
30 la obtención de las propiedades deseadas. Así una crema debe ser especialmente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de 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
35 mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP. Éstos

pueden usarse solos 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.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administraciones rectal o vaginal implican formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía rectal o vaginal a un paciente y que contienen por lo menos un compuesto de la invención. Los supositorios son una forma preferida para tales 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 supositorios, que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las composiciones farmacéuticas administradas por inyección pueden administrarse por inyección intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Las composiciones de la presente invención se pueden formular 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 redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen las formas liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones o soluciones de inyección acuosas o no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que las formulaciones sean isotónicas y tengan un pH ajustado convenientemente, con la sangre del receptor deseado.

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

fácilmente a través de inhaladores de dosis medidas o cualquier otro inhalador de polvo seco adecuado.

Los niveles de dosificación reales del (de los) ingrediente(s) activo(s) en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del (de los) ingrediente(s) activo(s) que sea(n) eficaz(eficaces) para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición concreta y un método de administración al paciente. Un nivel de dosificación seleccionado para cualquier paciente concreto, por tanto, depende de una diversidad de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, el estado del paciente, peso, sexo, dieta y edad, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las velocidades 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 sola dosis o en dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, desde 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, las dosis son generalmente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día mediante inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente de 0,1 a 70, más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, particularmente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante administración intravenosa. El porcentaje de principio activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción de modo que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades de tales submúltiplos de las mismas como puedan usarse para constituir la dosis diaria. Obviamente, pueden administrarse varias formas de dosificación unitaria aproximadamente al mismo tiempo. Una dosis puede administrarse con tanta frecuencia como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho más bajas. Para otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Para otros pacientes, puede ser necesario prescribir no más de una o dos dosis al día.

Las formulaciones pueden prepararse en forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el principio farmacéuticamente activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados con tapones elastoméricos, y pueden conservarse en un estado secado por congelación (líofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen preferiblemente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Para determinar la cantidad eficaz o dosis, el médico encargado considera una serie de factores que incluyen, pero sin limitarse a ellos, la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de 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 posológico seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar con otros agentes terapéuticos y/o profilácticos y/o medicamentos que no son médicamente incompatibles entre sí.

Todos los componentes de las presentes composiciones deben ser farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente, un componente "farmacéuticamente aceptable" es aquel que es adecuado para su utilización con seres humanos y/u otros animales sin efectos secundarios indebidos (como toxicidad, irritación y respuestas alérgicas) que se corresponde con un riesgo razonable de beneficio/riesgo.

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

2-(Ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida es un potente antagonista de los receptores de histamina H3 y, como tal, se puede utilizar en el tratamiento de patologías en las que un antagonista de los receptores de histamina H3 proporciona un beneficio terapéutico. En particular, los compuestos de la invención se pueden utilizar en el

5 tratamiento de la obesidad, diabetes, enfermedades del sistema nervioso central tales como insomnio y trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención, trastornos de memoria y aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos

10 cognitivos moderados, depresión y ansiedad. Los estados de depresión y ansiedad incluyen, por ejemplo, ansiedades de tipo anticipatorio (antes de un procedimiento quirúrgico, antes de un tratamiento odontológico, etc), ansiedad causada por dependencia o abstinencia de alcohol o drogas, manía, trastornos afectivos estacionales, migrañas y náuseas. Los compuestos de la invención pueden también

15 utilizarse en el tratamiento de disfunción sexual, mareos y cinetosis. Los compuestos de la invención pueden también utilizarse en el tratamiento de trastornos cardiovasculares y trastornos gastrointestinales.

Un aspecto de la invención es un método para tratar patologías en las que el antagonista de los receptores de histamina H3 provee un beneficio terapéutico, que

20 comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida,

25 monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida o una cantidad farmacéuticamente eficaz de una

30 composición farmacéutica de la presente invención.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar patologías en las que el antagonista de los receptores de histamina H3 provee un beneficio terapéutico, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

35

En un aspecto particular, la presente invención provee un método para tratar una enfermedad del sistema nervioso central, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en hidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida o una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En otro aspecto particular, la presente invención es un método para tratar una enfermedad del sistema nervioso central, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

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

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

Otro aspecto particular de la presente invención es un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

Un aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, monofumarato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, en la elaboración de productos medicinales para el tratamiento de patologías en las que un antagonista de los receptores de histamina H3 provee un beneficio terapéutico.

Otro aspecto de la invención es el uso de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida para el tratamiento de patologías en las que un antagonista de los receptores de histamina H3 provee un beneficio terapéutico.

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

- La preparación y propiedades de los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección experimental. El material de partida 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida adecuado para los procedimientos descritos en esta memoria incluye, de manera no taxativa, 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida preparada mediante los procedimientos descritos en el documento
- 25 WO2005/118547.

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

- 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
- 30 añadió disolución 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 disolución se dispuso en el refrigerador. Los sólidos se recogieron mediante una filtración al vacío.

- Ejemplo 2: Preparación de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida
- 35

preparada con la etapa de siembra

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) calentando en un baño de vapor. Se añadió ácido fumárico (23,8 g, 203 mmol, 1,95 equivalentes), enjuagando el matraz con etanol al 95% (50 mL). La mezcla se calentó revolviendo hasta casi ebullición en el baño de vapor hasta disolver todo el ácido fumárico. La disolución se eliminó del baño de vapor y se dejó agitar a temperatura ambiente. Cuando la temperatura de la disolución alcanzó 48°C, se sembró con monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida aislado previamente. La mezcla se dejó enfriar y en aprox. 27,7 °C se sedimentó. 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 con hielo (175 mL). Después de secar al aire durante toda la noche, los grumos se dividieron parcialmente para dar un sólido incoloro: 58,4 g (84% de rendimiento).

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

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

Se calentó monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (sólido, 50 mg) a un índice lineal de 1,8°C/minuto hasta 80°C a HR ambiente y se mantuvo durante 50 minutos para proporcionar la sal de difumarato.

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

Se suspendió monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (17,19 g, 25,7 mmol) en aproximadamente 225 mL de agua. Se añadió carbonato de potasio (15,3 g, 111 mmol) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó dos veces con agua. Se añadieron 5 mL adicionales de salmuera al segundo lavado para dividir la emulsión. El líquido se concentró al vacío. Se añadió acetona (aproximadamente 50 mL) y el material se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 60 mL de acetona y se filtró en un matraz (2 x 20 mL enjuagues). Se añadió una disolución de ácido fumárico (2,98 g, 25,7 mmol) en 100 mL de acetona y 20 mL de etanol al 95% con agitación. La disolución se tornó permanentemente turbia al final de la adición con la separación de un aceite transparente. El material se calentó brevemente en un baño de vapor hasta ebullición, luego se añadieron aproximadamente 15 mL de EtOH al 95% para disolver el aceite. El material se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con 50 mL de acetona que contenía etanol al 10% (95%). La torta se secó al aire durante aproximadamente 6 horas y proporcionó 4,17 g de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

Después de reposar, se formaron cristales adicionales en el filtrado. Los cristales se recogieron y lavaron con acetona que contenía una cantidad pequeña de etanol al 95% para dar, después de secar al aire, 1,08 g de agujas blancas. El material aislado es hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.

Ejemplo 5: Preparación de dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida

Se dejó reposar anhidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (sólido, 10 mg) a 25°C y 60% HR durante 2 horas. Después de 2 horas, la muestra se había transformado completamente a la sal dihidratada de hemifumarato.

Ejemplo 6: Preparación de monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida

Se añadió ácido fumárico (1,86 g, 16 mmol) a 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (6,7 g, 16 mmol). Se añadieron DMF (10 mL) y agua (500 µL) a la mezcla, y los sólidos se disolvieron

calentando en un baño de vapor. Se añadió acetato de isopropilo (30 mL) gradualmente mientras se calentaba en un baño de vapor. Se eliminó el vapor y se extrajo el aceite del material. Se decantaron las aguas madres. Se añadieron aproximadamente 100 mL de MTBE al aceite residual, que se agitó varias veces hasta
 5 que la mezcla se convirtió en una suspensión uniforme. Se recogió un sólido y se lavó con MTBE. El sólido se cosechó y se secó por filtración al vacío en un embudo Büchner. La RMN muestra una relación 1,9:1 de ácido fumárico a la base. El sólido se secó al aire durante una noche.

Se cristalizó material adicional a partir de las aguas madres de DMF/isopropilo.
 10 Después de la refrigeración, se separó más material como un aceite. La mezcla se volvió a calentar hasta temperatura ambiente para redissolver la mayor parte del material. Los sólidos se recogieron y lavaron con un poco de acetato de isopropilo. El lavado se combinó con las aguas madres. El sólido se secó al aire durante una noche. Rendimiento de 0,95 gramos.

15 Se cristalizó más material a partir de las aguas madres restantes. Los sólidos se recogieron y se extrajo aire a través de la torta durante media hora. Rendimiento de 0,7 gramos. La RMN muestra una relación de 1:1 ácido fumárico a base indicando la sal de monofumato.

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

Espectroscopía de infrarrojos de la transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros IR de la transformada de Fourier se obtuvieron usando un
 espectrómetro de IR Nicolet Magna 55 conectado a un microscopio de FT-IR Nicolet
 Nic-Plan. La adquisición de datos y los ajustes de parámetros se controlaron con el
 25 software Omnic 7.2. Las muestras se dispusieron en un disco KBr y se escanearon de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , 32 veces. Se usó una resolución espectral de 4 cm^{-1} .

Los espectros FTIR del compuesto preparado en general de acuerdo con el
 Ejemplo 2 (véase Figura 2) confirmaron la formación de sal y son concordantes con la
 estructura bioquímica de monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-
 30 metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida. La Tabla 1
 proporciona los números de onda característicos para el monohidrato de difumarato de
 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-
 sulfonamida. Las múltiples bandas fuertes presentes en la región de 2800 a 2000 cm^{-1}
 35 surgen del sobretono y la combinación de vibraciones de tensión del grupo amina
 protonado, concordante con la formación de la sal de amina. Las vibraciones de

tensión C-O (1650-1550 cm^{-1}) características del ión de carboxilato pueden considerarse concordantes con las sales formadas de ácido fumárico.

5

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

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 diferencial de barrido – Análisis gravimétrico térmico y
10 espectrometría de masas (DSC-TGA-MS)
El análisis térmico de los compuestos de la invención se realiza usando un Calorímetro Diferencial de Barrido/Analizador Gravimétrico Térmico TA Instruments Modelo Q-600 Simultaneous (DSC-TGA) bajo una atmósfera de helio (100 mL/min) interconectada a un espectrómetro de masas Pfeiffer Quadstar (DSC-TGA-MS)
15 usando un capilar mantenido a 200°C. La temperatura de DSC-TGA se calibra usando un estándar de indio y MS con vapor de agua. La detección MS se realizó mediante un multiplicador de electrones secundario. El polvo del compuesto se transfiere a un

recipiente de aluminio (TA Instruments parte número 900793.901). El termograma se adquirió a una velocidad lineal de calentamiento de 10°C por minuto.

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

La Figura 6 es un dibujo superpuesto de los perfiles térmicos (DSC-TGA) de la sal de monofumarato con la sal de dihidrato de hemifumarato y la sal de monohidrato de difumarato. La DSC de la sal de monofumarato muestra la fusión de la fase
10 cristalina a un comienzo de aproximadamente 129°C. La temperatura de fusión de la sal de monofumarato es única comparada con aquella de la sal de difumarato anhidra (inicio 113°C) y la sal de hemifumarato anhidra (inicio 137°C).

La DSC de la sal dihidratada de hemifumarato muestra un endotermo amplio concomitante con la evolución de agua por endotermos de fusión en los inicios de
15 113°C (secundario) y 137°C (principal). La fusión a 137°C es única para la sal de anhidrato de hemifumarato mientras que el endotermo de fusión secundario es concordante con la temperatura de fusión observada de la sal de anhidrato de difumarato.

Difractometría de polvo de rayos X (XRPD)

La difractometría de polvo de rayos X se realiza en un difractómetro Siemens-Bruker D5000, usando la geometría de tipo paraenfocado de Bragg-Brentano (teta-dos-teta). El compuesto de la invención, en forma de un polvo, se deposita en una oblea de silicio monocristal, cortada de acuerdo con la orientación cristalográfica (510). La radiación K-alfa de cobre (1,54056 angstroms), emitida desde un tubo anticátodo de cobre (45 kV/40 mA) se usa como la fuente de rayos x, con radiación K-beta de Cu filtrada usando un monocromador de haz reflejado. Se usa un contador de centelleo para la detección. Se usa una ranura de divergencia de 0,6 mm, una ranura anti-dispersión de 0,6 mm, una ranura del monocromador de 0,1 mm y una ranura del detector de 0,6 mm. El patrón de difracción se obtiene usando las siguientes
25 condiciones: exploración de al menos de 2,0 a 30,0 grados en ángulo 2-teta, tiempo de recuento por etapa 1,0 segundo, tamaño de etapa de 0,02 grados, en condiciones ambientales de presión, temperatura y humedad relativa, excepto cuando se indique. Las temperaturas anteriores se alcanzaron calentando la muestra a una velocidad lineal de 0,03 a 0,06°C/segundo.
30

Los espectros de 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 fue cristalino.

En base a los patrones de XRPD, la sal de anhidrato de difumarato cristalina (Figura 4) tiene un patrón XRPD único comparado con la sal de monohidrato de difumarato cristalina.

La Figura 5 es un patrón XRPD de la sal de monofumarato cristalina. Los datos muestran que la estructura cristalina de la sal de monofumarato es única comparada con las estructuras cristalinas de las sales de difumarato, monohidrato de difumarato, hemifumarato y dihidrato de hemifumarato.

La Figura 7 es un dibujo superpuesto de los patrones de XRPD de las sales de hemifumarato cristalino y dihidrato de hemifumarato cristalino. El patrón XRPD de la sal dihidratada de hemifumarato y la correspondiente sal de anhidrato de hemifumarato son totalmente únicos comparados con las sales de monohidrato de difumarato, anhidrato de difumarato y monofumarato.

Un experto en la técnica reconocerá que la posición de los picos puede verse ligeramente afectada por las diferencias en la altura de la muestra. La posición de los picos descritos en la presente memoria, por tanto, puede variar en más o menos (+/-) 0,15 grados 2-teta. Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y morfología del cristal.

La tabla 2 indica las posiciones características de los picos, el valor d de espaciamiento y las intensidades relativas para el patrón de difracción de polvo de rayos X para la sal monohidratada de difumarato.

Tabla 2: Posiciones características de los picos XRPD e intensidades relativas de la sal monohidratada de difumarato

Grados 2θ del ángulo medido +/- 0,15° 2θ	Valor de de espaciamiento calculado (Angstroms)	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

Grados 2θ del ángulo medido +/- 0,15° 2θ	Valor de de espaciamento calculado (Angstroms)	Intensidad Relativa (%)
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 en 5,31, 5,84, 7,00 y 8,67 (expresados en grados 2-teta +/-0,15 grados) son característicos de la sal monhidratada de difumarato.

La tabla 3 indica las posiciones características de los picos, el valor d de
5 espaciamento y las intensidades relativas para el patrón de difracción de polvo de rayos X para la sal de difumarato.

Tabla 3: Posiciones características de los picos XRPD e
intensidades relativas de la sal de difumarato

10

Grados 2θ del ángulo medido +/- 0,15° 2θ	Valor de de espaciamento calculado (Angstroms)	Intensidad Relativa (%)
5,21	16,94	17,6
5,67	15,57	38,3
7,06	12,51	24,3
11,34	7,79	36,0
11,70	7,56	26,6
13,24	6,68	9,0
14,17	6,25	7,7
17,01	5,21	67,1
17,46	5,08	35,6
17,80	4,98	26,6
18,54	4,78	100
20,87	4,25	52,3
21,36	4,16	51,4
22,75	3,90	59,9

Grados 2θ del ángulo medido +/- 0,15° 2θ	Valor de de espaciamento calculado (Angstroms)	Intensidad Relativa (%)
23,68	3,76	14,9
24,15	3,68	20,3
25,53	3,49	24,3

En particular, los picos en 5,21, 5,67, 7,06 y 11,34 (expresados en grados 2-teta +/-0,15 grados 2-teta) son característicos de la sal de difumarato.

La tabla 4 indica las posiciones características de los picos, el valor d de espaciamento, y las intensidades relativas para el patrón de difracción de polvo de rayos X para la sal de monofumarato.

Tabla 4: Posiciones características de los picos XRPD e intensidades relativas de la sal de monofumarato

Grados 2θ del ángulo medido +/- 0,15° 2θ	Valor de de espaciamento calculado (Angstroms)	Intensidad Relativa (%)
3,37	26,24	33,9
6,70	13,19	13,2
13,36	6,62	11,1
14,83	5,97	22,4
15,88	5,58	29,9
17,65	5,02	100
18,16	4,88	34,5
18,84	4,71	18,4
19,45	4,56	18,4
19,87	4,46	35,6
21,52	4,13	35,1
22,09	4,02	37,4
22,52	3,95	29,9
23,06	3,85	51,7
24,42	3,64	15,5
25,81	3,45	13,8

En particular, los picos en 3,37, 6,70, 13,36, 14,83, 15,88 y 17,65 (expresados en grados 2-teta +/-0,15 grados 2-teta) son característicos de la sal de monofumarato.

La tabla 5 indica las posiciones características de los picos, el valor d de espaciamento y las intensidades relativas para el patrón de difracción de polvo de rayos X para la sal de hemifumarato.

Tabla 5: Posiciones características de los picos XRPD e intensidades relativas de la sal de hemifumarato

Grados 2θ del ángulo medido +/- 0,15° 2θ	Valor de de espaciamento calculado (Angstroms)	Intensidad Relativa (%)
3,61	24,48	3,9
7,22	12,24	2,3
7,96	11,10	4,5
8,21	10,76	7,3
9,01	9,80	2,3
10,82	8,17	3,9
11,93	7,41	1,8
12,60	7,02	2,2
14,10	6,28	2,5
14,82	5,97	2,3
15,66	5,66	100
16,19	5,47	9,1
16,47	5,38	40,7

En particular, los picos en 3,61, 7,22, 7,96, 8,21, 9,01, 10,82 y 15,66 (expresados en grados 2-teta +/-0,15 grados 2-teta) son característicos de la sal de hemifumarato.

La tabla 6 indica las posiciones características de los picos, el valor d de espaciamento, y las intensidades relativas para el patrón de difracción de polvo de rayos X para la sal dihidratada de hemifumarato.

Tabla 6: Posiciones características de los picos XRPD e intensidades relativas de la sal dihidratada de hemifumarato

Grados 2θ del	Valor de de	Intensidad
---------------	-------------	------------

ángulo medido +/- 0,15° 2θ	espaciamiento calculado (Angstroms)	Relativa (%)
3,49	25,29	4,5
6,93	12,75	2,7
8,46	10,45	12,1
10,34	8,55	4,0
13,25	6,68	1,9
13,75	6,43	2,4
15,40	5,75	100,0
15,77	5,61	4,6
16,61	5,33	7,2
16,86	5,25	14,3
17,21	5,15	10,3
17,84	4,97	5,0
18,20	4,87	7,4
18,55	4,78	4,7
18,86	4,70	6,7
19,11	4,64	5,7
19,75	4,49	9,4
20,07	4,42	7,0

En particular, los picos en 3,49, 6,93, 8,46, 10,34, 13,25, 13,75 y 15,40 (expresados en grados 2-teta +/-0,15 grados 2-teta) son característicos de la sal dihidratada de hemifumarato.

5 Absorción Dinámica de Vapor

El perfil de absorción de agua del compuesto de fórmula II se determinó usando un Analizador de Absorción Dinámica de Vapor (DVS) de SMS Instruments, Modelo DVS-Advantage. La humedad relativa (RH) y peso se calibraron usando patrones. El polvo del compuesto relevante de la invención se carga y seca al 0% de HR durante 3 horas antes del comienzo del experimento. La HR se aumentó por etapas desde 0,1 a 94,4% en 11 etapas. El peso del espécimen se consideró constante en cada etapa cuando el cambio de masa porcentual era menor que 0,01% durante un intervalo de 5 minutos con un tiempo de equilibrado absoluto mínimo de 15 minutos y un tiempo de equilibrado máximo de 180 minutos.

La Figura 8 es el perfil de DVS de la sal monohidratada de difumarato y la correspondiente sal de difumarato, y los datos numéricos se muestran en la Tabla 7. El perfil muestra que la sal monohidratada de difumarato es estable entre 10% y 94% HR a 25°C.

5

Tabla 7: Datos DVS numéricos para la sal monohidratada de difumarato y la correspondiente sal de difumarato

Muestra (% HR)	Cambio en Masa (%) - Seco	
	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

10

La Figura 9 es el perfil de DVS de la sal dihidratada de hemifumarato y las correspondientes sales de hemifumarato, y los datos numéricos se muestran en la Tabla 8. El perfil muestra que la sal monohidratada de hemifumarato es estable entre 19% y 92% HR a 25°C.

15

Tabla 8: Datos DVS numéricos para el dihidrato de hemifumarato y la correspondiente sal de hemifumarato

Muestra (% HR)	Cambio en Masa (%) - Seco	
	Absorción	Desorción
0,6	0,00	0,00
10,1	0,25	0,56
19,4	3,53	6,71
29,0	3,87	6,85
37,8	6,50	6,89
47,7	6,89	6,97
56,4	7,01	7,10
65,7	7,13	7,21
75,3	7,32	7,33
84,8	7,68	7,66
92,0	8,31	8,25

5 Ensayo de estabilidad

1. Conservación a 60°C y HR ambiente durante dos semanas.

Se pesaron aproximadamente 400 mg de la sal monohidratada de difumarato en un vial de centelleo, y se dispuso en un horno a 60°C. Se ensayó el aspecto de la muestra, luego se diluyó con etanol hasta aproximadamente 1 mg/mL y se analizaron las sustancias relacionadas y el enantiómero óptico por HPLC.

Después de conservar a 60°C durante 14 días, la sal monohidratada de difumarato no mostró ningún cambio observable en la forma física por XRPD y DSC-TGA. El monohidrato de difumarato parece ser físicamente estable bajo estas condiciones de conservación. Con respecto a la estabilidad química, la sal monohidratada de difumarato parece ser estable en el estado sólido con un aumento mínimo en los niveles de impurezas y ningún cambio observable en su aspecto.

2. Conservación a 60°/80% HR y HR ambiente durante dos semanas.

Se pre-equilibra una cámara de desecación de vidrio durante una noche con una disolución KBr saturada hasta 79,3% HR dentro de un horno a 80°C. Se pesaron aproximadamente 400 mg del monohidrato de difumarato en un vial de centelleo y se dispuso en la cámara, que luego se selló para mantener el ambiente. Se ensayó el aspecto de las muestras, luego se diluyó con etanol hasta aproximadamente 1 mg/mL y se analizaron las sustancias relacionadas y el enantiómero óptico por HPLC.

Después de conservar a 60°/80% HR durante 14 días, la sal monohidratada de difumarato no mostró ningún cambio observable en la forma física por XRPD y DSC-TGA. La sal monohidratada de difumarato parece ser físicamente estable bajo estas condiciones de conservación. Con respecto a la estabilidad química, la sal
5 monohidratada de difumarato parece ser estable en el estado sólido con un aumento mínimo en los niveles de impurezas y ningún cambio observable en su aspecto.

3. Conservación a 80°C/80% HR durante 4 días

Se pre-equilibra una cámara de desecación de vidrio durante una noche con una disolución KBr saturada hasta 79,3% HR dentro de un horno a 80°C. Se pesaron
10 aproximadamente 100 mg de la sal monohidratada de difumarato en viales de centelleo respectivos y estos viales se dispusieron en la cámara, que luego se selló para mantener el ambiente. Se ensayó el aspecto de la muestra en el día 4, luego se diluyó con etanol hasta aproximadamente 1 mg/mL y se analizó por HPLC frente a una muestra control (tiempo 0).

15 Después de conservar a 80°C/80% HR durante 4 días, la sal monohidratada de difumarato fue estable en el estado sólido sin ningún cambio químico observable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
Monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida;
- 5 Difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida;
Monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida;
Hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-
- 10 tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida; y
Dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. Una composición farmacéutica preparada formulando un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
4. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende formular un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con uno o más
- 20 diluyentes farmacéuticamente aceptables.
5. El compuesto monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en una forma
- 25 cristalina.
7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Una composición farmacéutica preparada formulando el compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 con uno o más vehículos farmacéuticamente
- 30 aceptables.
9. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende formular el compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma cristalina.

11. El compuesto monofumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma cristalina.

12. El compuesto hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma cristalina.

13. El compuesto dihidrato de hemifumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma cristalina.

14. Un procedimiento para la elaboración del monohidrato de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende 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.

15. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en obesidad, diabetes, trastornos de insomnio, trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención, trastornos de memoria, trastornos de aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos moderados, depresión, ansiedad, disfunción sexual, mareos y cinetosis.

16. Un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en obesidad, diabetes, trastornos de insomnio, trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención, trastornos de memoria, trastornos de aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos moderados, depresión, ansiedad, disfunción sexual, mareos y cinetosis; comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

RESUMEN

La descripción se refiere a sales de fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, a sus composiciones farmacéuticas, procedimientos para elaborarlas y a sus métodos de uso.

5

10

15

20

25

30

35 WPCL0751/ID.206287

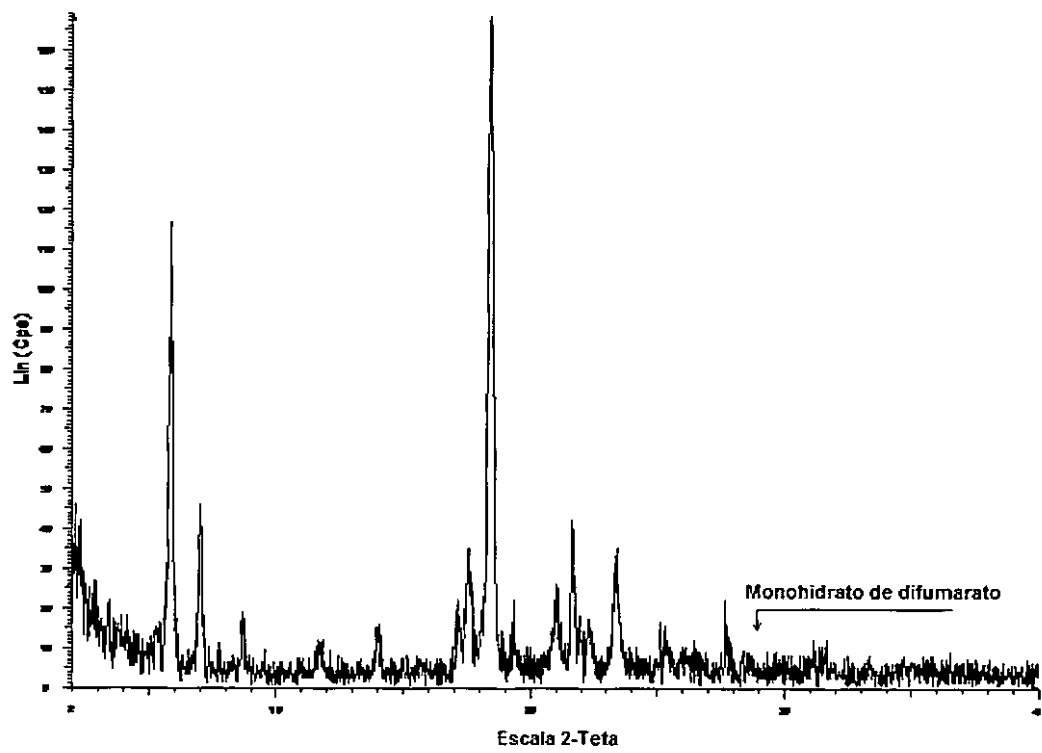


Figura 1

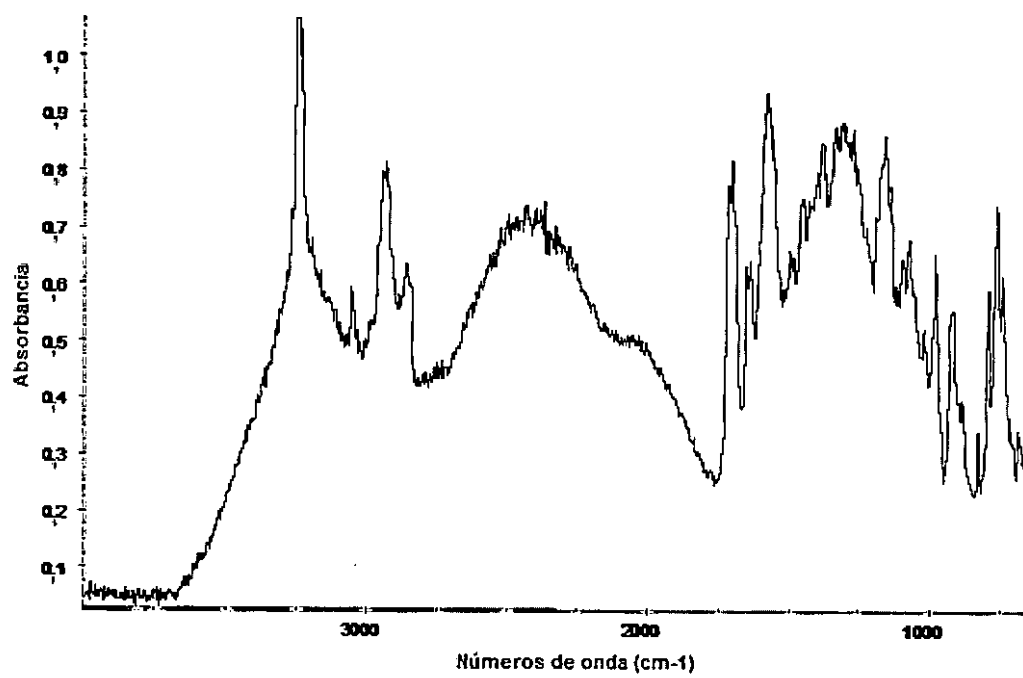


Figura 2

3/9

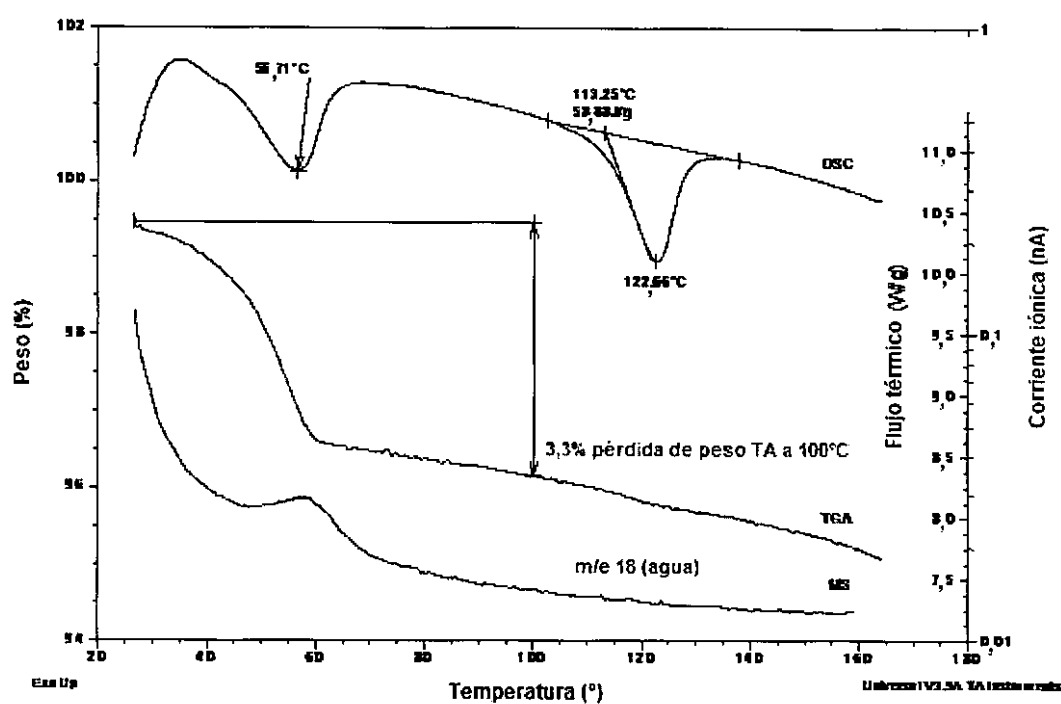


Figura 3

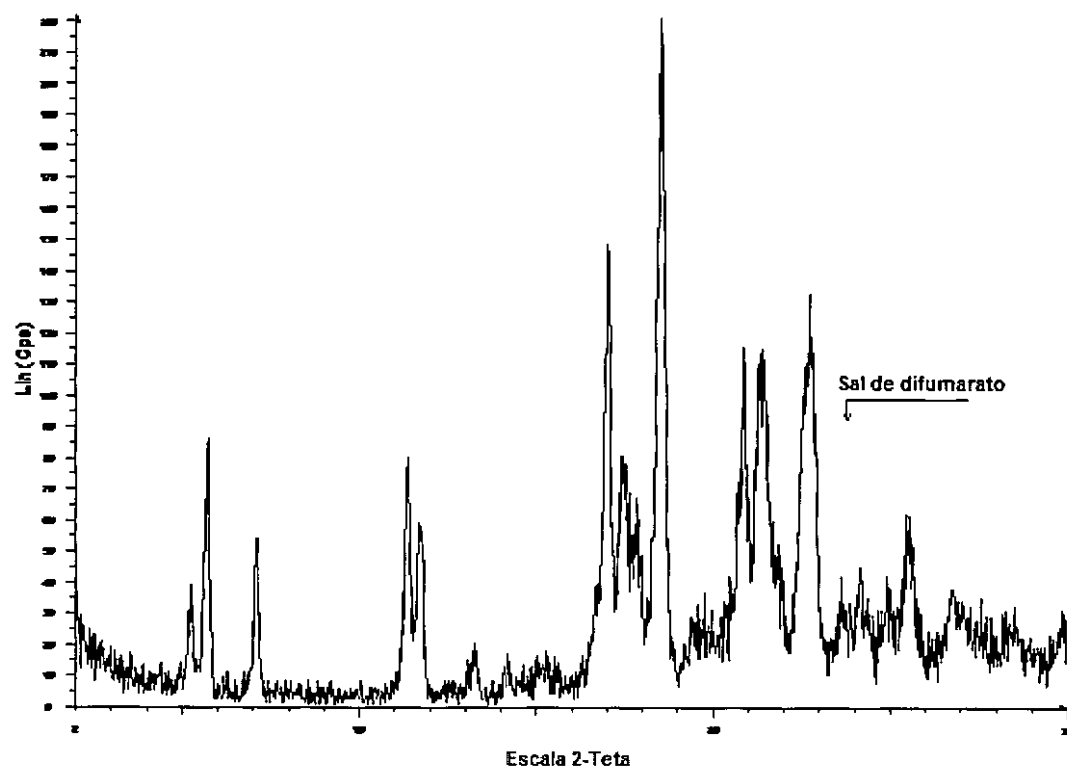


Figure 4

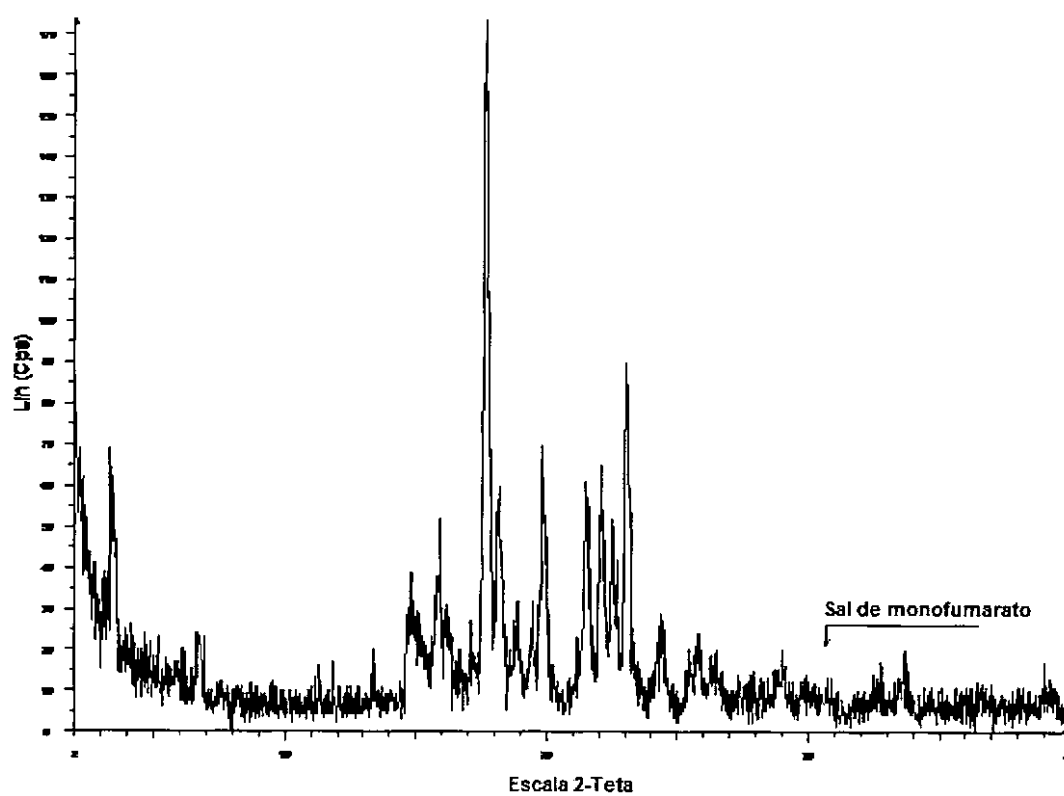


Figura 5

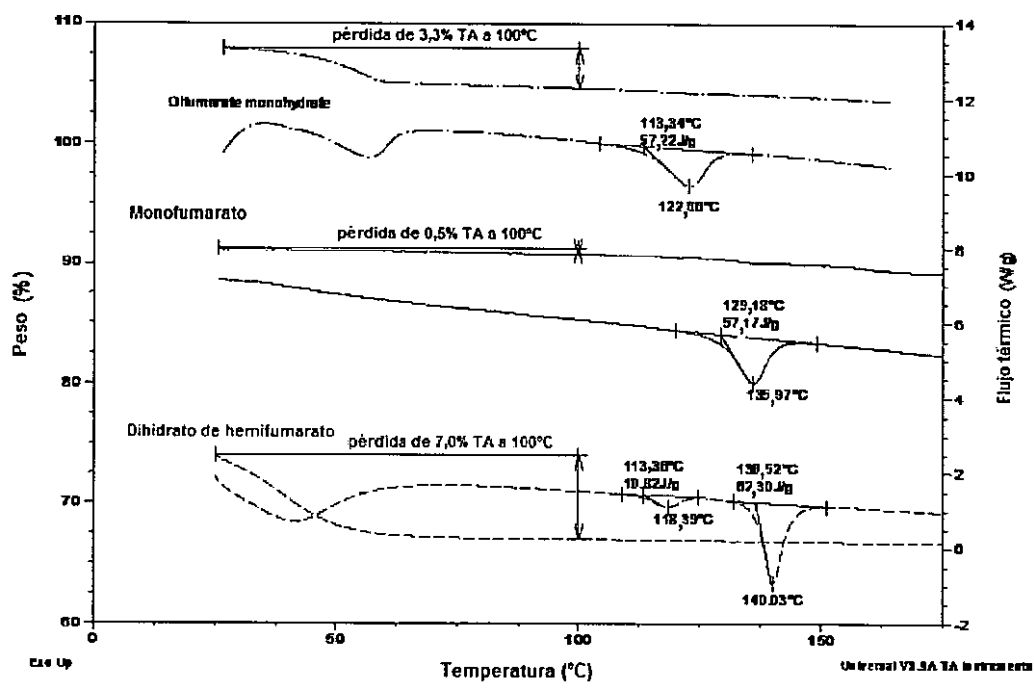


Figura 6

7/9

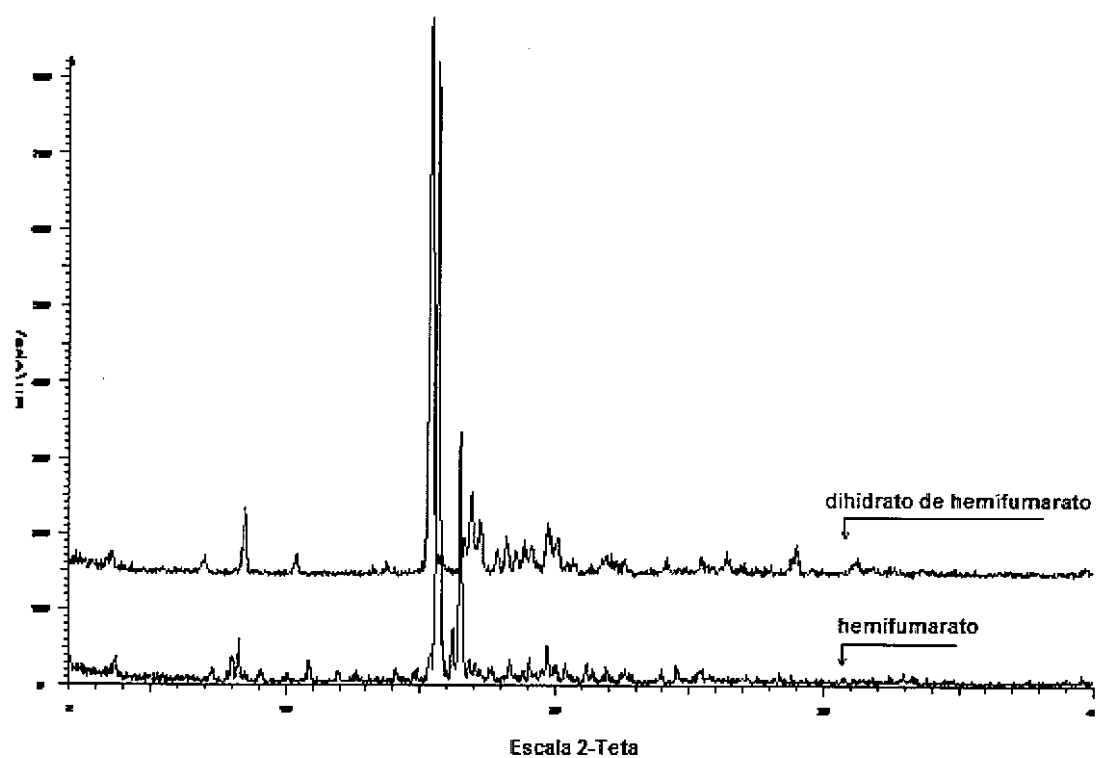


Figura 7

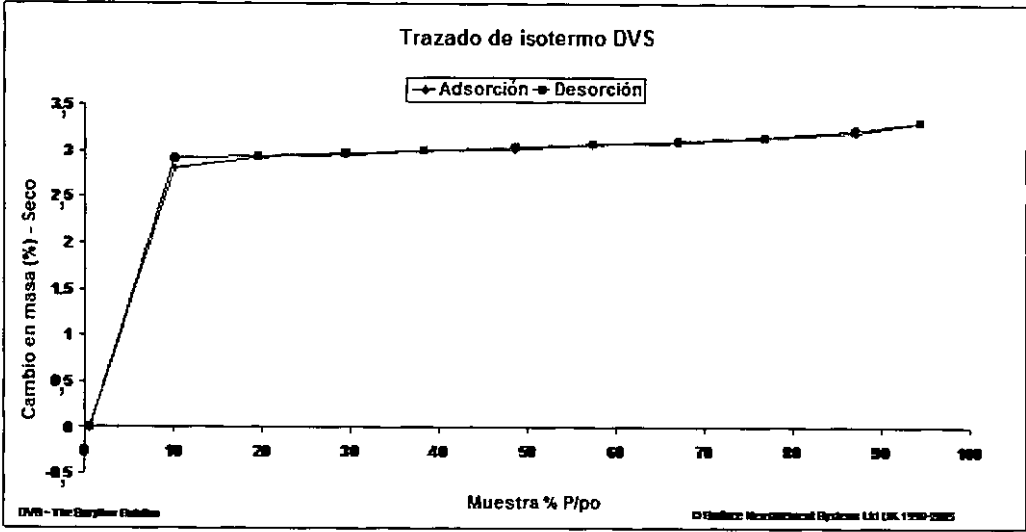


Figura 8

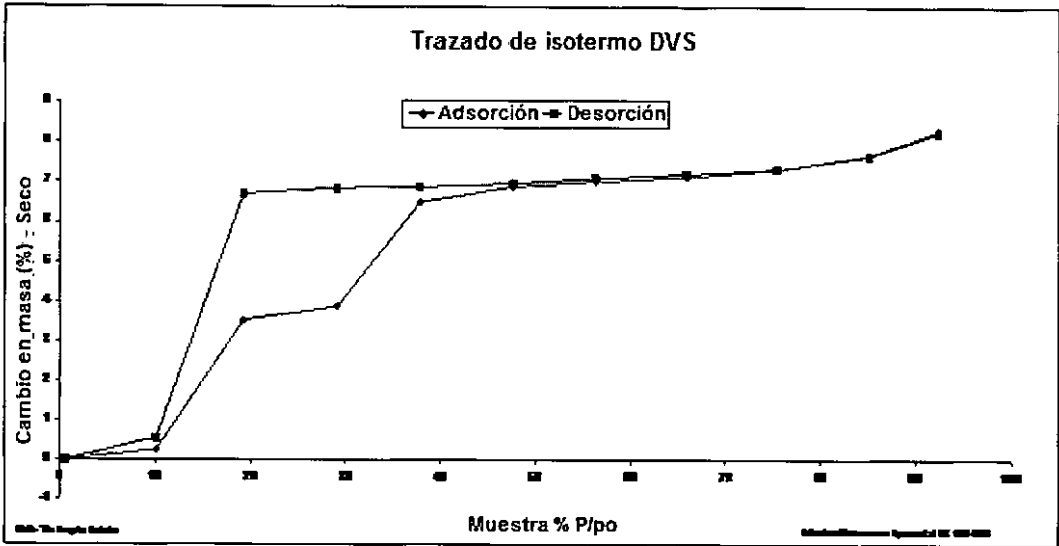


Figura 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/039731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 A61K31/4725 A61P3/10 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/105834 A1 (DIAZ MARTIN JUAN A [ES] ET AL) 10 May 2007 (2007-05-10) cited in the application examples 2-4 -----	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 2010

Date of mailing of the international search report

10/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/039731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007105834 A1	10-05-2007	AR 050250 A1	11-10-2006
		AU 2005250197 A1	15-12-2005
		BR PI0511581 A	02-01-2008
		CA 2565293 A1	15-12-2005
		CN 1956962 A	02-05-2007
		EA 200602176 A1	27-04-2007
		EC SP067020 A	29-12-2006
		EP 1753725 A1	21-02-2007
		FR 2870846 A1	02-12-2005
		WO 2005118547 A1	15-12-2005
		JP 2008500313 T	10-01-2008
		NI 200600279 A	22-01-2008
		NZ 551509 A	24-12-2009
		PA 8634501 A1	16-05-2006
		SV 2006002126 A	13-01-2006
		UY 28917 A1	30-12-2005
		ZA 200609820 A	25-06-2008

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BENDER, Kelly
sanofi-aventis U.S. Inc.
1041 Route 202-206
Mail Code: BWD-303A
Bridgewater, New Jersey 08807
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)
14 June 2011 (14.06.2011)

Applicant's or agent's file reference
US2009-071WO

International application No.
PCT/US2010/039731

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
24 June 2010 (24.06.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No. (908) 231-3800	
	Facsimile No. (908) 231-2626	
	E-mail address uspatent.e-filing@sanofi-aventis.com	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No. (908) 231-3800	
	Facsimile No. (908) 231-2626	
	E-mail address uspatent.e-filing@sanofi-aventis.com ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ben Ghachem Riadh
Facsimile No. +41 22 338 89 95	e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	C07D 401/012
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	SANOFI
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		61/220,683		26/06/2009		US
		0959110		17/12/2009		FR
					(72) Inventor(es)	BEVERLY C. LANGEVIN Y OTROS
					(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:					26/01/2012
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					
	Fecha de presentación de la solicitud:					24/06/2010
	No. de solicitud PCT/US2010/039731					
					(87)	Publicación internacional
					Fecha:	29/12/2010
					N° publicación:	WO 2010/151611 A1
(54) Título: NUEVAS SALES DE FUMARATO DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3						

Resumen:

La descripción se refiere a sales de fumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidrosoquinolina-7-sulfonamida, a sus composiciones farmacéuticas, procedimientos para elaboraras y a sus métodos de uso.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 122642
		Bogotá D.C., Diciembre 16 de 2011 - 18:38:37

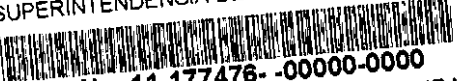
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470886	16/12/2011	36.506.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-177476-00000-0000
Fecha: 2011-12-23 10:52:52 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

COLO: 00751-841-034-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 122605
		Bogotá D.C., Diciembre 16 de 2011 - 18:38:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470886	16/12/2011	36.506.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. BENEFITARIO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
			\$162.000.00

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-177476- -00000-0000
Fecha: 2011-12-23 10:52:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

COLO: 00751-841-034-0.



No. 11-177476- -00000-0000

Fecha: 2011-12-23 10:52:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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