



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106380** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 00784	(72) Винахідник(и): Ланджевін Беверлі С. (US), Фарр Роберт Аллан (US), Шах Дінубхай Х. (US), Шерер Даніель (US)
(22) Дата подання заявки: 24.06.2010	(73) Власник(и): САНОФІ, 174 Avenue de France, F-75013 Paris, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.08.2014	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/220,683, 09 59110	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2007105834 (A1), 10.05.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.06.2009, 17.12.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, FR	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2012, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.08.2014, Бюл.№ 16	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/US2010/039731, 24.06.2010	

(54) ФУМАРАТНІ СОЛІ АНТАГОНІСТА ГІСТАМІНОВОГО РЕЦЕПТОРА H3

(57) Реферат:

Розкриття стосується фумаратних солей 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду, їх фармацевтичних композицій, способу їх одержання і їх застосування.

UA 106380 C2

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

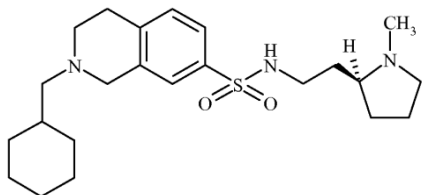
Даний винахід стосується нових форм фумаратної солі 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід і їх фармацевтичних композицій. Даний винахід також стосується способів одержання таких форм солі і

ПОПЕРЕДНЯ ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Гістамінові рецептори H3 знаходяться в центральній і периферичній нервових системах. Введення лігандів гістамінового рецептора H3 може впливати на рівні гістаміну або секрецію нейротрансмітерів в мозку і периферії, і, таким чином, може бути придатним при лікуванні деяких розладів, включаючи хворобу Альцгеймера і інші деменції, ожиріння, розлади центральної нервової системи, такі як безсоння і розлади сну, нарколепсію, хворобу Паркінсона, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, розлади пам'яті і навчальності, епілепсію, шизофренію, помірні когнітивні розлади, депресію, тривожність, серцево-судинні розлади і шлунково-кишкові розлади.

Для ілюстрації, ряд досліджень в літературі показав посилюючі когнітивні властивості антагоністів гістамінових рецепторів H3 в моделях гризунів (див., наприклад, Giovannini et al., Behav. Brain Res., 104, 147-155 (1999)). Ці звіти дозволяють передбачити, що антагоністи і/або зворотні агоністи можуть бути використані для лікування когнітивних порушень при неврологічних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера і пов'язані нейродегенеративні розлади. Хвороба Альцгеймера є найбільш частою причиною деменції у немолодих, і вона часто характеризується одним або декількома симптомами, такими як втрата пам'яті, сплутаність свідомості, дратівливість і агресивність, різкі перепади настрою, порушення мовлення, тривала втрата пам'яті, абстиненція хворого і втрата рухового контролю.

2-(Циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід, що має структуру Формули (I):



, (I)

є сильним антагоністом гістамінового рецептора H3 з властивостями зворотного агоніста. Одержання, фізичні властивості і корисні фармакологічні властивості 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід описані, наприклад, в WO 2005/118547 (також в US 2007/0105834). У WO 2005/118547 описаний 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у формі вільної основи, що являє собою в'язке масло, або у формі оксалатної солі, що має низьку кристалічність і термічну стабільність.

Хоч відомо, що одержання сольових форм може поліпшувати фізичні або фармацевтичні властивості фармацевтично активної сполуки, неможливо передбачити, які форми солі можуть мати переваги для конкретної мети, до фактичного одержання і характеристики форми солі. Зокрема, такі переваги без обмеження можуть включати фізичні форми солі, при яких забезпечується краща придатність для обробки, розчинність або стабільність при зберіганні, наприклад. Інші переваги також можуть включати біологічні властивості, такі як поліпшена біологічна доступність, знижені несприятливі реакції в шлунково-кишковому тракті (наприклад, подразнення шлунково-кишкового тракту, частковий розпад сполуки і т. д.) або краща можливість доставки лікарського засобу до призначеної цільової ділянки серед інших переваг.

Даний винахід отже стосується фумаратних солей 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід, що виявляють поліпшені властивості, які відрізняють фумаратні солі від основної форми 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід як такого, а також від інших сольових форм 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід, відомих з рівня техніки.

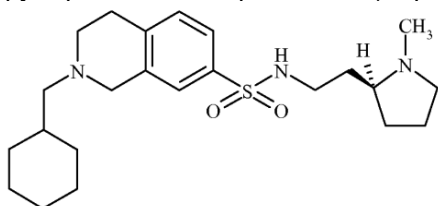
Крім того, профіль кристалічності і стабільності дифумаратної моногідратної солі 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід робить цю тверду форму особливо корисною як лікарський засіб.

КОРОТКИЙ ОПИС СУТІ ВІНАХОДУ

Відповідно, даний винахід стосується фумаратних солей 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-

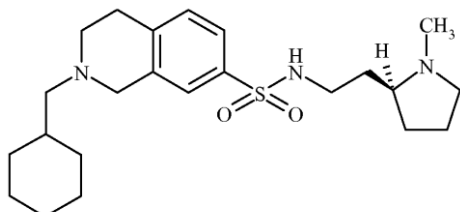
метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду. Даний винахід також стосується нових кристалічних форм фумаратних солей 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду.

- Одним аспектом даного винаходу є дифумаратна моногідратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду (названа "дифумаратна моногідратна сіль"), представлена Формулою (II):



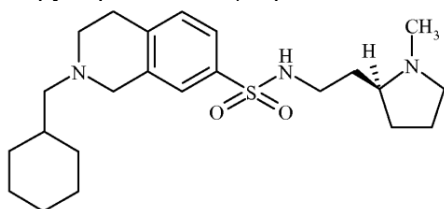
(II).

- Ще одним аспектом даного винаходу є дифумаратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду (названа "дифумаратна сіль"), представлена Формулою (III):



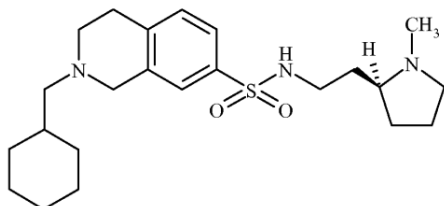
(III).

Ще одним аспектом даного винаходу є монофумаратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду (названа "монофумаратна сіль"), представлена Формулою (IV):



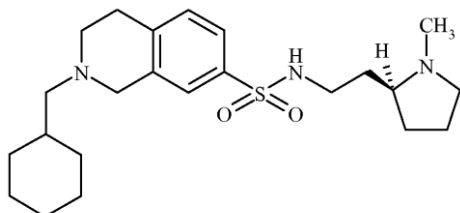
(IV).

Ще одним аспектом даного винаходу є геміфумаратна дигідратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду (названа "геміфумаратна дигідратна сіль"), представлена Формулою (V):



(V).

- Ще одним іншим аспектом даного винаходу є геміфумаратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду (названа "геміфумаратна сіль"), представлена Формулою (VI):



(VI).

- Ще одним аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить одну або декілька сполук даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій.

Ще одним іншим аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, одержана шляхом формулювання однієї або декількох сполук даного винаходу з одним або декількома

фармацевтично прийнятними носіями.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб одержання фармацевтичної композиції 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду, який включає формулювання однієї або декількох сполук даного винаходу з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами.

Ще одним іншим аспектом даного винаходу є спосіб лікування патології, при якому антагоніст гістамінового рецептора H3 забезпечує терапевтичну перевагу.

Даний винахід більш повно обговорюється за допомогою наступних фігур і докладного опису нижче.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На Фігурі 1 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічного 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату моногідрату даного винаходу.

На Фігурі 2 представлений спектр перетворення Фур'є в інфрачервоній області (FTIR) 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату моногідрату даного винаходу.

На Фігурі 3 представлена термограма диференціальної скануючої калориметрії - термічного гравіметричного аналізу і мас-спектрометрії (DSC-TGA-MS) 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату моногідрату даного винаходу.

На Фігурі 4 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічного 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату даного винаходу.

На Фігурі 5 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічного 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду монофумарату даного винаходу.

На Фігурі 6 представлене поєднання термограм DSC-TGA 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату моногідрату, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду монофумарату і 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарату дигідрату даного винаходу.

На Фігурі 7 представлене поєднання рентгенівських порошкових дифрактограм кристалічного 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарату і кристалічного 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарату дигідрату даного винаходу.

На Фігурі 8 представлений сорбційний профіль динамічної сорбції парів (DVS) води 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату і відповідного 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату моногідрату даного винаходу.

На Фігурі 9 представлений DVS-профіль гіроскопічності 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарату дигідрату і відповідного 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарату даного винаходу.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення і аббревіатури

Використовувані вище і по всьому опису даного винаходу наступні аббревіатури, якщо не вказане інше, потрібно розуміти як такі, що мають наступні значення:

DMF-N, N-диметилформамід,

ЕТОН - етанол,

г - грам,

ВЕРХ - вискоєфективна рідинна хроматографія,

мг - міліграм,

мл - мілілітр,

мкл - мікролітр,

MTBE - трет-бутилметиловий ефір,

ЯМР - ядерний магнітний резонанс,

RH - відносна вологість.

Використовувані вище і по всьому опису даного винаходу різні вирази повинні мати загальноприйняті значення в даній галузі техніки. Більш конкретно, наступні вирази, якщо не

вказане інше, потрібно, як правило, розуміти як такі, що мають наступні значення.

Термін "дифумаратна моногідратна сіль", як використовується в цьому документі, призначений для опису дифумаратної моногідратної солі 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду, яка може бути охарактеризована із застосуванням відмітних даних, як описано в цьому документі. Характерні дані можна знайти на Фігурах 1, 2, 3 і 8. Дифумаратна моногідратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду також синонімічно називається 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату гідрат і 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату моногідрат.

Термін "дифумаратна сіль", як використовується в цьому документі, призначений для опису дифумаратної солі 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду, яка може бути охарактеризована із застосуванням відмітних даних, як описано в цьому документі. Характерні дані можна знайти на Фігурах 4 і 8. Дифумаратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду також синонімічно називається 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарат, безводний 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату ангідрид і дифумарату ангідрид.

Термін "монофумаратна сіль", як використовується в цьому документі, призначений для опису монофумаратної солі 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду, яка може бути охарактеризована із застосуванням відмітних даних, як описано в цьому документі. Характерні дані можна знайти на Фігурах 5 і 6. Монофумаратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду також синонімічно називається 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду монофумарат.

Термін "геміфумаратна сіль", як використовується в цьому документі, призначений для опису геміфумаратної солі 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду, яка може бути охарактеризована із застосуванням відмітних даних, як описано в цьому документі. Характерні дані можна знайти на Фігурах 6, 7 і 9. Геміфумаратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду також синонімічно називається 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарату дигідрат, безводний 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарат і геміфумаратна ангідридна сіль.

Термін "геміфумаратна дигідратна сіль", як використовується в цьому документі, призначений для опису геміфумаратної дигідратної солі 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду, яка може бути охарактеризована із застосуванням відмітних даних, як описано в цьому документі. Характерні дані можна знайти на Фігурах 6, 7 і 9. Геміфумаратна дигідратна сіль 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду також синонімічно називається 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарату дигідрат.

Термін "сполуки даного винаходу", як використовується в цьому документі, призначений для опису 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату моногідрату, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду дифумарату, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду монофумарату, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарату і 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду геміфумарату дигідрату.

Термін "лікування" або "терапія" означає полегшення або часткове полегшення симптомів, усунення причинності симптомів, або тимчасово, або на постійній основі, або уповільнення вияву симптомів названого порушення або стану. Сполуки і композиції даного винаходу застосовні в лікуванні патології, при якому антагоніст гістамінового рецептора H3 забезпечує терапевтичну корисність. Наприклад, лікування хвороби Альцгеймера може включати оборотне

прогресування захворювання, поліпшення пам'яті і/або когнітивності і уповільнення втрати пам'яті і/або когнітивності.

Термін "пацієнт" включає і людину, і інших ссавців.

Термін "фармацевтично ефективна кількість" призначений для опису кількості сполуки, композиції, лікарського засобу або іншого активного інгредієнта, ефективною при одержанні бажаного терапевтичного ефекту.

Даний винахід стосується способу одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату формули (II), причому вказаний спосіб включає етапи, на яких приводять в контакт при підвищеній температурі або при температурі навколишнього середовища 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід, розчинений у придатному розчиннику або в суміші розчинників, з фумаровою кислотою, необов'язково розчиненою в розчиннику або в суміші розчинників, і виділяють осаджену тверду речовину, наприклад, шляхом фільтрації або видалення розчинника. У одному варіанті здійснення приблизно два молі фумарової кислоти реагують з молем 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід. У іншому варіанті здійснення більше двох молів фумарової кислоти реагують з молем 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід.

Придатні розчинники для розчинення 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід для утворення солі включають спирти, наприклад метанол, етанол, 1- або 2-пропанол, ізомерні спирти бутанолу, ізомерні спирти пентанолу і ізомерні спирти гексанолу, такі як 2-метил-4-пентанол; кетони, такі як ацетон; ефіри, наприклад тетрагідрофуран і діоксан; складні ефіри оцтової кислоти, наприклад етилацетат; органічні кислоти, наприклад оцтова кислота; аміді, наприклад N-метилпіролідінон, і нітрили, наприклад ацетонітрил; і їх суміші, включаючи суміші, що містять воду.

Також представлений спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату, який включає приведення в контакт 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату з водою.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату, який включає вплив на 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат відносної вологості вище приблизно 10 % при температурі навколишнього середовища, де температура навколишнього середовища знаходиться в діапазоні від 20 до 25 °C.

Особливим аспектом даного винаходу є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат в кристалічній формі. Кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату, яка охарактеризована в даному описі, називається Формою I 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату. У одному аспекті даного винаходу кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату характеризується дифракційною рентгенограмою, що містить піки при приблизно 5,31, 5,84, 7,00 і 8,67 градусах 2-тета.

Іншим особливим аспектом даного винаходу є спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату в кристалічній формі.

Для одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату в кристалічній формі 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід розчиняють у придатному розчиннику або в суміші розчинників, що включають без обмеження метанол, етанол, ізопропанол, ацетонітрил, ацетону і воду, з фумаровою кислотою, необов'язково розчиненою в розчиннику або в суміші розчинників, і виділяють осаджену тверду речовину, наприклад, шляхом фільтрації або видалення розчинника вакуумним сушінням. У одному варіанті здійснення 1 моль фумарової кислоти реагує з молем 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід. У іншому варіанті здійснення два молі фумарової кислоти реагують з молем 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід.

Для кращого контролю кристалізації можна забезпечити етап ініціювання кристалізації, що

виконується шляхом затравки реакційного середовища невеликою кількістю 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату, раніше одержаного в кристалічній формі, наприклад, як описано вище. Для такої затравки можна застосовувати, наприклад, масове процентне співвідношення 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату від 0,05 до 5 % відносно загальної кількості 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід в основній формі, що підлягає реагуванню. Наприклад, може бути використано приблизно 0,1 % мас. 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату відносно загальної кількості 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід в основній формі, що підлягає реагуванню.

Іншим аспектом даного винаходу є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат. Дана дифумаратна сіль особливо застосовна для одержання дифумаратної моногідратної солі.

Особливим аспектом даного винаходу є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат в кристалічній формі. Кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату, розкрита в даному описі, називається Формою I 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату. У одному аспекті даного винаходу кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату характеризується дифракційною рентгенограмою, що включає піки при приблизно 5,21, 5,67, 7,06 і 11,34 градусах 2-тета.

Даний винахід також стосується способу одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату, який включає дегідратацію 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату.

У одному аспекті даного винаходу спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату включає вплив на 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату низької відносної вологості, наприклад вологості нижче приблизно 10 %, протягом двох або більше годин при температурі навколишнього середовища, де температура навколишнього середовища знаходиться в діапазоні від 20 до 25 °C.

У іншому аспекті даного винаходу спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату включає нагрівання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату до температури вище приблизно 75 °C.

У іншому аспекті даного винаходу спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату включає нагрівання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату до температури вище кімнатної, наприклад вище приблизно 40 °C, при низькій відносній вологості, наприклад вологості нижче приблизно 10 %.

Іншим аспектом даного винаходу є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарат. Особливим аспектом даного винаходу є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарат в кристалічній формі. Кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарату, розкрита в даному описі, називається Формою I 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарату. У одному аспекті даного винаходу кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарату характеризується дифракційною рентгенограмою, що включає піки при приблизно 3,37, 6,70, 13,36, 14,83, 15,88 і 17,65 градусах 2-тета.

Даний винахід також представляє спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарату, який включає приведення в контакт при підвищеній температурі або при температурі навколишнього

середовища 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід, розчиненого у придатному розчиннику або в суміші розчинників, з одним еквівалентом фумарової кислоти, необов'язково розчиненої в розчиннику або в суміші розчинників, і виділення осажденного твердого дифумарату моногідрату, наприклад, шляхом фільтрації або осаження розчинника. Монофумаратну сіль можна одержати після послідовної кристалізації маточного розчину.

Придатні розчинники для розчинення 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід для здійснення утворення монофумаратної солі містять спирти, наприклад метанол, етанол, 1- або 2-пропанол, ізомерні спирти бутанолу, ізомерні спирти пентанолу і ізомерні спирти гексанолу, такі як 2-метил-4-пентанол; кетони, такі як ацетон; ефіри, наприклад тетрагідрофуран і діоксан; складні ефіри оцтової кислоти, наприклад етилацетат; органічні кислоти, наприклад оцтова кислота; аміді, наприклад N-метилпіролідинон, і нірили наприклад ацетонірил; і їх суміші, включаючи суміші, що містять воду.

Іншим аспектом даного винаходу є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарат. Конкретним аспектом даного винаходу є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарат в кристалічній формі. Кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату, розкрита в даному описі, називається Формою I 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату. У одному аспекті даного винаходу кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату характеризується дифракційною рентгенограмою, що включає піки при приблизно 3,61, 7,22, 7,96, 8,21, 9,01, 10,82 і 15,66 градусах 2-тета.

Даний винахід також надає спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату, який включає етапи, на яких приводять в контакт при підвищеній температурі або при температурі навколишнього середовища 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід, розчинений у придатному розчиннику або в суміші розчинників, з фумаровою кислотою, необов'язково розчиненою в розчиннику або в суміші розчинників, і виділяють осажену тверду речовину, наприклад, шляхом фільтрації або видалення розчинника і сушінням. Геміфумаратну сіль можна одержати після послідовної кристалізації маточного розчину.

Придатні розчинники для розчинення 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід для утворення геміфумаратної солі містять спирти, наприклад метанол, етанол, 1- або 2-пропанол, ізомерні спирти бутанолу, ізомерні спирти пентанолу і ізомерні спирти гексанолу, такі як 2-метил-4-пентанол; кетони, такі як ацетон; ефіри, наприклад тетрагідрофуран і діоксан; складні ефіри оцтової кислоти, наприклад етилацетат; органічні кислоти, наприклад оцтова кислота; аміді, наприклад N-метилпіролідинон, і нітрили, наприклад ацетонірил; і їх суміші, включаючи суміші, що містять воду.

Даний винахід також надає спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату, який включає дегідратацію 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрату.

У одному аспекті даного винаходу спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату включає вплив на 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрат низької відносної вологості, наприклад вологості нижче приблизно 10 %, протягом двох або більше годин.

У іншому аспекті даного винаходу спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату включає нагрівання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрату вище температури навколишнього середовища, де температура навколишнього середовища знаходиться в діапазоні від приблизно 20 до приблизно 25 °C.

У іншому аспекті даного винаходу спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату включає нагрівання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрату вище кімнатної температури, наприклад вище приблизно 40 °С, при низькій відносній вологості, наприклад при вологості нижче приблизно 19 %.

Іншим аспектом даного винаходу є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрат. Конкретним аспектом даного винаходу є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрат в кристалічній формі. Кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрату, розкрита в даному описі, називається Формою І 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрату. У одному аспекті даного винаходу кристалічна форма 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрату характеризується дифракційною рентгенограмою, що включає піки при приблизно 3,49, 6,93, 8,46, 10,34, 13,25, 13,75 і 15,40 градусів 2-тета.

Даний винахід також надає спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрату, який включає приведення в контакт 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату з водою.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрату, який включає вплив на 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарат відносної вологості вище приблизно 20 % при температурі навколишнього середовища, де температура навколишнього середовища знаходиться в діапазоні від 20 до 25 °С.

Даний винахід надає фармацевтичні композиції, що містять 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у дифумарату моногідрат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм. У одному аспекті даного винаходу фармацевтична композиція містить кристалічний 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у дифумарату моногідрат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у дифумарат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм. У одному аспекті даного винаходу фармацевтична композиція містить кристалічний 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у дифумарат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Даний винахід також надає фармацевтичні композиції, що містять 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у монофумарат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм. У одному аспекті даного винаходу фармацевтична композиція містить кристалічний 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у монофумарат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Даний винахід також представляє фармацевтичні композиції, що містять 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм. У одному аспекті даного винаходу фармацевтична композиція містить кристалічний 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Даний винахід також надає фармацевтичні композиції, що містять 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм. У одному аспекті даного винаходу фармацевтична композиція містить кристалічний 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату дигідрат в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Іншим аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, одержана шляхом формулювання дифумаратної моногідратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями.

Іншим аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, одержана шляхом формулювання дифумаратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними

носіями.

Іншим аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, одержана шляхом формулювання монофумаратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями.

5 Іншим аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, одержана шляхом формулювання геміфумаратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями.

10 Іншим аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, одержана шляхом формулювання геміфумаратної дигідратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями.

Даний винахід також надає спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає формулювання дифумаратної моногідратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами.

15 Даний винахід також надає спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає формулювання дифумаратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами.

Даний винахід також надає спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає формулювання монофумаратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами.

20 Даний винахід також надає спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає формулювання геміфумаратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами.

Даний винахід також надає спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає формулювання геміфумаратної дигідратної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами.

25 Сполуки даного винаходу можна вводити в фармацевтично прийнятних лікарських формах пацієнту-людині і іншим ссавцям шляхом місцевого або системного введення, включаючи пероральне, інгаляційне, ректальне, назальне, букальне, сублінгвальне, вагінальне, через товстий кишечник, парентеральне (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньодермальне, інтратекальне і епідуральне), інтрацистернальне і інтраперитонеальне введення. Потрібно розуміти, що конкретний шлях введення може змінюватися залежно, наприклад, від фізіологічного стану реципієнта.

Термін "фармацевтично прийнятні лікарські форми" стосується лікарських форм сполук даного винаходу і включає, наприклад, таблетки, драже, порошки, еліксири, сиропи, рідкі препарати, включаючи суспензії, аерозолі, таблетки для інгаляцій, коржички, емульсії, розчини, гранули, капсули і супозиторії, а також рідкі препарати для ін'єкцій, включаючи ліпосомальні препарати. Методи і складки, як правило, можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, останнє видання.

30 Конкретний аспект даного винаходу стосується сполук даного винаходу, що підлягають введенню у формі фармацевтичної композиції.

45 Фармацевтично прийнятні носії включають щонайменше один компонент, вибраний з групи, що містить фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, покриття, допоміжні засоби, наповнювачі або середовища, такі як консервуючі засоби, наповнювачі, засоби для поліпшення розпаду, змочувальні засоби, емульгуючі засоби, стабілізуючі засоби, суспендуєчі засоби, ізотонічні засоби, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизуючі засоби, барвники, антибактеріальні засоби, протигрибкові засоби, інші терапевтичні засоби, мастильні засоби, засоби уповільнення або забезпечення адсорбції і диспергуючі засоби, залежно від природи способу введення і лікарських форм.

50 Типові суспендуєчі засоби включають етоксировані ізостеарилові спирти, поліоксєтиленсорбіт і сорбітанові складні ефіри, мікрокристалічну целюлозу, алюмінію метагідроксид, бентоніт, агар-агар і трагакант або суміші цих речовин.

Типові антибактеріальні і протигрибкові засоби для попередження дії мікроорганізмів включають парабени, хлоробутанол, фенол, сорбінову кислоту і т. п.

Типові ізотонічні засоби включають цукри, хлорид натрію і т. п.

55 Типові засоби уповільнення абсорбції для пролонгації абсорбції включають алюмінію моностеарат і желатин.

Типові засоби забезпечення адсорбції для посилення абсорбції включають диметилсульфоксид і споріднені аналоги.

60 Типові розріджувачі, розчинники, середовища, солюбілізуючі засоби, стабілізуючі засоби, емульгатори і стабілізатори емульсії включають воду, хлороформ, сахарозу, етанол,

ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, тетрагідрофурфуриловий спирт, бензилбензоат, поліюлі, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, гліцерин, поліетиленгліколі, диметилформамід, Tween® 60, Span® 60, цетостеариловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилу моностеарат і натрію лаурилсульфат, складні ефіри жирної кислоти і сорбітану, рослинні олії (такі як бавовняна олія, арахісова олія, оливкова олія, касторова олія і кунжутна олія) і ін'єктовані органічні складні ефіри, такі як етилолеат і т. п., або придатні суміші цих речовин.

Типові наповнювачі включають лактозу, молочний цукор, цитрат натрію, карбонат кальцію і дикальцію фосфат.

Типові дезінтегруючі засоби включають крохмаль, альгінові кислоти і певні комплексні силікати.

Типові мастильні агенти включають стеарат магнію, натрію лаурилсульфат, тальк, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для перорального введення, можуть бути надані у вигляді дискретних одиниць, таких як тверда лікарська форма, така як капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить визначену кількість активного інгредієнта, або у вигляді порошку або гранул; у вигляді рідкої лікарської форми, такої як розчин або суспензія у водній рідині або в неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії масло-у-воді або емульсії вода-в-маслі. Активний інгредієнт також може бути наданий у вигляді болюсу, електуарію або пасти.

Термін "тверда лікарська форма" означає лікарську форму сполуки даного винаходу в твердій формі, наприклад капсули, таблетки, пілюлі, порошки, драже або гранули. У таких твердих лікарських формах сполука даного винаходу змішується щонайменше з одним інертним традиційним наповнювачем (або носієм), таким як натрію цитрат або дикальцію фосфат, або (а) наповнювачами або засобами для розширення, такими як, наприклад, крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, (b) зв'язуючими, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і камедь, (c) зволожувачами, такими як, наприклад, гліцерин, (d) засобами для поліпшення розпаду, такими як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, певні комплексні силікати і карбонат натрію, (e) уповільнювачами розчинення, такими як, наприклад, парафін, (f) прискорювачами абсорбції, такими як, наприклад, сполуки четвертинного амонію, (g) змочувальними засобами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцерину моностеарат, (h) адсорбентами, такими як, наприклад, каолін і бентоніт, (i) мастильними агентами, такими як, наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, натрію лаурилсульфат, (j) замунюючими засобами, (k) буферними засобами і засобами, які вивільняють сполуку даного винаходу в певній частині кишечника із затримкою.

Таблетка може бути одержана шляхом пресування або формування, необов'язково з одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути одержані пресуванням у придатній установці активного інгредієнта в вільнотекучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі зв'язуючим, мастильною речовиною, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активним або диспергуючим засобом. Можуть бути використані наповнювачі, такі як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальцію фосфат, і засоби для поліпшення розпаду, такі як крохмаль, альгінові кислоти і певні комплексні силікати, об'єднані з мастильними речовинами, такими як стеарат магнію, натрію лаурилсульфат і тальк. Суміш порошкоподібних сполук, зволжених інертним рідким розріджувачем, може бути сформована у придатному пристрої з одержанням сформованих таблеток. Таблетки можуть бути необов'язково покритими або з борозенками і можуть бути сформульовані так, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення їх активного інгредієнта.

Тверді композиції можна також застосовувати як наповнювачі в м'яких і твердих заповнених желатинових капсулах з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою і т. п.

При необхідності і для більш ефективного розподілу сполука може бути мікроінкапсульованою або закріпленою в системах доставки уповільненого вивільнення або цільової доставки, таких як біологічно сумісні, біологічно розкладані полімерні матриці (наприклад, полі(d, l-лактид-когліколід)), ліпосоми і мікросфери, і підшкірно або внутрішньом'язово введеною за допомогою техніки, званої підшкірне або внутрішньом'язове депо, для забезпечення безперервного повільного вивільнення сполуки за 2-тижневий період або довше. Сполука може бути стерилізованою, наприклад, шляхом фільтрації через фільтр, що затримує бактерії, або шляхом включення стерилізуючих засобів у формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені в стерильній воді, або в деякій кількості іншого стерильного ін'єктованого середовища безпосередньо перед застосуванням.

Термін "рідка лікарська форма" означає дозу активної сполуки, що підлягає введенню пацієнту в рідкій формі, наприклад фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Додатково до активної сполуки рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, звичайно використовувані в даному рівні техніки, такі як розчинники, солубілізуючі засоби і емульгатори.

Коли використовуються водні суспензії, вони можуть містити емульгуючі засоби або засоби, які сприяють утворенню суспензії.

Фармацевтичні композиції, придатні для місцевого введення, означають склади, які знаходяться у формі, придатній для місцевого введення пацієнту. Склад може бути представлений у вигляді мазі, що наноситься місцево, бальзамів, порошоків, аерозолів і засобів, застосовуваних при інгаляціях, гелів (на основі води або спирту), кремів, звичайно відомих в даному рівні техніки, або включеним в матричну основу для нанесення в пластирі, який дозволяв би контрольоване вивільнення сполуки через трансдермальний бар'єр. При формулюванні у вигляді мазі активні інгредієнти можуть бути застосовані або на парафіновій, або на змішуваній з водою мазевій основі. Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути складені у вигляді крему з кремовою основою масло-у-воді. Склади, придатні для місцевого введення в око, включають очні краплі, де активний інгредієнт розчинений або суспендований у придатному носії, особливо у водному розчиннику для активного інгредієнта. Склади, придатні для місцевого введення в рот, включають коржики, що містять активний інгредієнт у смаковій основі, звичайно в сахарозі і аравійській камеді або трагаканті; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або сахароза і аравійська камедь; і обполіскувачі для рота, що містять активний інгредієнт у придатному рідкому носії.

Масляна фаза емульсії фармацевтичної композиції може складатися з відомих інгредієнтів відомим чином. У той час як фаза може містити тільки емульгатор (в інших випадках відомий як емульгуюча речовина), вона бажано містить суміш щонайменше одного емульгатора з жиром або маслом, або з жиром і маслом. У конкретному варіанті здійснення гідрофільний емульгатор включений разом з ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. Разом, емульгатор(и) з або без стабілізатора(ів) складають емульгуючий віск, а разом з маслом і жиром складають емульгуючу основу мазі, що утворює масляну дисперсійну фазу кремових складів.

При необхідності водна фаза кремової основи може включати, наприклад, щонайменше 30 % мас./мас. багатоатомного спирту, тобто спирту з двома або більше гідроксильними групами, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (включаючи ПЕГ 400), і їх суміші. Місцеві склади бажано можуть включати сполуку, яка посилює абсорбцію або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені області.

Вибір придатних масел або жирів для композиції оснований на досягненні бажаних властивостей. Таким чином, крем, зокрема, повинен бути нежирним продуктом, що не залишає плям і змивається, з придатною консистенцією, щоб уникнути витікання з туб або інших контейнерів. Можуть бути застосовані з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, моно- або двоосновні алкільні складні ефіри, такі як дізопропілміристат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш складних ефірів з розгалуженим ланцюгом, відомих як Crodamol CAP. Вони можуть використовуватися окремо або в комбінації залежно від необхідних властивостей. Альтернативно, можуть використовуватися ліпіди з високою точкою плавлення, такі як білий м'який парафін і/або рідкий парафін або інші мінеральні масла.

Фармацевтичні композиції, придатні для ректального або вагінального введення, означають склади, які знаходяться у формі, яка придатна для ректального або вагінального введення пацієнту і містить щонайменше одну сполуку даного винаходу. Супозиторії є особливою формою для таких складів, які можна одержати шляхом змішування сполуки даного винаходу з придатними не подразнюючими наповнювачами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при навколишній температурі і рідкими при температурі тіла, тому плавляться в прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняють активний компонент.

Фармацевтичні композиції, що вводяться ін'єкцією, можуть вводитися через м'язову, внутрішньовенну, інтраперитонеальну і/або підшкірну ін'єкцію. Композиції даного винаходу можуть бути сформульовані в рідких розчинах, зокрема в фізіологічно сумісних буферах, таких як розчин Хенкса або розчин Рінгера. До того ж композиції можуть бути сформульовані в твердій формі і повторно розчинені або суспендовані безпосередньо перед застосуванням. Ліофілізовані форми також включені. Склади є стерильними і включають емульсії, суспензії, водні і неводні розчини для ін'єкцій, які можуть містити суспендуєчі засоби, загусники і антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні фактори і розчини, які роблять склад

ізотонічним і мають придатний відрегульований рН з кров'ю передбачуваного реципієнта.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для назального або інгаляційного введення, знаходяться у формі, придатній для назального або інгаляційного введення пацієнту. Композиція може містити носій в формі порошку, що має розмір частинок, наприклад, в діапазоні від 1 до 500 мікрон (включаючи частинки, розміром в діапазоні від 20 до 500 мікрон з кроком 5 мікрон, наприклад 30 мікрон, 35 мікрон і т.д.). Придатні композиції, де носієм є рідина, для введення у вигляді, наприклад, назального аерозолі або у вигляді назальних крапель, включають водні або масляні розчини активного інгредієнта. Композиції, придатні для аерозольного введення, можуть бути одержані згідно із загальноприйнятими способами і можуть бути доставлені з іншими терапевтичними засобами. Інгаляційний терапевтичний засіб легко вводиться за допомогою інгаляторів відміряних доз або будь-якого придатного інгалятора для сухого порошку.

Точні рівні дозування активного(их) інгредієнта(ів) в композиціях даного винаходу можуть змінюватися для одержання кількості активного(их) інгредієнта(ів), який(і) ефективний(і) для одержання бажаної терапевтичної відповіді для конкретної композиції і способу введення для пацієнта. Вибрані рівні дозування для якого-небудь конкретного пацієнта, отже, залежать від ряду факторів, включаючи бажаний терапевтичний ефект, шлях введення, бажану тривалість лікування, етіологію і тяжкість захворювання, стан пацієнта, вагу, стать, харчування і вік, тип і силу кожного активного інгредієнта, швидкості абсорбції, метаболізму і/або екскреції і інші фактори.

Загальна добова доза сполуки даного винаходу, що вводиться пацієнту однією або розділеними дозами, може бути в кількостях, наприклад, від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг ваги тіла на добу і, зокрема, від 0,01 до 10 мг/кг/день. Наприклад, для дорослих дози звичайно складають від приблизно 0,01 до приблизно 100, зокрема, від приблизно 0,01 до приблизно 10 мг/кг ваги тіла на добу шляхом інгаляції, від приблизно 0,01 до приблизно 100, зокрема, від приблизно 0,1 до 70, більш конкретно від 0,5 до 10 мг/кг ваги тіла на добу шляхом перорального введення і від приблизно 0,01 до приблизно 50, зокрема, від 0,01 до 10 мг/кг ваги тіла на добу шляхом внутрішньовенного введення. Процентне співвідношення активного інгредієнта в композиції може змінюватися, хоч воно повинно складати пропорцію для одержання придатного дозування. Композиції одиничного дозування можуть містити такі кількості їх часткових одиниць, які можна використовувати для складання добової дози. Очевидно, декілька стандартних лікарських форм можна вводити приблизно в один і той же час. Дозування можна вводити так часто, як необхідно для одержання бажаного терапевтичного ефекту. Деякі пацієнти можуть швидко реагувати на більш високу або більш низьку дозу, і можна знайти адекватні набагато більш низькі підтримуючі дози. Для інших пацієнтів може бути необхідною тривала терапія від 1 до 4 доз на добу, відповідно до фізіологічних потреб кожного конкретного пацієнта. Для інших пацієнтів може бути необхідно призначити не більше ніж одну або дві дози на добу.

Склади можуть бути одержані в стандартній лікарській формі будь-якими способами, добре відомими в галузі фармації. Такі способи включають стадію зв'язування фармацевтично активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або декількох допоміжних інгредієнтів. В основному склади одержуються рівномірним і ретельним зв'язуванням активного інгредієнта з рідкими носіями або дрібноподрібненими твердими носіями, або обома, а потім, за необхідності, продукту надається форма.

Склади можуть бути представлені в контейнерах з однією дозою або декількома дозами, наприклад запаяні ампули і флакони з еластомерними пробками, і можуть зберігатися при умові сублімаційного сушіння (ліофілізованими), вимагаючи тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Приготовані для негайного прийому ін'єкційні розчини і суспензії можуть бути одержані зі стерильних порошоків, гранул і таблеток раніше описаного виду.

Фармацевтичні композиції даного винаходу переважно включають фармацевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу. При визначенні ефективної кількості або дози лікуючим спеціалістом розглядається ряд факторів, включаючи, без обмеження, вид ссавця; його розмір, вік і загальний стан здоров'я; специфіку захворювання, що розглядається; ступінь або ускладнення, або тяжкість захворювання; реакцію окремого пацієнта; спосіб введення; характеристики біологічної доступності введеного препарату; вибраний режим дозування; застосування супутніх препаратів і інші відповідні обставини.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можна вводити з іншими терапевтичними і/або профілактичними засобами і/або лікарськими препаратами, які не є несумісними з медичної точки зору.

Всі компоненти даних композицій повинні бути фармацевтично прийнятними. Як використовується в цьому документі, "фармацевтично прийнятний" компонент є таким, який придатний для застосування для людей і/або інших тварин без надмірних несприятливих побічних ефектів (таких як токсичність, подразнення і алергічна реакція), що відповідають розумному співвідношенню користь/ризик.

Даний винахід додатково стосується застосування фармацевтичних композицій даного винаходу в медицині.

2-(Циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід є сильним антагоністом гістамінового рецептора H₃ і, фактично, може використовуватися при лікуванні патологій, в яких антагоніст гістамінового рецептора H₃ забезпечує терапевтичну користь. Зокрема, сполуки даного винаходу можуть використовуватися при лікуванні ожиріння, діабету, захворювань центральної нервової системи, таких як безсоння і розлади сну, нарколепсії, хвороби Альцгеймера і інших деменцій, хвороби Паркінсона, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладу навчальності і пам'яті, епілепсії, шизофренії, помірних когнітивних розладів, депресії і тривожності. Стани депресії і тривожності включають, наприклад, тривожність очікуваного типу (перед хірургічним втручанням, перед лікуванням зубів і т. д.), тривожність, викликану залежністю від алкоголю або наркотиків або абстиненцією, манію, сезонні афективні розлади, мігрень і нудоту. Сполуки даного винаходу можна також застосовувати при лікуванні статевої дисфункції, запаморочення і захитування. Сполуки даного винаходу можна також застосовувати при лікуванні серцево-судинних розладів і шлунково-кишкових розладів.

Аспектом даного винаходу є спосіб лікування патологій, при якому антагоніст гістамінового рецептора H₃ забезпечує терапевтичну користь, який включає введення пацієнту при необхідності вказаного лікування фармацевтично ефективної кількості сполуки, вибраної з групи, що включає 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарат і 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрат, або фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції даного винаходу.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб лікування патологій, при якому агоніст гістамінового рецептора H₃ забезпечує терапевтичну користь, який включає введення пацієнту при необхідності вказаного лікування фармацевтично ефективної кількості 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату.

У конкретному аспекті даний винахід стосується способу лікування захворювання центральної нервової системи, який включає введення пацієнту при необхідності вказаного лікування фармацевтично ефективної кількості сполуки, вибраної з групи, що включає 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату гідрат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарат і 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрат, або фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції даного винаходу.

У іншому конкретному аспекті даний винахід стосується способу лікування центральної нервової системи, який включає введення пацієнту при необхідності вказаного лікування фармацевтично ефективної кількості 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату.

Конкретним аспектом даного винаходу є спосіб лікування захворювання або порушення, вибраного з групи, що включає ожиріння, діабет, безсоння, розлади сну, нарколепсію, хворобу Альцгеймера, деменцію, хворобу Паркінсона, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, розлади пам'яті, розлади навчальності, епілепсію, шизофренію, помірні когнітивні розлади, депресію, тривожність, статева дисфункція, запаморочення і захитування, який включає введення пацієнту при необхідності вказаного лікування фармацевтично ефективної кількості сполуки, вибраної з групи, що включає 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат, 2-

(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарат і 2-

5 (циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрат, або фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції даного винаходу.

Іншим конкретним аспектом даного винаходу є спосіб лікування хвороби Альцгеймера, який включає введення пацієнту при необхідності вказаного лікування фармацевтично ефективної

10 кількості сполуки, вибраної з групи, що включає 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-

15 метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарат і 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрат, або фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції даного винаходу.

Іншим конкретним аспектом даного винаходу є спосіб лікування хвороби Альцгеймера, який включає введення пацієнту при необхідності вказаного лікування фармацевтично ефективної

20 кількості 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату.

Ще одним аспектом даного винаходу є застосування сполуки, вибраної з групи, що включає 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-

25 сульфонамід дифумарату моногідрат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарат, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-

30 сульфонамід геміфумарат і 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрат, для одержання лікарських засобів для лікування патологій, при яких антагоніст гістамінового рецептора H3 забезпечує терапевтичну користь.

Іншим аспектом даного винаходу є застосування 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату,

35 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарату, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату і 2-

40 (циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрату для лікування патологій, при яких антагоніст гістамінового рецептора H3 забезпечує терапевтичну користь.

Іншим аспектом даного винаходу є застосування 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату,

45 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарату, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату і 2-

50 (циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрату для лікування захворювання або порушення, вибраного з групи, що включає ожиріння, діабет, безсоння, розлади сну, нарколепсію, хворобу Альцгеймера, деменцію, хворобу Паркінсона, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, розлади пам'яті, розлади навчальності, епілепсію, шизофренію, помірні когнітивні розлади, депресію, тривожність, статеву дисфункцію, запаморочення і захитування.

Одержання і властивості сполук даного винаходу описані в наступному експериментальному

55 розділі. Придатний вихідний матеріал 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід для описаних в даному документі процедур включає, без обмеження, 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід, одержаний процедурами, описаними в WO 2005/118547.

ПРИКЛАД 1: Одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-

60 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату

2-(Циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід (318 мг, 0,756 ммоль) розчиняли в метанолі (3 мл). Додавали розчин фумарової кислоти (29 мг/3 мл, 2,1 еквівалента). Суміш висушували при кімнатній температурі під вакуумом. Виділену тверду речовину розчиняли в ізопропанолі (1 мл). Додавали один мілілітр етилацетату і розчин поміщали в холодильник. Тверді речовини збирали шляхом вакуумної фільтрації.

ПРИКЛАД 2: Одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату з використанням стадії затравки

2-(Циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід (43,7 г, 104 ммоль) розчиняли в 95 % етанолі (200 мл) з нагріванням на паровій бані. Додавали фумарову кислоту (23,8 г, 203 ммоль, 1,95 еквівалента), промивали посудину 95 % етанолом (50 мл). Суміш нагрівали з обертанням до кипіння на паровій бані, до повного розчинення фумарової кислоти. Розчин видаляли з парової бані і забезпечували перемішування при кімнатній температурі. Коли температура розчину досягла 48 °С, вводили затравку, що являє собою попередньо виділений 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат. Суміші дозволяли охолотитися, і при 27,7 °С вона значною мірою затверділа. Після відстоювання протягом вихідних суміш охолоджували в льодяній бані. Тверді речовини збирали і промивали льодяним 95 % етанолом (175 мл). Після сушіння на повітрі протягом ночі грудки частково розбивали з одержанням безбарвної твердої речовини: 58,4 г (84 % вихід).

Дифумаратну моногідратну сіль перекристалізовували з 95 % етанолу (350 мл), використовували як затравку раніше виділений 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат і перемішували до охолодження до кімнатної температури. Суміш ставала дуже густою, під кінець настільки отверджувалася, що перемішування фактично припиняли. Після відстоювання при кімнатній температурі протягом ночі суміш охолоджували в льодяній бані, а тверді речовини збирали шляхом фільтрації. Фільтрат промивали через фільтраційний осад льодяним 95 % етанолом (50 мл). Потім фільтраційний осад промивали льодяним етанолом (125 мл) і сушили на повітрі протягом ночі для одержання бажаного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини: 49,84 г (72 % вихід).

ПРИКЛАД 3: Одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату

2-(Циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат (тверда речовина, 50 мг) нагрівали при лінійній швидкості 1,8°С/хвилину до 80°С при навколишній RH і витримували протягом 50 хвилин з одержанням дифумаратної солі.

ПРИКЛАД 4: Одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату ангідриду

2-(Циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат (17,19 г, 25,7 ммоль) суспендували в приблизно 225 мл води. Додавали карбонат калію (15,3 г, 111 ммоль) і суміш екстрагували в етилацетат. Органічний екстракт двічі промивали водою. Додатково додавали 5 мл розсолу у 2-ге промивання для руйнування емульсії. Рідину концентрували у вакуумі. Додавали ацетон (приблизно 50 мл) і матеріал концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 60 мл ацетону і прояснювали фільтруванням до блиску в посудині (2×20 мл промивань). Додавали з перемішуванням розчин фумарової кислоти (2,98 г, 25,7 ммоль) в 100 мл ацетону і 20 мл 95 % етанолу. Розчин ставав необоротно каламутним в кінці додавання з відділенням прозорого масла. Матеріал недовго нагрівали в паровій бані до кипіння, потім додавали приблизно 15 мл 95 % EtOH для розчинення масла. Матеріал перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджені тверді речовини відфільтровували і промивали 50 мл ацетону, що містить 10 % етанол (95 %). Осад на фільтрі сушили на повітрі приблизно 6 годин під ковпаком і одержували 4,17 г 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату.

Після відстоювання в фільтраті утворювалися додаткові кристали. Кристали збирали і промивали ацетоном, що містить невелику кількість 95 % етанолу, з одержанням після сушіння на повітрі 1,08 г білих голок. Виділеним матеріалом є 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарат.

ПРИКЛАД 5: Одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрату

Забезпечували відстоювання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у геміфумарату ангідриду (тверда речовина, 10 мг) при 25 °C і 60 % RH протягом 2 годин. Через 2 години зразок був повністю перетворений в геміфумаратну дигідратну сіль.

5 ПРИКЛАД 6: Одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у монофумарату

10 Фумарову кислоту (1,86 г, 16 ммоль) додавали до 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід (6,7 г, 16 ммоль). До суміші додавали DMF (10 мл) і воду (500 мкл) і тверді речовини розчиняли нагріванням на паровій бані. Поступово додавали ізопропілацетат (30 мл) при нагріванні на паровій бані. Тепло відводили, а матеріал змазували. Маточні рідини декантували. Додавали приблизно 100 мл МТВЕ до залишкового масла, яке перемішували декілька годин, поки суміш не стала однорідною зависсю. Тверду речовину збирали і промивали МТВЕ. Тверду речовину збирали і висушували вакуумною фільтрацією у лійці Бюхнера. ЯМР показав співвідношення 1,9:1

15 фумарової кислоти до основи. Тверду речовину сушили на повітрі протягом ночі.

Додатковий матеріал кристалізували з маточних розчинів DMF/ізопропілацетату. Після охолодження більшу частину матеріалу відділяли як масло. Суміш повторно нагрівали до кімнатної температури для повторного розчинення основної частини масла. Тверді речовини збирали і промивали невеликою кількістю ізопропілацетату. Промивання об'єднували з маточними рідинами. Тверді речовини сушили на повітрі протягом ночі. Вихід становив 0,95 грама.

20 Більшу частину матеріалу кристалізували з маточної рідини, що залишилася. Тверді речовини збирали і повітря прокачували через осад на фільтрі протягом ½ години. Вихід становив 0,7 грама. ЯМР показав співвідношення 1:1 фумарової кислоти до основи, що означає монофумаратну сіль.

25 Сполуки даного винаходу аналізували наступними аналітичними способами.

Спектрометрія перетворення Фур'є в інфрачервоній області (FTIR)

ІЧ-Фур'є-спектри одержували із застосуванням Nicolet Magna-ІФ Спектрометра 55, приєднаного до Nicolet Nic-Plan FT-IR мікроскопа. Одержання даних і установки параметрів контролювали за допомогою програмного забезпечення Omnic 7.2. Зразки поміщали на диск KBr і сканували від 4000 до 400 см⁻¹, 32 рази. Використовували спектральне розрізнення 4 см⁻¹.

30 Спектр FTIR сполуки, одержаної загалом за Прикладом 2 (див. Фігуру 2), підтвердив утворення солі і відповідав хімічній структурі 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у дифумарату моногідрату. Таблиця 1 представляє характеристику хвильових чисел для 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід у дифумарату моногідрату. Декілька інтенсивних смуг, присутніх в області від 2800 до 2000 см⁻¹, які виділяються з колірного тону, і комбінації валентних коливань протонованої аміногрупи відповідають утворенню солі аміну. Характеристика валентних коливань C=O (1650-1550 см⁻¹) карбоксилатного іона може розглядатися порівнянню з солями, утвореними з фумарової кислоти.

40

Таблиця 1

Характеристика хвильових чисел для 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамиду дифумарату моногідрату

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

Диференціальна скануюча калориметрія - Термічний гравіметричний аналіз і мас-спектрометрія (DSC-TGA-MS)

5 Термічний аналіз сполук даного винаходу виконували із застосуванням інструментів ТА моделі Q-600 синхронізованого диференціального скануючого калориметра/термічного гравіметричного аналізатора (DSC-TGA) в атмосфері сухого гелію (100 мл/хвилину), приєднаного до мас-спектрометра Pfeiffer Quadstar (DSC-TGA-MS), із застосуванням капілярного тримача при 200°C. Температуру DSC-TGA калібрували із застосуванням
10 еталонного індію і MS з водяною парою. MS визначення проводили за допомогою вторинного електронного помножувача. Порошок сполуки переносили в алюмінієвий лоток (інвентарний номер інструментів ТА 900793.901). Термограма була досягнута при лінійній швидкості нагрівання 10°C на хвилину.

15 Термічні аналізи дифумаратної моногідратної солі (Фігура 3) показують втрату води (приблизно 3,3 %) під час нагрівання від навколишньої кімнатної температури до приблизно 100°C. Безводна фаза, утворена при втраті води, плавиться при 113-123°C в таких умовах.

Фігура 6 являє собою поєднання термічних (DSC-TGA) профілів монофумаратної солі з геміфумаратною дигідратною сіллю і дифумаратною моногідратною сіллю. DSC монофумаратної солі показує плавлення кристалічної фази при настанні 129°C. Температура
20 плавлення монофумаратної солі є особливою в порівнянні з температурою безводної дифумаратної солі (при настанні 113°C) і безводної геміфумаратної солі (при настанні 137°C).

DSC геміфумаратної дигідратної солі показала широкий ендотермічний ефект, супутній виділенню води, за яким іде ендотермічний ефект плавлення при настанні 113°C (незначний) і 137°C (суттєвий). Плавлення при 137°C є унікальним для геміфумаратної ангідридної солі, тоді
25 як незначний ендотермічний ефект плавлення супутній спостережуваній температурі плавлення дифумаратної ангідридної солі.

Порошкова рентгенівська дифрактометрія (XRPD)

Порошкову рентгенівську дифрактометрію проводили на Siemens-Bruker D5000 дифрактометрі із застосуванням парафокусування Bragg-Brentano геометрії типу два-тета.
30 Сполука даного винаходу у вигляді порошку наноситься на пластину монокристалічного кремнію, відрізану згідно (510) з кристалографічною орієнтацією. К-альфа випромінювання міді (1,54056 ангстрем), що випускається з мідної антикатодної трубки (45 кВ/40 мА), застосовується як джерело рентгенівського випромінювання, з Си К-бета випромінюванням, відфільтрованим із застосуванням монохроматора з відбитим променем. Сцинтиляційний лічильник застосовується
35 для визначення. Використовувалися щілина розбіжності 0,6 мм, антирозсіювальна щілина 0,6

мм, щілина монохроматора 0,1 мм і щілина детектора 0,6 мм. Картина дифракції одержується із застосуванням наступних умов: щонайменше 2,0-30,0 градуса сканування під кутом 2-тета, час рахунку на етап 1,0 секунди, розмір кроку 0,02 градуса при навколишніх умовах тиску, температури і відносної вологості, за винятком обумовлених випадків. Температури вище

5

навколишньої досягли шляхом нагрівання зразка при лінійній швидкості від 0,03 до 0,06°C/секунду.

Спектр XRPD (Фігура 1) підтвердив, що 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат був кристалічним.

10

На основі спектрів XRPD кристалічна дифумаратна ангідридна сіль (Фігура 4) має характерний спектр XRPD в порівнянні з кристалічною дифумаратною моногідратною сіллю.

На фігурі 5 представлений спектр XRPD кристалічної монофумаратної солі. Дані показують, що кристалічна структура монофумаратної солі є особливою в порівнянні з кристалічними структурами дифумарату, дифумарату моногідрату, геміфумарату і геміфумаратних дигідратних солей.

15

На фігурі 7 показано перекривання спектрів XRPD солей кристалічного геміфумарату і кристалічного геміфумарату дигідрату. Спектр XRPD геміфумаратної дигідратної солі і відповідної геміфумаратної ангідридної солі суттєво відрізняється від солей дифумарату моногідрату, дифумарату ангідриду і монофумарату.

20

Фахівець в даному рівні техніки визначить, що на позиції піків можуть злегка впливати відмінності у висоті зразків. Позиції піків, описані в цьому документі, таким чином, піддаються зміні плюс або мінус (+/-) 0,15 градуса 2-тета. Відносна інтенсивність може змінюватися залежно від розміру і морфології кристала.

У Таблиці 2 викладені характеристичні позиції піків, d-розкиди і відносні інтенсивності для порошкової дифракційної рентгенограми для дифумаратної моногідратної солі.

25

Таблиця 2

Характеристичні позиції піків XRPD і відносні інтенсивності дифумаратної моногідратної солі

Градуси виміряного кута 2 θ +/- 0,15° 2 θ	Значення розрахованого розкиду d (ангстрем)	Відносна інтенсивність (%)
5,31	16,62	7,1
5,84	15,12	69,6
7,00	12,62	27,4
8,67	10,19	11,3
11,71	7,55	6,5
13,99	6,33	8,3
17,17	5,16	13,1
17,59	5,04	20,8
18,45	4,81	100
19,32	4,59	13,1
21,05	4,22	15,5
21,69	4,09	25,0

Зокрема, піки при 5,31, 5,84, 7,00 і 8,67 (виражені в градусах 2-тета +/- 0,15 градуса) є характеристикою дифумаратної моногідратної солі.

30

У Таблиці 3 викладені характеристичні позиції піків, d-розкиди і відносні інтенсивності для порошкової дифракційної рентгенограми для дифумаратної солі.

Таблиця 3

Характеристичні позиції піків XRPD і відносні інтенсивності дифумаратної солі

Градуси виміряного кута 2 θ +/-0,15° 2 θ	Значення розрахованого розкиду d (ангстрем)	Відносна інтенсивність (%)
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
23,68	3,76	14,9
24,15	3,68	20,3
25,53	3,49	24,3

Зокрема, піки при 5,21, 5,67, 7,06 і 11,34 (виражені в градусах 2-тета +/-0,15 градуса 2-тета) є характеристикою дифумаратної солі.

5 У Таблиці 4 викладені характеристичні позиції піків, d-розкиди і відносні інтенсивності для порошкової дифракційної рентгенограми для монофумаратної солі.

Таблиця 4

Характеристичні позиції піків XRPD і відносні інтенсивності монофумаратної солі

Градуси виміряного кута 2 θ +/-0,15° 2 θ	Значення розрахованого розкиду d (ангстрем)	Відносна інтенсивність (%)
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

Зокрема, піки при 3,37, 6,70, 13,36, 14,83, 15,88 і 17,65 (виражені в градусах 2-тета +/-0,15 градуса 2-тета) є характеристикою монофумаратної солі.

10 У Таблиці 5 викладені характеристичні позиції піків, d-розкиди і відносні інтенсивності для порошкової дифракційної рентгенограми для геміфумаратної солі.

Таблиця 5

Характеристичні позиції піків XRPD і відносні інтенсивності геміфумаратної солі

Градуси виміряного кута $2\theta \pm 0,15^\circ 2\theta$	Значення розрахованого розкиду d (ангстрєми)	Відносна інтенсивність (%)
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

Зокрема, піки при 3,61, 7,22, 7,96, 8,21, 9,01, 10,82 і 15,66 (виражені в градусах 2-тета $\pm 0,15$ градуса 2-тета) є характеристикою геміфумаратної солі.

5 У Таблиці 6 викладені характеристичні позиції піків, d-розкиди і відносні інтенсивності для порошкової дифракційної рентгенограми для геміфумаратної дигідратної солі.

Таблиця 6

Характеристичні позиції піків XRPD і відносні інтенсивності геміфумаратної дигідратної солі

Градуси виміряного кута $2\theta \pm 0,15^\circ 2\theta$	Значення розрахованого розкиду d (ангстрєми)	Відносна інтенсивність (%)
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

10 Зокрема, піки при 3,49, 6,93, 8,46, 10,34, 13,25, 13,75 і 15,40 (виражені в градусах 2-тета $\pm 0,15$ градуса 2-тета) є характеристикою геміфумаратної дигідратної солі.

Динамічна сорбція парів

Профіль сорбції води сполуки даного винаходу визначається із застосуванням SMS інструментів аналізатора динамічної сорбції парів (DVS) моделі DVS-Advantage. Відносна вологість (RH) і вага калібруються із застосуванням стандартів. Порошок релевантної сполуки

даного винаходу завантажується і висушується при 0 % RH протягом 3 годин перед початком експерименту. RH змінюється поетапно від 0,1 до 94,4 % за 11 етапів. Вага зразка вважається постійною на кожному етапі, якщо процент зміни маси менше 0,01 % за 5-хвилинний інтервал з мінімальним абсолютним часом встановлення рівноваги 15 хвилин і максимальним часом встановлення рівноваги 180 хвилин.

Фігура 8 являє собою профіль DVS дифумаратної моногідратної солі і відповідної дифумаратної солі і цифрові дані представлені в Таблиці 7. Профіль показує, що дифумаратна моногідратна сіль стабільна при RH від 10 до 94 % при 25°C.

Таблиця 7

Цифрові дані DVS для дифумаратної моногідратної солі і відповідної дифумаратної солі

Зразок (% RH)	Зміна маси (%) при сушінні	
	Сорбція	Десорбція
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

Фігура 9 являє собою профіль DVS геміфумаратної дигідратної і відповідної геміфумаратної солей, а цифрові дані представлені в Таблиці 8. Профіль показує, що геміфумаратна моногідратна сіль стабільна при RH від 19 до 92 % при 25°C.

Таблиця 8

Цифрові дані DVS для геміфумарату дигідрату і відповідної геміфумаратної солі

Зразок (% RH)	Зміна маси (%) при сушінні	
	Сорбція	Десорбція
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

Тестування стабільності

1. Зберігання при 60°C і навколишній RH протягом двох тижнів

Приблизно 400 мг дифумаратної моногідратної солі зважували в сцинтиляційному флаконі і поміщали в піч, встановлену на 60°C. Зразок тестували на зовнішній вигляд, потім розбавляли етанолом до приблизно 1 мг/мл і аналізували відносно споріднених речовин і оптичного енантіомера за допомогою ВЕРХ.

Після зберігання при 60°C протягом 14 днів дифумаратна моногідратна сіль не показала видимої зміни в фізичній формі з використанням XRPD і DSC-TGA. Дифумарату моногідрат виглядає фізично стабільним при цих умовах зберігання. Відносно хімічної стабільності дифумаратна моногідратна сіль, як видно, стабільна в твердому стані з мінімальним

збільшенням рівнів домішок і немає видимої зміни у зовнішньому вигляді.

2. Зберігання при 60°C/80 % RH і навколишній RH протягом двох тижнів

Скляну камеру для зневоднення попередньо зрівноважували протягом ночі насиченим розчином KBr до RH 79,3 % в печі, встановленій на 80°C. Зважували приблизно 400 мг дифумарату моногідрату в скінтиляційному флаконі і поміщали в камеру, яку потім запаювали для збереження навколишнього середовища. Зразки тестували на зовнішній вигляд, потім розбавляли етанолом до приблизно 1 мг/мл і аналізували відносно споріднених речовин і оптичного енантіомера за допомогою ВЕРХ.

Після зберігання при 60°C/80 % RH протягом 14 днів дифумаратна моногідратна сіль не показала видимої зміни в фізичній формі з використанням XRPD і DSC-TGA. Дифумаратна моногідратна сіль, як видно, фізично стабільна при цих умовах зберігання. Відносно хімічної стабільності дифумаратна моногідратна сіль, як видно, стабільна в твердому стані з мінімальним збільшенням рівнів домішок і немає видимої зміни у зовнішньому вигляді.

3. Зберігання при 80°C/80 % RH протягом 4 днів

Скляну камеру для зневоднення попередньо зрівноважували протягом ночі насиченим розчином KBr до RH 79,3 % в печі, встановленій на 80°C. Зважували приблизно 100 мг дифумаратної моногідратної солі у відповідних скінтиляційних флаконах і ці флакони поміщали в камеру, яку потім запаювали для збереження навколишнього середовища. На 4 день зразок тестували на зовнішній вигляд, потім розбавляли етанолом до приблизно 1 мг/мл і аналізували за допомогою ВЕРХ відносно контрольного зразка (час 0).

Після зберігання при 80°C/80 % RH протягом 4 днів дифумаратна моногідратна сіль була стабільною в твердому стані без видимих хімічних змін.

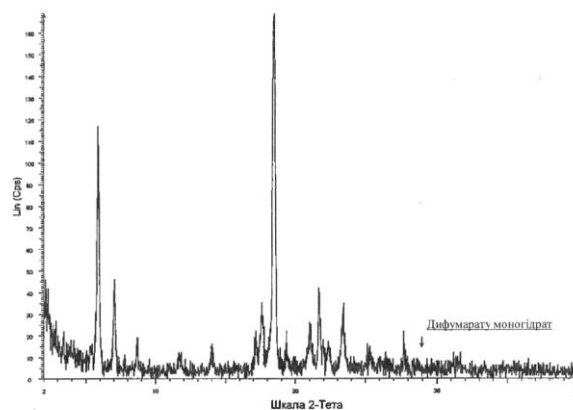
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, вибрана з групи, що включає
 - 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат;
 - 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат;
 - 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарат;
 - 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарат і
 - 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрат.
2. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.
3. Фармацевтична композиція, одержана шляхом формулювання сполуки за п. 1 з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями.
4. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає формулювання сполуки за п. 1 з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами.
5. Сполука за п. 1, яка являє собою 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрат.
6. Сполука за п. 5 в кристалічній формі.
7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 5 і фармацевтично прийнятний носій.
8. Фармацевтична композиція, одержана шляхом формулювання сполуки за п. 5 з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями.
9. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає формулювання сполуки за п. 5 з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами.
10. Сполука за п. 1, яка являє собою 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарат в кристалічній формі.
11. Сполука за п. 1, яка являє собою 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід монофумарат в кристалічній формі.
12. Сполука за п. 1, яка являє собою 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарат в кристалічній формі.
13. Сполука за п. 1, яка являє собою 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід геміфумарату дигідрат в кристалічній формі.
14. Спосіб одержання 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід дифумарату моногідрату, в якому здійснюють стадії

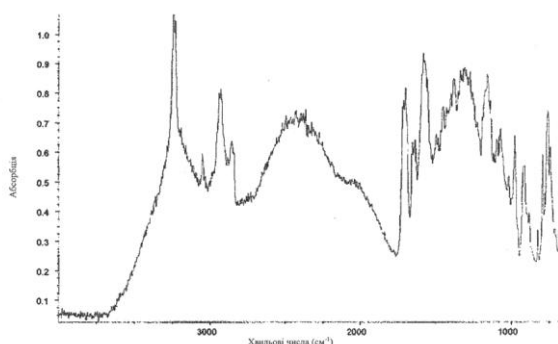
контактування при підвищеній температурі або при температурі навколишнього середовища 2-(циклогексилметил)-N-{2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід, розчиненого у придатному розчиннику або в суміші розчинників, з фумаровою кислотою, необов'язково розчиненою в розчиннику або в суміші розчинників; і виділення осадженої твердої речовини.

15. Застосування сполуки за п. 1 для лікування захворювання або порушення, вибраного з групи, що включає ожиріння, діабет, безсоння, розлади сну, нарколепсію, хворобу Альцгеймера, деменцію, хворобу Паркінсона, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, розлади пам'яті, розлади навчованості, епілепсію, шизофренію, помірні когнітивні розлади, депресію, тривожність, статеву дисфункцію, запаморочення і захитування.

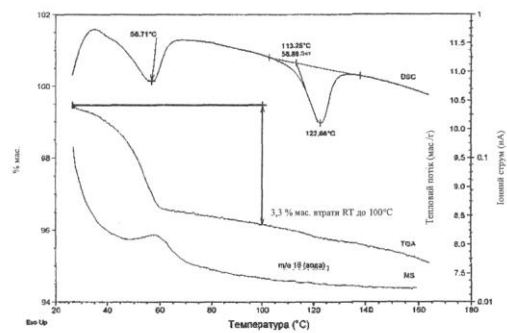
16. Спосіб лікування захворювання або порушення, вибраного з групи, що включає ожиріння, діабет, безсоння, розлади сну, нарколепсію, хворобу Альцгеймера, деменцію, хворобу Паркінсона, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, розлади пам'яті, розлади навчованості, епілепсію, шизофренію, помірні когнітивні розлади, депресію, тривожність, статеву дисфункцію, запаморочення і захитування, в якому здійснюють введення пацієнту, що потребує вказаного лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.



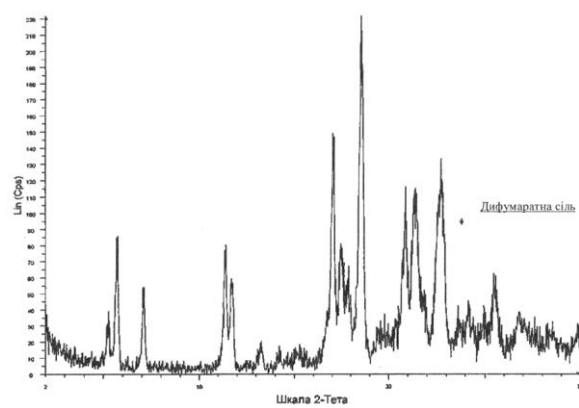
Фіг. 1



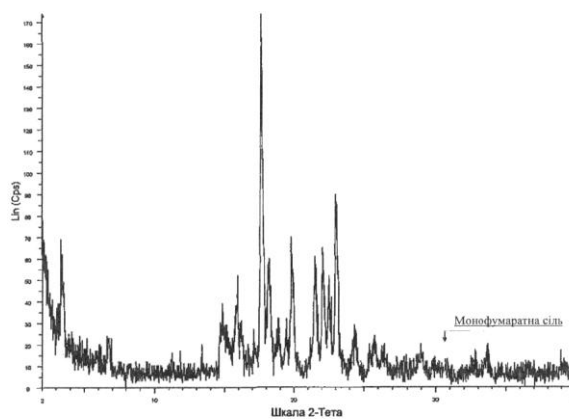
Фіг. 2



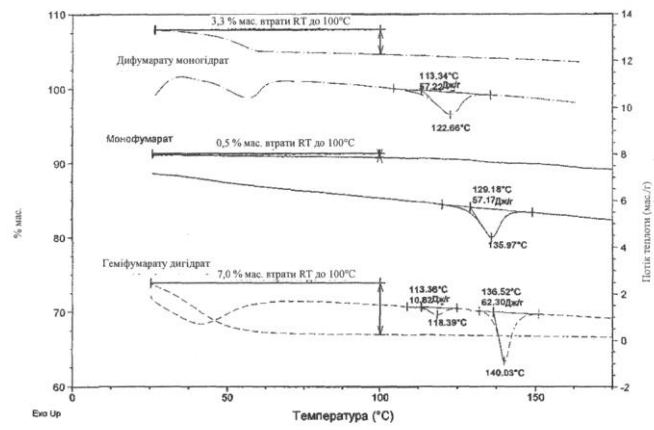
Фіг. 3



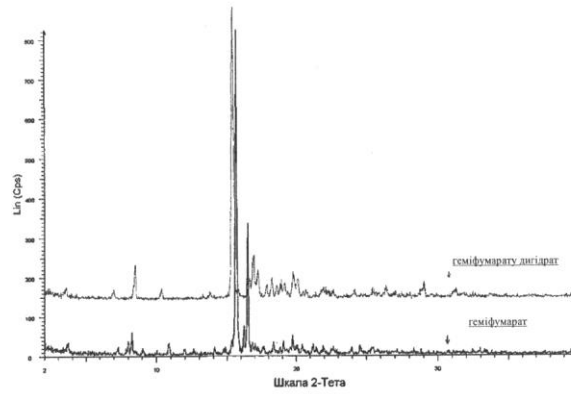
Фіг. 4



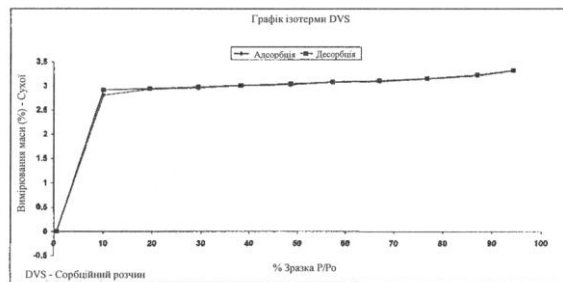
Фіг. 5



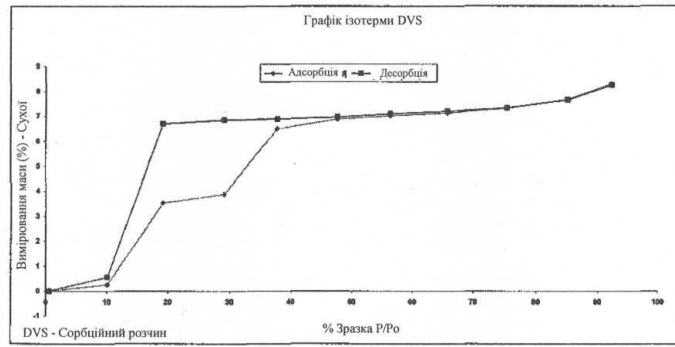
Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8



Фіг. 9

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601