

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 589**

51 Int. Cl.:
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09769519 .1**
96 Fecha de presentación: **02.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2300473**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2011**

54 Título: **Sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromefelino, sus formas cristalinas, su preparación y su utilización en terapéutica**

30 Prioridad:
02.06.2008 FR 0802995

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

73 Titular/es:
SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris , FR

72 Inventor/es:
ROBERT, BENOIT y
SALLE, LAURENT

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 589 T3

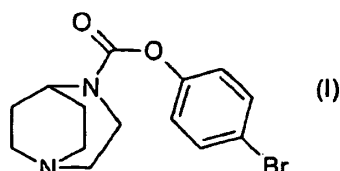
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo, sus formas cristalinas, su preparación y su utilización en terapéutica.

5 La invención se refiere a una nueva sal de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo, a sus formas cristalinas, a su preparación y a su utilización en terapéutica.

El 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo en forma de base libre, de fórmula (I) a continuación, y un procedimiento para su preparación se describen en el documento WO 00/58311.



10 Este compuesto, entre otros derivados de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato, se describe como un ligando de sub-unidades $\alpha 7$ del receptor nicotínico.

El documento EP1231212 describe compuestos azabíclicos agonistas de los receptores alfa -7 nicotínicos y su utilización en terapéutica, más particularmente en los trastornos del sistema nervioso central.

El documento WO20071093600 describe el tratamiento de derivados diazabicycloalcanos que actúan sobre los receptores nicotínicos y utilizados en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central.

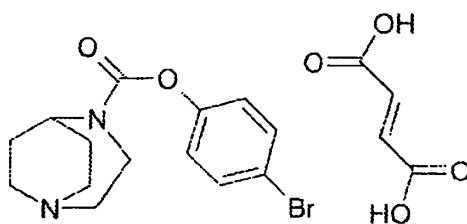
15 Gould P L. "Salt selection for basic drugs "International Journal of Pharmaceutics, Elsevier BV, NL, Vol. 33. No. 1/03. 1 Enero 1986 (1986-01-01), páginas 201/217, describe los criterios de selección de sales para los medicamentos básicos.

La sal de hidrocloreto de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo además ha sido citada en la bibliografía, por ejemplo por Pichat P. et al. Neuropsychopharmacology (2007), 32(1), 17-34.

20 Se ha encontrado ahora que la forma salificada (2E)-but-2-enodioato (también denominada fumarato) de este mismo compuesto presenta propiedades ventajosas que la hacen particularmente adaptada para su utilización como principio activo en un medicamento.

La invención tiene por lo tanto por objeto la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo, su preparación y su aplicación en terapéutica.

25 La sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo se define por la fórmula a continuación.



30 La invención tiene igualmente por objeto las dos formas polimórficas de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo, llamadas forma I y forma II, cuyas características físico-químicas se describen a continuación.

Caracterización de la forma I y de la forma II**Espectro infrarrojo**

35 Los espectros infrarrojos (I.R.) de las dos formas cristalinas del 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo se han registrado en un espectrofotómetro de transformada de Fourier (NICOLET, Magna-IR 550) entre 4000 cm^{-1} y 400 cm^{-1} , con una resolución de 4 cm^{-1} . Los compuestos mezclados con KBr (a aproximadamente 1 % de producto m/m) se han enpastillado y examinado en modo transmisión.

Estos espectros se caracterizan por las bandas de absorción indicadas en las tablas a continuación.

Tabla espectro I.R. forma I

$\lambda(\text{cm}^{-1})$
2953
2789
1735
1613
1488
624

Tabla espectro I.R. forma II

$\lambda(\text{cm}^{-1})$
2952
1721
1484
1200
638

5 **Difractograma de rayos X**

Los difractogramas de rayos X sobre polvo se han registrado a partir de muestras de polvo de la forma I y la forma II.

Los análisis se han efectuado sobre el difractómetro D8 Advance (BRUKER-SIEMENS), equipado con una cámara de temperatura Anton-Paar TTK, que presenta un montaje de reflexión, con geometría focalizante de tipo Bragg-Brentano (θ - θ).

10 Un tubo anticátodo de cobre proporciona la radiación incidente ($\lambda K\alpha_1 = 1,5406$ Angstrom):

El registro de los diagramas a temperatura ambiente se efectúa de 2 a 40 grados en 2θ .

Rayas características del difractograma de la forma I

Difracción de Rayos X de la forma I	
Pico	Ángulo
Angstrom	2-Teta°
d=20,46	4,3
d=10,26	8,6
d=6,85	12,9

ES 2 389 589 T3

Difracción de Rayos X de la forma I	
Pico	Ángulo
Angstrom	2-Teta°
d=4,70	18,9
d=4,47	19,8
d=3,52	25,2

Rayas características del difractograma de la forma II

Difracción de Rayos X de la forma II	
Pico	Ángulo
Angstrom	2-Teta°
d=14,76	6,0
d=9,54	9,3
d=8,75	10,1
d=4,75	18,7
d=3,79	23,5
d=3,69	24,1

Parámetros de malla de la forma I

Datos cristalográficos y establecimiento de la estructura de la forma I	
Sistema cristalino Grupo espacial	Monoclínico P21/c
Dimensiones de la celdilla unitaria	
a	22,7305Å
b	7,0571Å
c	12,7756 Å
α	90 °C
β	115,207 °C
γ	90 °C

Datos cristalográficos y establecimiento de la estructura de la forma I	
Sistema cristalino Grupo espacial	Monoclínico P21/c
Dimensiones de la celdilla unitaria	
Volumen	1854,21
Densidad	1,57714
Número de moléculas por malla :Z	4

Parámetros de malla de la forma II

Datos cristalográficos y establecimiento de la estructura de la forma II	
Sistema cristalino Grupo espacial	Monoclínico P21/c
Dimensiones de la celdilla unitaria	
a	16,4735Å
b	6,4183 Å
c	19,4726 Å
α	90 °C
β	115,397 °C
γ	90 °C
Volumen	1859,92
Densidad	1,57230
Número de moléculas por malla : Z	4

Termograma

- 5 Las medidas calorimétricas diferenciales en función de la temperatura se realizan en el analizador térmico Q1000 de TA instruments con barrido de nitrógeno.

Las muestras a analizar se han sometido a una programación de temperatura de 10°C/min de 10 a 350°C con un barrido constante de nitrógeno. El polvo se deposita en cápsulas de aluminio engastadas y agujereadas. La cantidad de producto analizado es aproximadamente 2 mg.

- 10 El análisis termodinámico diferencial efectuado en cada polimorfo no presenta ningún suceso térmico antes de la fusión.

Tabla recapitulativa de los datos termodinámicos

	Forma I	Forma II
Punto de fusión (°C) +/-2°C	176	175
Entalpía media (J/g) +/-2J/g	107	109

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo y de sus formas cristalinas,

5 Conformar a la invención se puede preparar el compuesto de fórmula general (I) según el procedimiento descrito en la solicitud WO 00/58311.

La sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma I se puede obtener por reacción de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo en forma de base con ácido fumárico en un disolvente, tal como metanol o etanol.

10 La sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma II se puede obtener a partir de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma I en presencia de un aditivo (sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 2,4-dibromofenilo) en un disolvente tal como metanol.

15 El 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 2,4-dibromofenilo se puede obtener según el procedimiento descrito en el documento WO 00/58311 a partir de cloroformiato de 2,4-dibromofenilo (documento de patente US2007/0270373). La sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de [2.4]-dibromofenilo puede a continuación formarse en presencia de ácido fumárico en un disolvente, tal como metanol o etanol.

20 Para obtener la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma II de muy buena pureza, la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma I se puede igualmente sembrar con sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma II en un disolvente tal como metanol.

Ejemplos de preparación de sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo y de sus formas cristalinas se describen a continuación.

25 En lo que sigue, los materiales de partida y los reactivos, cuando no se describe su preparación, están disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen allí, o que son conocidos por el experto en la técnica.

Ejemplo 1 : Preparación de la forma I de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo

30 En un reactor de doble pared de 6 L, se colocan 232,45 g de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo (WO 00/58311) en 2331 mL de etanol. Se lleva el medio de reacción a 60 °C. Se añade a continuación una disolución de 87,17 g de ácido fumárico en 1000 mL de etanol y 97 mL de agua, previamente calentada a 60°C. A continuación se destilan 1900 mL de disolvente, después el medio de reacción se enfría a 20°C en 2,5h. Después de 2,5h de contacto a 20°C, la forma I de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo se filtra, se lava 2 veces con 400 mL de etanol, después se seca a vacío a 50°C.

Punto de fusión (DSC): 175°C

35 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d6) δ(ppm) : 1,80 (sl ^(a), 2H), 2,10 (sl, 2H), 3,10 (si, 6H). 3,71 (sl, 1H), 3,84 (sl, 1H); 4,25 (sl, 0,5H), 4,40 (sl, 0,5H). 6,58 (s, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 11 (sl, 2H).

(a) sl = singlete ancho.

Ejemplo 2: Preparación de la forma I de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo

40 En un reactor de doble pared esmaltado de 630 L, se colocan 24,26 Kg de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo. 8,52 Kg (1,1eq) de ácido fumárico en 197 L de metanol. El medio de reacción se agita a 65°C hasta la disolución completa. Este último se enfría a 45°C en 2h, después se ceba con 0,5% de forma I de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo. La temperatura se mantiene durante una hora. A continuación el medio de reacción se enfría a 0°C en 4,5h, después se mantiene 2h a esta temperatura. La forma I de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo se filtra, se lava 2 veces con 24 L de metanol frío, después se seca a vacío a 60°C.

Punto de fusión (DSC): 175°C

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d6) δ(ppm) : 1,80 (sl^(a), 2H), 2,10 (sl, 2H), 3,10 (sl, 6H), 3,71 (sl, 1H), 3,84 (sl, 1H), 4,25 (sl, 0,5H), 4,40 (sl, 0,5H), 6,58 (s, 2H), 7,14 (m, 2H). 7,57 (m, 2H), 11 (sl, 2H).

^(a) sl = singlete ancho.

5 **Ejemplo 3: Preparación de la forma II de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo**

A) cristalización de la forma II por adición de aditivo

10 Se prepara una disolución A de sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma I en metanol de concentración aproximadamente igual a 30mg/ml. Se calienta a alrededor de 40°C si es necesario para solubilizar la integridad del producto, después de filtra.

Se prepara una disolución B de aditivo en metanol de concentración aproximadamente igual a 3mg/ml. El aditivo es la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 2,4-dibromofenilo.

Se mezcla la disolución B y la disolución A para obtener una disolución C de relación (aditivo/1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma I) aproximadamente igual a 0,003.

15 Se lleva a evaporación a temperatura ambiente 2ml de disolución C en un vaso con agitación magnética durante aproximadamente 24h. Se pueden prepara opcionalmente varios vasos que corresponden a varios ensayos.

Se analiza por difracción de rayos X sobre polvo el producto D obtenido después de evaporación con el fin de verificar si se trata de la forma II de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo,

20 **B) Purificación**

Se prepara una disolución E de sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma I sin el metanol de concentración aproximadamente igual a 100mg/mL. Se calienta a reflujo durante aproximadamente 15 min, después se filtra. Se baja la temperatura de la disolución E a aproximadamente 10°C.

25 Se añade aproximadamente 0,5% en masa de producto D (forma II preparada en la etapa A) con relación a la cantidad de sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma I contenida en la disolución E. Se agita durante aproximadamente 2h a alrededor de -10°C

Se filtra el producto F obtenido, después se seca con barrido de nitrógeno seco. Se analiza por difracción de rayos X sobre polvo para verificar que se trata de la forma II de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo.

30 Si se desea incluso mejorar la pureza de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma II, se puede opcionalmente repetir la etapa B sembrando con el producto F en lugar del producto D.

35 De forma inesperada, se ha puesto en efecto en evidencia que la sal de fumarato del compuesto de fórmula (i) poseía las propiedades de pureza, de estabilidad y de solubilidad incluso mejoradas con relación al mismo compuesto en forma de base.

En efecto, es muy difícil purificar el compuesto de fórmula (1) en forma de base. La etapa de salificación, es decir, el paso de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo en forma de base libre a la sal de fumarato, es una etapa que permite purificar químicamente el compuesto como muestran los resultados de dosificación de las impurezas por HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución) presentados a continuación (tabla 1).

40 **Condiciones cromatográficas**

Columna: Inertsil ODS 3 150 x 4,6 mm, 5 µm, mantenido a 25°C

Fase móvil i

Tampón pH 4,5 : KH₂PO₄ 0,01 M, heptasulfonato de sodio 0,5g/l

pH ajustado a 4,5 con KOH 1 M

45

Fase A:	90 V tampón pH 4,5
	10 V acetonitrilo
Fase B:	20 V tampón pH 4,5
	80 V acetonitrilo

Gradiente: de 100 % de fase A a 80 % de fase B en 40 min

Caudal: 1.0 ml/min

Detección: UV, $\lambda = 220$ nm (trayecto óptico : 1 cm)

- 5 Disoluciones inyectadas a 0,2 mg (base o sal)/ml en una mezcla de 50 volúmenes de agua y 50 volúmenes de acetonitrilo

Comentario: para las dosificaciones, los resultados obtenidos se expresan en % (m/m) de base no degradada (calibrando con patrones de base o de sal no degradados; conservados a temperatura ambiente).

Tabla 1

Pureza de las muestras		
	Base	Fumarato
Pureza por HPLC	95,5	100

10

La sal de fumarato se ha obtenido con una pureza satisfactoria contrariamente a la base, que presenta una pureza de 95,5%.

- 15 Además, la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo es más estable que el 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo en forma de base libre. En efecto, la temperatura de fusión de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo en forma de base libre es de 112°C y su entalpía de fusión de 29 kJ/mol ; mientras que la temperatura de fusión de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo es de 175 -176°C (respectivamente forma II - forma I) y la entalpía de fusión es de 39 kJ/mol.

Ensayo de estabilidad térmica en estado sólido

- 20 La base y la sal de fumarato del compuesto de fórmula (I) se analizan después de 1, 7 y 14 días de conservación a :

- 80°C ;
- A 80°C y con 80 % de humedad relativa (HR).

Aspecto

Los resultados se describen en la tabla 2 a continuación.

25 Tabla 2

Aspecto - Resultados después de 1 - 7 y 14 d a 80°C y 80°C/80HR			
Condiciones	Duración	Base	Fumarato
Aspecto Inicial	-	Polvo prácticamente blanco	Polvo blanco
80°C	1 d	Amarillo claro	sin cambio

Aspecto - Resultados después de 1 - 7 y 14 d a 80°C y 80°C/80HR			
Condiciones	Duración	Base	Fumarato
	7 d	Amarillo claro	sin cambio
	14 d	Amarillo claro	sin cambio
80°C/80% de HR	1 d	Amarillo marrón	sin cambio
	7 d	marrón	sin cambio
	14 d	marrón	sin cambio

5 A la vista de los resultados obtenidos anteriormente, se constata que la base del compuesto de fórmula (I) cambia de aspecto bajo el efecto del calor y bajo el efecto del calor y la humedad, lo que se traduce en una degradación de la calidad química del producto. Al contrario, el aspecto de la sal de fumarato del compuesto de fórmula (I) permanece sin cambios. Estos resultados demuestran por tanto una mayor estabilidad de la sal de fumarato con relación a la base del compuesto de fórmula (I) en las condiciones ensayadas.

Dosificación de producto no degradado y porcentaje de impurezas

Condiciones cromatográficas

Columna: Inertsil ODS 3 150 x 4,6 mm, 5 µm, mantenido a 25°C

10 Fase móvil: Tampón pH 4,5 : KH₂PO₄ 0,01 M, heptasulfonato de sodio 0,5g/l
pH ajustado a 4,5 con KOH 1 M

Fase A:	90 V tampón pH 4,5
	10 V acetonitrilo
Fase B:	20 V tampón pH 4,5
	80 V acetonitrilo

Gradiente: de 100 % de fase A a 80 % de fase B en 40 min

Caudal: 1,0 ml/min.

15 Detección: UV, λ = 220 nm (trayecto óptico : 1 cm)

disoluciones inyectadas : disoluciones inyectadas a 0,2 mg (base o sal)/ml en una mezcla de 50 volúmenes de agua y 50 volúmenes de acetonitrilo

Comentario: para las dosificaciones, los resultados obtenidos se expresan en % (m/m) de base no degradada (calibrando con patrones de base o de sal no degradados, conservados a temperatura ambiente).

20 Los resultados de dosificación por HPLC se resumen en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Condiciones	Duración	Base		Fumarato	
		Base no degradada (%)	Suma % imp cuantificadas (%sup.)	producto no degradado (%)	Suma % imp cuantificadas (%sup.)
inicial	-	-	4,02	-	0,32
80°C	7 d	100	3,57	99,6	0,60
	14 d	99,9	3,14	100	0,53
80°C/80% de HR	7 d	98,7	4,37	99,7	0,74
	14 d	98,3	4,53	100	0,83

La sal de fumarato se degrada por tanto menos que la base con el calor y el calor en presencia de humedad.

5 Comentario: la suma de las impurezas cuantificadas puede ser inferior después de almacenamiento a 80°C con 80 % de humedad relativa porque las impurezas pueden degradarse en productos no detectables en UV o no separarse en las condiciones de análisis.

10 Además, en el seno de una formulación farmacéutica, la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo es menos reactiva frente a los excipientes que el 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo en forma de base libre. En efecto, en el caso de la sal de fumarato, la unión iónica entre el ácido fumárico y el 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo se forma a nivel de la amina secundaria. En el caso de la base libre, la ausencia de enlace entraña una reactividad mayor con los excipientes durante la formulación.

15 Por último, la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo es más soluble que el 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo en forma de base libre, como lo muestran los análisis descritos a continuación.

Ensayos de solubilidad

Las solubilidades instantáneas de la base y de la sal de fumarato del compuesto de fórmula (I) se han determinado en los medios siguientes:

- agua ;
- 20 • Tampón pH 1,2 : KH_2PO_4 0,01 M, pH ajustado con ácido fosfórico ;
- tampón pH 7,2 ; KH_2PO_4 0,2 M, pH ajustado con KOH ;
- Tampón pH 9,0 : $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, 0,04 M, pH ajustado con ácido bórico ;
- sulfóxido de dimetilo (DMSO).

25 Determinación de las solubilidades instantáneas : se añaden volúmenes sucesivos del medio a la toma de ensayo hasta la solubilización del compuesto. La agitación se realiza con un vórtex a temperatura ambiente.

Los resultados se describen en la tabla 4 a continuación. En ella se muestra igualmente la clasificación correspondiente según la farmacopea europea.

Tabla 4

Solubilidades instantáneas de la base y de la sal de fumarato del compuesto de fórmula (I) y clasificación correspondiente según la farmacopea europea (en g de producto /l)				
Medio		Base	Fumarato	
Agua	< 2	Poca solubilidad	~27	Bastante soluble
pH 1,2	140	Fácilmente soluble	~16	Bastante soluble
pH 7,2	< 2	Poca solubilidad	~75	Soluble
pH 9,0	< 2	Poca solubilidad	~68	Soluble
DMSO	-75	Soluble	~140	Fácilmente soluble

A la vista de los resultados de la tabla 4, se constata que la sal de fumarato del compuesto de fórmula (I) es globalmente más soluble que el compuesto de fórmula (I) en forma de base libre.

- 5 Se ha puesto igualmente en evidencia que la forma fumarato del compuesto de fórmula (I) poseía propiedades mejoradas de estabilidad a la temperatura con relación a la forma hidrocioruro de este mismo compuesto.

En efecto, bajo el efecto de la temperatura o con barrido de nitrógeno, la sal de hidrocioruro de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo tiene tendencia a perder su estequiometría en agua. Así, el control y el dominio de la fase cristalina, durante la etapa de secado después de la etapa de salificación y durante la etapa de formulación en el caso de una formulación farmacéutica del compuesto, presentan numerosos inconvenientes. La isoterma de sorción-desorción de agua muestra que el hidrocioruro del compuesto A está presente en una forma hemihidratada y dos formas anhidras ; este contenido de agua difícilmente dominable aumenta la sensibilidad al secado y hace difícil la utilización del hidrocioruro a escala industrial.

15 Por el contrario, la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo cristaliza en dos formas polimórficas no higroscópicas (formas I y II). La presencia de agua en forma vapor o líquida no tiene impacto sobre la forma cristalina de la forma I o de la forma II de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo. Esta propiedad de las dos formas polimórficas de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo es una ventaja con relación a la sal de hidrocioruro de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo.

20 De estos análisis se destaca que la sal de fumarato del compuesto de fórmula (I) presenta a la vez propiedades de solubilidad y de estabilidad superiores a las del compuesto de fórmula (I) en forma de base o de sal de hidrocioruro, y que le hacen estar particularmente adaptado a la fabricación de medicamentos.

25 Las propiedades físico-químicas del compuesto de fórmula (I) en forma sal de fumarato permiten igualmente su conservación en las condiciones habituales sin precauciones demasiado restrictivas en cuanto a la presencia de luz, la temperatura y la humedad.

La sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo es un ligando de las sub-unidades $\alpha 7$ del receptor nicotínico.

30 a este respecto, se puede utilizar para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos destinados a tratar o a prevenir los trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos, particularmente a nivel del sistema nervioso central, aunque también a nivel del sistema periférico.

35 Estos trastornos comprenden las alteraciones cognitivas, más específicamente mnésicos (adquisición, consolidación y recuerdo), aunque igualmente las afecciones de los procesos de atención y los trastornos de las funciones ejecutivas asociados a la enfermedad de Alzheimer, al envejecimiento patológico (AAMI, del inglés Age Associated Memory Impairment, afectación de la memoria asociada a la edad) o normal (demencia senil), al síndrome Parkinsoniano, a la trisomía 21 (síndrome de Down), a las patologías psiquiátricas, en particular los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia (CIAS, del inglés Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia, trastorno cognitivo asociado con la esquizofrenia), los trastornos asociados al estrés post-traumático (PTSD, del inglés Post-Traumatic Stress Disorder, trastorno de estrés post-traumático), al síndrome alcohólico de Korsakoff, a las demencias vasculares (MDI, del inglés multi-infarct dementia, demencia multi-infarto), a los traumatismos craneales.

El compuesto de la invención podría ser útil igualmente en el tratamiento de los trastornos motores observados en la enfermedad de Parkinson o en otras enfermedades neurológicas tales como la corea de Huntington, el síndrome de Tourette, la disquinesia tardía y la hiperquinesia.

5 También podría presentar una actividad terapéutica neuro-protectora frente a las afecciones anatómo-histopatológicas asociadas a las enfermedades neuro-degenerativas mencionadas.

Podría igualmente ser útil en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

10 El compuesto de la invención podría constituir igualmente un tratamiento curativo o sintomático de los accidentes vasculares cerebrales y de los episodios hipóxicos cerebrales. Podría utilizarse en los casos de patologías psiquiátricas : esquizofrenia (síntomas positivos y/o negativos), trastornos bipolares, depresión, ansiedad, ataques de pánico, PTSD, trastornos de la atención con hiperactividad (ADHD, del inglés Attention Déficit Hyperactivity Disorder, transtorno de hiperactividad con déficit de atención), comportamientos compulsivos y obsesivos.

Podría prevenir síntomas debidos al síndrome de abstinencia del tabaco, del alcohol, de las diferentes sustancias que inducen una dependencia, tales como la cocaína, LSD, cannabis, benzodiazepinas.

15 Podría ser útil en el tratamiento del dolor de origen diverso (incluidos los dolores crónicos, neuropáticos o inflamatorios).

Por otra parte, el compuesto de la invención podría utilizarse para el tratamiento de la isquemia de los miembros inferiores, arteritis obliterante de los miembros inferiores (PAD: peripheral arterial disease), isquemia cardiaca (angor stable), infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, déficit de cicatrización cutánea de los pacientes diabéticos, úlceras varicosas de la insuficiencia venosa, choques sépticos.

20 El compuesto de la invención podría también utilizarse para el tratamiento de los procesos inflamatorios de origen diverso, en particular las inflamaciones relacionadas con el sistema nervioso central, la inflamación pulmonar asociada a las alergias o al asma, la parodontitis, la sarcoidosis, la pancreatitis, las lesiones de reperfusión, la poliartritis reumatoide.

25 El compuesto de la invención podría igualmente ser útil en el tratamiento de las patologías dermatológicas tales como la psoriasis y en el tratamiento del asma.

El compuesto de la invención podría también utilizarse para el tratamiento de la recto-colitis ulcero-hemorrágica.

30 Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo. Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención de los trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente los trastornos mencionados aquí anteriormente.

Otro objeto de la invención es por tanto la utilización de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo para la preparación de un medicamento destinado a tratar o a prevenir los trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos, particularmente los trastornos anteriormente mencionados.

35 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseados, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

40 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

45 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

50 Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas ; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

REIVINDICACIONES

1. Sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo.

2. Sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo según la reivindicación 1, caracterizada por que está en forma polimórfica cristalina I, cuyo difractograma de rayos X sobre polvo comprende al menos tres de las rayas características siguientes :

5

Pico	Ángulo
Angstrom	2-Teta°
d=20,46	4,3
d=10,26	8,6
d=6,85	12,9
d=4,70	18,9
d=4,47	19,8
d=3,52	25,2

3. Sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo según la reivindicación 2, cuyo espectro infrarrojo presenta al menos tres de las bandas de absorción características siguientes :

$\lambda(\text{cm}^{-1})$
2953
2789
1735
1613
1488
624

10 4. Sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo según la reivindicación 2 cuyo punto de fusión es de 176°C +/-2°C y cuya entalpía media es de 107 J/g +/-2J/g.

5. Sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo según la reivindicación 1, caracterizada por que está en forma polimórfica cristalina II, cuyo difractograma de rayos X sobre polvo comprende al menos tres de las rayas características siguientes :

Pico	Ángulo
Angstrom	2-Teta°
d=14,76	6,0
d=9,54	9,3

Pico	Ángulo
Angstrom	2-Teta°
d=8,75	10,1
d=4,75	18,7
d=3,79	23,5
d=3,69	24,1

6. Sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo según la reivindicación 5, cuyo espectro infrarrojo presenta al menos tres de las bandas de absorción características siguientes :

$\lambda(\text{cm}^{-1})$
2952
1721
1484
1200
638

- 5 **7.** Sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo según la reivindicación 5, cuyo punto de fusión es de 175°C +/-2°C y cuya entalpía media es de 109 J/g +/-2J/g.
- 8.** Procedimiento de preparación de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma I, caracterizado por que se hace reaccionar el 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo en forma de base libre con ácido fumárico en un disolvente.
- 10 **9.** Procedimiento de preparación de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma II, caracterizado por que la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo forma I se pone en presencia de la de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 2,4-dibromofenilo en un disolvente.
- 15 **10.** Medicamento, caracterizado por que comprende la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo.
- 11.** Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende, como principio activo, la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 **12.** Utilización de la sal de fumarato de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxilato de 4-bromofenilo para la preparación de un medicamento destinado a tratar o a prevenir los trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos.
- 13.** Utilización según la reivindicación 12, para la preparación de un medicamento destinado a tratar o a prevenir los trastornos de las funciones ejecutivas asociadas a la enfermedad de Alzheimer.
- 25 **14.** Utilización según la reivindicación 12, para la preparación de un medicamento destinado a tratar o a prevenir los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia.