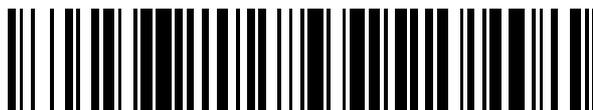


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 950**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2012 PCT/EP2012/063712**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13010916**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012 E 12735521 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2731946**

54 Título: **Sales de diariléteres aza-bicíclicos y métodos para la preparación de los mismos o sus precursores**

30 Prioridad:

15.07.2011 US 201161508147 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MARTERER, WOLFGANG;
PRASHAD, MAHAVIR;
VILLHAUER, EDWIN BERNARD;
WAYKOLE, LILADHAR MURLIDHAR;
VIVELO, JAMES ANTHONY;
SUTTER, BERTRAND;
BIANCHI, JEAN-CLAUDE;
WU, RAEANN;
HAR, DENIS;
KARPINSKI, PIOTR H.;
PIGNONE, MASSIMO;
STINGELIN, DORIS y
BUERGER, ECKART**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 611 950 T3

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

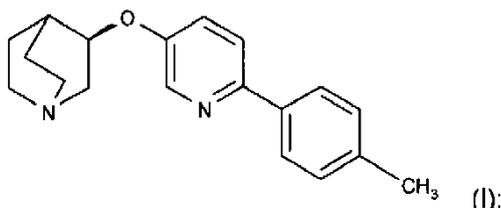
DESCRIPCIÓN

Sales de diariléteres aza-bicíclicos y métodos para la preparación de los mismos o sus precursores

5 La presente invención se refiere a sales de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, a métodos para la preparación de los mismos o de sus precursores, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su utilización como medicamentos.

I. Sales de diariléteres aza-bicíclicos

El compuesto (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano de la fórmula I



10 se describe en el documento de patente con el número WO2004/022556A1. A este compuesto se le atribuyen valiosas propiedades farmacológicas; por tanto, se lo puede usar como un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 (agonista del $\alpha 7$ -nAChR [*nicotinic acetylcholine receptor alpha 7*]), de utilidad en el tratamiento para trastornos que responden a la modulación del $\alpha 7$ -nAChR, por ejemplo, trastornos psiquiátricos (por ejemplo, esquizofrenia) y/o neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer). El documento de patente con el número WO2004/022556A1 describe (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma libre cristalizada a partir del acetonitrilo, pero no describe ninguna sal específica de dicho compuesto. El (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en la forma libre es higroscópica, tiene una baja solubilidad acuosa y un bajo punto de fusión.

20 Los criterios de selección para las formas sólidas dependen de las indicaciones planeadas y de la o las vías de administración. Para una indicación del SNC, tales como esquizofrenia, donde se contempla la vía de administración oral, es importante, por ejemplo, lograr una buena absorción/biodisponibilidad oral. Típicamente, las formas sólidas adecuadas son las formas cristalinas que tienen una baja higroscopía, una alta solubilidad acuosa, un alto punto de fusión y no se presenta en formas múltiples (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Otros parámetros de importancia son los aspectos de seguridad (por ejemplo, baja toxicidad), estabilidad a granel, compatibilidad con excipientes, pH de disolución acuosa, buena morfología y fácil manipulación.

25 Por tanto, la invención provee una sal de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, donde dicha sal es la sal fumarato, maleato, cloruro, fosfato, succinato o malonato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano. Salvo que se especifique de otra manera, dicha sal se denominará en adelante en este documento como "SAL DE LA INVENCION".

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "sal" puede incluir hidratos y solvatos.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, "forma cristalina" se refiere a una forma sólida de una molécula, un átomo y/o un ion, en la que sus átomos, moléculas y/o iones constituyentes están dispuestos en un patrón repetido ordenado, que se extiende en las tres dimensiones estatales.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química, pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, los átomos y/o los iones que forman el cristal.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, "forma amorfa" se refiere a una forma sólida de una molécula, un átomo y/o un ion que no es cristalino. Un sólido amorfo no presenta un patrón de difracción por rayos X definitivo.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, "solvato" se refiere a una forma, por ejemplo, una forma cristalina, de una molécula, un átomo y/o iones que comprende, asimismo, moléculas de un disolvente o disolventes incorporados en la estructura sólida, por ejemplo, una estructura reticular cristalina. Las moléculas del disolvente del solvato pueden presentarse en una disposición regular y/o en una disposición desordenada. El solvato puede comprender, ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas del disolvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de moléculas del disolvente puede resultar de la pérdida parcial del disolvente a partir del solvato. Los solvatos pueden presentarse como dímeros u oligómeros que

comprenden más de una molécula de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano dentro de una estructura reticular cristalina.

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, "sustancialmente pura", cuando se emplea con referencia a una forma sólida, significa un compuesto, por ejemplo, una sal (tal como el mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano), que tiene una pureza mayor que el 90 % en peso, incluso, mayor que 90 , 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 y 99 % en peso, e incluso, también equivalente al 100 % en peso aproximadamente del compuesto, por ejemplo, del mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, sobre la base del peso de la forma sólida. El material remanente en la forma sólida puede comprender, por ejemplo, las impurezas de reacción y/o las impurezas del procesamiento que se generan por su preparación y/o —si corresponde— otras formas del compuesto, una o más. Por ejemplo, se puede considerar que una forma cristalina del mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano es sustancialmente pura si tiene una pureza mayor que el 90 % en peso, según se mide por medios que actualmente son conocidos y generalmente aceptados en la técnica, donde el material remanente, inferior al 10 % en peso, comprende impurezas de reacción y/o impurezas del procesamiento.
- 10
- 15 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, "mono-" con relación a las sales, por ejemplo, sales de mono- fumarato, se refiere a una relación base a ácido de aproximadamente 1:1.

Sales

1. Sal fumarato:

- 20 En una realización 1, la SAL DE LA INVENCION es la sal fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, por ejemplo, la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina.

La sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina puede producirse a partir del alcohol isopropílico, cuando se usa un ácido fumárico equivalente.

La fórmula molecular es $C_{23}H_{26}N_2O_5$.

- 25 Muestra buena solubilidad en medios acuosos (>30 mg/ml en agua, HCl 0,1 N y un tampón de pH de 6,8). Es levemente higroscópica: la pérdida por desecación (LOD, *Loss on drying*) de una muestra fue de <0,03 % y el aumento de humedad fue del 0,5 % a 85 % de humedad relativa (RH, *relative humidity*).

Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 2 °C/minuto en 164-168.5 °C (inicio), con la subsiguiente descomposición.

- 30 Muestra buena estabilidad en muchas soluciones tamponadas y a diversos valores de pH. También la estabilidad en estado sólido es buena.

- 35 El patrón de difracción de polvos por rayos X (XRPD, *X-ray powder diffraction*) de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el ejemplo 1) se muestra en la figura 1. Las mediciones se llevaron a cabo a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda por rayos X, λ , de 1,5418 Å (CuK α λ = 1,5418Å).

Reseña del patrón de XRPD:

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad	N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
1	17,4	75,2	13	29,3	18,5
2	15,2	49,8	14	20,9	16,7
3	3,8	46,3	15	26,5	15,8
4	20,1	45,2	16	21,8	15,7
5	19,8	35,7	17	30,8	9,1
6	13,7	33,8	18	27,5	8,4

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
7	22,8	31,2		19	7,6	8,3
8	19,2	25,9		20	25,1	8
9	26,7	24		21	23,2	7,6
10	18,5	22,5		22	36,4	7,6
11	25,9	22,2		23	23,9	7,4
12	11,3	21,5		24	38,9	6,5

5 En una realización, la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD con al menos cuatro, con mayor preferencia, cinco, por excelencia, con todos los picos siguientes a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 3,8; 13,7; 15,2; 17,4; 19,8 y 20,1; $\pm 0,2$, respectivamente.

En una realización, la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD que se muestra en la figura 1.

10 La frase "sustancialmente igual" con referencia a las posiciones de los picos de la difracción por rayos X significa que se toman en cuenta la posición típica del pico y la variabilidad de la intensidad. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2θ) denotarán una cierta variabilidad entre un aparato y otro, típicamente, de tanto como de $0,2^\circ$. Además, un experto en la técnica apreciará que las intensidades de los picos mostrarán una variabilidad entre un aparato y otro, así como también, una variabilidad debida al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie preparada de la muestra y otros factores conocidos para los expertos en la técnica, y deben tomarse solo como una medida cualitativa.

2. Sal maleato:

En la realización 2, la sal DE LA INVENCION es la sal maleato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo [2.2.2]octano, por ejemplo, la sal mono-maleato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina.

20 La sal mono-maleato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se puede producir a partir de acetonitrilo, cuando se usa un ácido maleico equivalente.

25 Muestra buena solubilidad en medios acuosos (>30 mg/ml en agua, HCl 0,1 N, y tampón de pH 6,8). Es levemente higroscópica: la LOD de una muestra fue $<0,03$ % y el aumento de humedad fue del 0,3 % al 85 % de RH. Su punto de fusión se determinó por calentamiento a $2^\circ\text{C}/\text{minuto}$ en $152-154^\circ\text{C}$ (inicio) con la posterior descomposición.

Muestra buena estabilidad en muchas soluciones tamponadas y a diversos valores de pH. También la estabilidad en estado sólido es buena.

30 El patrón de XRPD de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el ejemplo 2) se muestra en la figura 2. Las mediciones se llevaron a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C y una longitud de onda por rayos X, λ , de $1,5418\text{\AA}$ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418\text{\AA}$).

Reseña del patrón de XRPD:

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad	N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
1	19,1	199,1	14	25,5	23,3
2	23,5	95,4	15	27,9	21,7
3	18	80,1	16	24,6	21,6
4	16	54,2	17	18,6	17,8
5	12,9	46,3	18	35	17,6
6	19,9	45,4	19	21,9	15,9
7	12,6	45	20	26	15,9
8	16,5	34,1	21	26,4	15,6
9	30,5	32,1	22	15,6	15,2
10	28,7	26	23	29,8	14,4
11	24,9	25,6	24	35,8	12
12	31,3	25,4	25	33,2	11,7
13	9,5	25,1	26	29,6	11,5

5 En una realización, la sal mono-maleato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD con al menos cuatro, con mayor preferencia, cinco, por excelencia, con todos los picos siguientes, a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 12,9; 16,0; 18,0; 19,1; 19,9 y 23,5; $\pm 0,2$; respectivamente.

En una realización, la sal mono-maleato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 2.

10 3. Sal clorhidrato:

15 En la realización 3, la sal DE LA INVENCION es la sal clorhidrato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, por ejemplo, la sal mono-clorhidrato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina. La sal mono-clorhidrato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina puede producirse directamente a partir de una mezcla de síntesis mediante la adición de ácido clorhídrico.

Muestra buena solubilidad en medios acuosos (>30 mg/ml).

20 Es higroscópica y puede formar mono- y/o di-hidratos, dependiendo del nivel de humedad; cuando se pone a prueba, la LOD de una muestra fue de aproximadamente 5 %, y esta cantidad de agua se retuvo en condiciones normales (es decir, a 40-50 % de RH aproximadamente). En teoría, una cantidad de 5,2 % agua se correlaciona con 1 molécula de agua por molécula de sal. El aumento de humedad fue cercano al 5 %, a 85 % de RH —que se correlacionaría con 2 moléculas de agua por molécula de sal.

Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 2 °C/minuto, en 240 °C (inicio) con la posterior descomposición.

El patrón de XRPD de una muestra preparada directamente a partir de una mezcla de síntesis (por ejemplo, véase el

ejemplo 3.1.) se muestra en la figura 3. Las mediciones se llevaron a cabo a una temperatura de aproximadamente 22 °C y a una longitud de onda por rayos X, $A\lambda$, de 1,5418Å (CuK α λ = 1,5418Å).

Reseña del patrón de XRPD:

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
1	20,8	125,1		9	14,6	20,7
2	7,3	81,4		10	23,5	19,9
3	17,2	50,9		11	16,3	16,6
4	11,6	46,6		12	28,8	12
5	18,4	46,3		13	27,2	11,4
6	31,1	34,8		14	25	10,9
7	26,7	34,3		15	22,9	10,9
8	19,7	22,7		16	13,5	8,9

- 5 En una realización, la sal mono-clorhidrato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD con al menos cuatro, con mayor preferencia, cinco, por excelencia, con todos los picos siguientes a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 7,3; 11,6; 17,2; 18,4; 20,8 y 31,1; $\pm 0,2$, respectivamente.

- 10 En una realización, la sal mono-clorhidrato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 3.

4. Sal fosfato:

- 15 En la realización 4, la sal DE LA INVENCION es la sal fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo [2.2.2]octano, por ejemplo, la sal mono-fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina.

Se descubrió que dicha sal fosfato se presenta en más de una forma sólida.

4.1. Forma A de la sal mono-fosfato:

Una sal mono-fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina puede producirse a partir de etanol, cuando se usa un ácido fosfórico equivalente.

- 20 El patrón de XRPD de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el ejemplo 4.1) se muestra en la figura 4A. Las mediciones se llevaron a cabo a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda por rayos X, λ , de 1,5418Å (CuK α λ = 1,5418Å).

Reseña del patrón de XRPD:

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
1	17,7	76,3		10	18,8	20,7
2	14,3	76		11	12,2	16,3
3	18,2	75,1		12	30,4	13,8

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
4	19,7	64,9		13	25,7	13,2
5	16,5	56,3		14	22,8	12,8
6	4,7	46,6		15	22,5	12,6
7	20	40,2		16	29,4	12,5
8	21,8	29,7		17	35	10,6
9	26	24,4				

5 En una realización, la sal mono-fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD con al menos cuatro, con mayor preferencia, cinco, por excelencia, con todos los picos siguientes a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 4,7; 14,3; 16,5; 17,7; 18,2 y 19,7; $\pm 0,2$, respectivamente.

En una realización, la sal mono-fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 4A.

La forma A de la sal mono-fosfato muestra buena solubilidad en medios acuosos (>30 mg/ml).

- 10 Es levemente higroscópica: cuando se prueba, la LOD de una muestra fue de aproximadamente 0,5 % y el aumento de humedad fue del 0,2 %, a 85 % de RH.

Su punto de fusión/descomposición se determinó por calentamiento a 2 °C/minuto, en 222 °C aproximadamente.

4.2. Forma B de la sal fosfato:

- 15 Se halló otra forma de la sal fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina (forma B de la sal fosfato), tal como se describe en la sección de los ejemplos (véase el ejemplo 4.2). El patrón de XRPD asociado se muestra en la figura 4B.

Reseña del patrón de XRPD:

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
1	14,5	131,9		21	20,7	13,6
2	14	106,9		22	24,7	12,9
3	14,2	101,1		23	21	12,7
4	15,6	62,4		24	23,5	12,5
5	19,7	51,5		25	25,8	11,2
6	19,3	42,3		26	9	11,1
7	13,1	36		27	9,6	10,8
8	16,8	34,2		28	30,5	9,6
9	20	32,6		29	25,2	9,4

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
10	18	30,4		30	33,8	9,3
11	12,4	29,2		31	27,1	9,1
12	22,6	24,4		32	33,3	8,8
13	16,4	20,7		33	30,1	8
14	4,2	19,3		34	7,8	8
15	10,4	18		35	31,5	7,5
16	23	17,8		36	8,3	7,2
17	11,5	17,4		37	29,6	7,2
18	15,1	15,6		38	26,7	6,8
19	32,6	14,2		39	29,1	6,4
20	12	13,7		40	7,1	6,2

4.3. Forma C de la sal fosfato:

Se halló otra forma de la sal fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina (forma C de la sal fosfato), tal como se describe en la sección de los ejemplos (véase el ejemplo 4.3). El patrón de XRPD asociado se muestra en la figura 4C.

5

Reseña del patrón de XRPD:

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
1	4,6	155,5		9	20,2	36,2
2	14,9	68,8		10	25,8	32,8
3	16,9	54,8		11	18	22,9
4	17,7	50,4		12	30,1	17,4
5	19,9	47,6		13	22,7	16,2
6	18,6	44,6		14	29,4	16
7	13,9	44,5		15	12,1	11,1
8	21,6	37,5		16	7,2	9,7

5. Sal succinato:

En la realización 5, la sal DE LA INVENCION es la sal succinato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo [2.2.2]octano, por ejemplo, la sal mono-succinato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina.

Se descubrió que dicha sal mono-succinato se presenta en más de una forma sólida.

5 5.1 Forma A de la sal mono-succinato

Una sal mono-succinato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina puede producirse a partir de etanol cuando se usa un ácido succínico equivalente.

10 El patrón de XRPD de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el ejemplo 5) se muestra en la figura 5A. Las mediciones se llevaron a cabo a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda por rayos X, λ , de 1,5418Å (CuK α λ = 1,5418Å).

Reseña del patrón de XRPD:

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
1	17,4	178,5		11	14,8	17,1
2	19,4	161,1		12	9,2	15,2
3	10,7	45,4		13	29,1	15
4	15,2	38,7		14	23	14,6
5	15,8	31,5		15	6,5	14,6
6	23,7	28,2		16	25,3	13,1
7	13,3	28,1		17	30	12,5
8	21,8	24,8		18	24,6	11,4
9	18,4	23,7		19	32,9	11
10	12,9	19,5				

15 En una realización, la sal mono-succinato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD con al menos cuatro, con mayor preferencia, cinco, por excelencia, con todos los picos siguientes a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 10,7; 15,2; 15,8; 17,4; 19,4 y 23,7; $\pm 0,2$, respectivamente.

20 En una realización, la sal mono-succinato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 5A.

La forma A de la sal mono-succinato muestra buena solubilidad en medios acuosos (2-15 mg/ml). Se considera que es un mono-hidrato cuando al someterla a prueba, la LOD de la muestra era de aproximadamente 4,5 %. En teoría, una cantidad de 4,1 % agua se correlaciona con 1 molécula de agua por molécula de sal. El aumento de humedad fue del 0,3 %, al 85 % de RH.

25 Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 2 °C/minuto en 113 °C (inicio) con la posterior descomposición.

5.2. Forma B de la sal mono-succinato:

Se halló otra forma de la sal succinato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina (forma B de la sal mono-succinato), tal como se describe en la sección de los ejemplos (véase el ejemplo

5.2). El patrón de XRPD asociado se muestra en la figura 5B.

Reseña del patrón de XRPD:

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
1	7,7	2279		11	16,9	462
2	18,1	1417		12	25,5	423
3	3,8	909		13	18,8	418
4	20,8	901		14	21,9	367
5	17	816		15	22,7	306
6	22,3	765		16	27,4	301
7	15,5	639		17	24,5	292
8	23,9	578		18	13,8	273
9	24	564		19	11,6	226
10	19,4	463				

6. Sal malonato:

- 5 En la realización 6, la sal DE LA INVENCION es la sal malonato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, por ejemplo, la sal mono-malonato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina. La sal mono-malonato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina puede producirse a partir del acetonitrilo cuando se usa un ácido malónico equivalente.

- 10 Muestra buena solubilidad en medios acuosos (>30 mg/ml).

Es levemente higroscópica: cuando se la sometió a prueba, la LOD de una muestra fue 0 % y el aumento de humedad fue del 1,3 % al 85 % de RH.

Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 2 °C/minuto en 140 °C (inicio) con la posterior descomposición.

- 15 El patrón de XRPD de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el ejemplo 6) se presenta en la figura 6. Las mediciones se llevaron a cabo a una temperatura de aproximadamente 22 °C y a una longitud de onda por rayos X, λ , de 1,5418Å (CuK α λ = 1,5418Å).

Reseña del patrón de XRPD:

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad		N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
1	5	78,1		16	27	20,1
2	24,3	75		17	20,9	18
3	16,8	63,2		18	30,1	17,9
4	18,1	55,8		19	32,2	14,3

N.º	2 theta (grados °)	Intensidad	N.º	2 theta (grados °)	Intensidad
5	13	53,2	20	31	13,4
6	19,8	53	21	14,3	13,3
7	17,1	52,3	22	10,2	11,8
8	15,6	51,9	23	21,4	11,3
9	20,2	50,7	24	34	10,6
10	18,7	33	25	33,5	10,5
11	15,1	31,3	26	25,9	9,4
12	29,1	28,5	27	25,2	9,1
13	12,2	23,6	28	34,5	8,7
14	28,8	23,5	29	35,8	8,3
15	27,5	21,4	30	35,2	7,2

En una realización, la sal mono-malonato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD con al menos cuatro, con mayor preferencia, cinco, por excelencia, con todos los picos siguientes a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 5,0; 13,0; 16,8; 18,1; 19,8 y 24,3; $\pm 0,2$, respectivamente.

- 5 En una realización, la sal mono-malonato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 6.

Métodos de preparación para las formas cristalinas

- 10 Las formas cristalinas pueden prepararse por diversos métodos, lo cual incluye, por ejemplo, la cristalización o recristalización a partir de un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento desde un material fundido, transformación en estado sólido a partir de otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico y rociado por chorros. Las técnicas para la cristalización o recristalización de las formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, la reducción de la temperatura de la mezcla de disolventes, la siembra de cristales de una mezcla supersaturada de disolventes de la molécula y/o sal, la liofilización de la mezcla de disolventes, y la adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Es posible emplear técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar las formas cristalinas que incluyen polimorfos.

- 20 Los cristales de los fármacos, incluidos los polimorfos, los métodos de preparación y la caracterización de los cristales de los fármacos se debaten en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, y J.G. Stowell, 2.^a Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

- 25 Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del disolvente o disolventes depende típicamente de uno o más factores, tales como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización y la presión del vapor del disolvente. Es posible emplear combinaciones de disolventes; por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente para obtener una disolución, a lo cual sigue la adición de un antidisolvente para reducir la solubilidad del compuesto en la disolución y lograr la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad.

- 30 En un método para preparar cristales, un compuesto se suspende y/o agita en un disolvente adecuado para obtener una suspensión, la cual se puede calentar para promover la disolución. El término "suspensión", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, significa una disolución saturada del compuesto, que también puede contener una cantidad adicional del compuesto, para obtener una mezcla heterogénea del compuesto y un disolvente a una

temperatura dada.

Es posible añadir cristales semilla a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización (véase "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J.W. Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971,26, 369-377). En general, se usan cristales semilla pequeños. Los cristales semilla pequeños pueden generarse por tamizado, molienda o micronización de cristales grandes o por microcristalización de soluciones. Habrá que ser cautelosos para evitar que la molienda o micronización de los cristales no derive en ningún cambio en la cristalinidad respecto de la forma de cristal deseada (es decir, cambio hacia un amorfo u otro polimorfo).

Una mezcla de cristalización enfriada puede filtrarse al vacío, y los sólidos aislados se pueden lavar con un disolvente adecuado, tal como disolvente de recristalización frío, y secar bajo purga con nitrógeno para obtener la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tales como resonancia magnética nuclear en estado sólido, calorimetría por barrido diferencial, difracción de polvos por rayos X o similares, para garantizar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce típicamente en una cantidad superior al 70 % en peso aproximadamente del rendimiento aislado, con preferencia, mayor que el 90 % del rendimiento aislado, sobre la base del peso del compuesto originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. Los grumos pueden eliminarse del producto por tamizado o tamizado forzado, de ser necesario.

Es posible preparar las formas cristalinas directamente a partir del medio de reacción del proceso final para preparar (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano o una SAL DE LA INVENCION. Esto puede lograrse, por ejemplo, empleando en la etapa final del proceso, un disolvente o una mezcla de disolventes a partir de los cuales pueda cristalizarse la SAL DE LA INVENCION. De manera alternativa, las formas cristalinas se pueden obtener por técnicas de destilación o adición de disolventes. Los disolventes adecuados a estos efectos incluyen, por ejemplo, disolventes no polares y disolventes polares, incluidos los disolventes polares próticos, tales como alcoholes, y disolventes polares apróticos, tales como cetonas.

La presencia de más de un polimorfo en una muestra puede determinarse por técnicas tales como difracción de polvos por rayos X (PXRD, *powder X-ray diffraction*) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido. Por ejemplo, la presencia de picos extra en la comparación de un patrón de PXRD medido por la vía experimental un patrón de PXRD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. La PXRD simulada se puede calcular a partir de los datos de los rayos X con un solo cristal; véase Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (Abril de 1963).

En muchas cristalizaciones enfriadas y/o sembradas de la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano se obtienen partículas finas. Las partículas finas típicamente tienen la desventaja de que tienen malas propiedades de filtración y mala fluidez, lo cual es especialmente desfavorable para la granulación en seco ampliamente utilizada, empleando compactación en rodillos. Se halló que, dependiendo de las técnicas de cristalización, es posible obtener un tamaño medio de partícula de los cristales superior a 15 μm . Como se explicó antes, estos tamaños medios de partículas son especialmente adecuados para el trabajo de formulación.

La frase "tamaño medio de partícula" (X_{50}) se refiere a una distribución del tamaño del cristal en el cual el 50 % de los cristales en relación con el volumen total de las partículas tienen un diámetro menor de una esfera equivalente que el valor dado.

El término " X_{90} " se refiere a una distribución del tamaño del cristal en la cual el 90 % de cristales con relación al volumen total de las partículas tienen un diámetro menor de una esfera equivalente que el valor dado. El término " X_{10} " se refiere a una distribución del tamaño del cristal en la cual el 10 % de los cristales con relación al volumen total de las partículas tienen un diámetro menor de una esfera equivalente que el valor dado.

En consecuencia, una realización de la invención consiste en un método para preparar una sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, que comprende las siguientes etapas :

(a) preparar una disolución de una sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en una mezcla de disolventes de un alcohol primario, un alcohol secundario y agua, en la que la relación en volumen de alcohol primario a alcohol secundario varía de 9:1 a 1:1, y en la que la relación en volumen de los alcoholes al agua es de 9:1 a 19:1;

(b) calentar la disolución de la etapa (a) a una temperatura elevada;

(c) añadir la disolución de la etapa (b) de manera gradual, a un antidisolvente de éter, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y 55 °C, hasta alcanzar una relación volumétrica de la disolución de la etapa (b) al antidisolvente de éter de 1:1 a 1:5; donde, luego de añadir una cantidad de la disolución de la etapa (b) variable entre el 10 % y el 40 % de la cantidad total, la disolución resultante se siembra con cristales semilla de una sal de

mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, donde los cristales semilla están suspendidos en un alcohol secundario;

(d) enfriar la disolución sembrada de la etapa (c) de manera gradual, hasta alcanzar una temperatura inferior a la ambiental y

- 5 (e) aislar los sólidos por filtración para obtener la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina.

Los ejemplos de alcoholes primarios son metanol o etanol. Un ejemplo de un alcohol secundario es el isopropanol. Un ejemplo de un antidisolvente de éter es butilmetiléter terciario.

- 10 Típicamente, el tamaño medio de partícula de los cristales semilla varía entre 1 μm y 10 μm . Típicamente los cristales semilla se añaden en una cantidad variable entre 0,08 % y 2 % de la cantidad de la sal en la etapa (a).

Una realización de la invención consiste en un método para preparar una sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, que comprende las siguientes etapas:

- 15 (a) Preparar una disolución de una sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en una mezcla de etanol, isopropanol y agua, donde la relación volumétrica del etanol al isopropanol es de aproximadamente 75:15, y donde la relación volumétrica de los alcoholes al agua es de aproximadamente 90:10;

(b) calentar la disolución de la etapa (a) hasta una temperatura cercana a los 50 °C;

- 20 (c) añadir la disolución de la etapa (b) de manera gradual a butilmetiléter terciario, a una temperatura de aproximadamente 50 °C hasta alcanzar una relación volumétrica de la disolución de la etapa (b):butilmetiléter terciario de aproximadamente 75:25; donde, luego de añadir una cantidad de la disolución de la etapa (b) cercana al 25 % de la cantidad total, la disolución resultante se siembra con cristales semilla de una sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, donde el tamaño medio de partícula de los cristales semilla es de aproximadamente 10 μm , donde los cristales semilla se añaden en una cantidad cercana al 0,08 % de la cantidad de la sal en la etapa (a), y donde los cristales semilla están suspendidos en isopropanol;
- 25

(d) enfriar la disolución sembrada de la etapa (c) de manera gradual hasta alcanzar una temperatura cercana a 0 °C y

(e) aislar los sólidos por filtración para obtener la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina.

- 30 Otra realización de la invención es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, en la que el tamaño medio de partícula de los cristales es de al menos 15 μm .

- 35 Otra realización de la invención es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, en la que el tamaño medio de partícula de los cristales es de al menos 20 μm .

Otra realización de la invención es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, en la que el tamaño medio de partícula de los cristales es de al menos 25 μm .

- 40 Otra realización de la invención es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, en la que el tamaño medio de partícula de los cristales varía entre 20 μm y 35 μm .

Otra realización de la invención es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, en la que el tamaño medio de partícula de los cristales varía entre 20 μm y 35 μm ; la X_{10} varía entre 3 μm y 10 μm ; y la X_{90} varía entre 70 μm y 90 μm .

- 45 Otra realización de la invención es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, en la que el tamaño medio de partícula de los cristales varía entre 25 μm y 30 μm .

Análisis de forma sólidas

- 50 La forma sólida de una SAL DE LA INVENCION puede caracterizarse usando diversas técnicas, cuya operación es ampliamente conocida para el experto en la técnica.

- Las formas pueden caracterizarse y distinguirse usando una única difracción por rayos X de los cristales, que se basa en mediciones de células unitarias de un solo cristal de la forma, a una temperatura analítica fija. Se provee una descripción detallada de las células unitarias en Stout & Jensen, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3. De manera alternativa, el arreglo único de los átomos en la relación espacial, dentro de la red cristalina puede caracterizarse de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionales observadas. Otro medio de caracterizar la estructura cristalina es por difracción de polvos por rayos X análisis, donde el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa un material en polvo puro, ejecutados ambos a la misma temperatura analítica, y las mediciones para la forma de interés se caracteriza como una serie de valores 2θ (usualmente, cuatro o más).
- 5
- 10 Es posible usar otros medios de caracterizar la forma, tales como resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido, calorimetría por barrido diferencial, termografía y examen macroscópico de la morfología cristalina o amorfa. Estos parámetros también se pueden usar en combinación para caracterizar la forma de interés.

Los tamaños medios de partículas, X_{90} y X_{10} típicamente se miden por difracción de luz Fraunhofer.

Utilidad

- 15 Las SALES DE LA INVENCION exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se administran a seres humanos y animales y, por tanto, son de utilidad como productos farmacéuticos. Las SALES DE LA INVENCION son agonistas parciales selectivos de $\alpha 7$ -nAChR.

Debido a sus perfiles farmacológicos, se anticipa que las SALES DE LA INVENCION son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones tan diversas como enfermedades relacionadas con el SNC, enfermedades relacionadas con el SNP, enfermedades relacionadas con la inflamación, dolor y síntomas de abstinencia causados por abuso de sustancias químicas.

20

Las enfermedades o trastornos relacionados con el SNC incluyen los trastornos generales de la ansiedad, trastornos cognitivos, los déficits y las disfunciones del aprendizaje y la memoria, la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*), enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica, deterioro cognitivo leve (MCI, *mild cognitive impairment*) en personas de edad avanzada, MCI amnésico, deterioro de la memoria relacionado con la edad, déficit de la atención y trastorno de la hiperactividad (ADHD, *attention deficit and hyperactivity disorder*), enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por la L-dopa asociadas con la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS [*amyotrophic lateral sclerosis*, esclerosis lateral amiotrófica], trastornos neurodegenerativos priónicos, tales como la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y la enfermedad de kuru, síndrome de Gilles de la Tourette, psicosis, depresión y trastornos depresivos, manía, depresión maniaca, esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del pánico, trastornos de la alimentación, nocicepción, demencia asociada al SIDA, demencia senil, disfunciones cognitivas leves relacionadas con la edad, autismo, dislexia, discinesia tardía, epilepsia y trastornos convulsivos, trastornos por estrés posttraumático, anoxia transitoria, pseudodemencia, síndrome premenstrual, síndrome de la fase lútea tardía y *jet lag* [descompensación horaria por viajes en avión].

25

30

Asimismo, las SALES DE LA INVENCION pueden ser de utilidad para el tratamiento de trastornos endócrinos, tales como tirotoxicosis, feocromocitoma, hipertensión y arritmias, así como también, angina de pecho, hiperquinesia, eyaculación precoz y dificultad eréctil.

35

Más aún, las SALES DE LA INVENCION pueden ser de utilidad en el tratamiento de trastornos inflamatorios (Wang et al., *Nature* 2003, 421, 384; de Jonge et al., *Nature Immunology* 2005, 6, 844; Saeed et al., *JEM* 2005, 7, 1113), trastornos o afecciones, incluidos los trastornos inflamatorios de la piel, artritis reumatoide, íleo posoperatorio, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerante, septicemia, fibromialgia, pancreatitis y diarrea.

40

Las SALES DE LA INVENCION pueden ser, además, de utilidad para el tratamiento de los síntomas de abstinencia causados por la terminación del uso de sustancias adictivas, como la heroína, cocaína, tabaco, nicotina, opioides, benzodiazepinas y alcohol.

45

Por otra parte, las SALES DE LA INVENCION pueden ser de utilidad para el tratamiento del dolor, por ejemplo, causado por migraña, dolor posoperatorio, dolor del miembro fantasma o dolor vinculado con el cáncer. El dolor puede comprender dolor inflamatorio o neuropático, dolor central, cefalea crónica, dolor relacionado con la neuropatía diabética, con la neuralgia terapéutica o con la lesión del nervio periférico.

Por otra parte, los trastornos oculares degenerativos, que se pueden tratar incluyen enfermedades oculares, que pueden implicar directa o indirectamente la degeneración de las células de la retina, lo cual incluye retinopatías isquémicas en general, neuropatía óptica isquémica anterior, todas las formas de neuritis óptica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD, *age-related macular degeneration*), en sus formas secas (AMD seca) y sus formas húmedas (AMD húmeda), retinopatía diabética, edema macular cistoide (CME, *cystoid macular edema*), desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, enfermedad de Stargardt, degeneración retinal viteliforme de Best,

50

55

amaurosis congénita de Leber y otras degeneraciones hereditarias de la retina, miopía patológica, retinopatía de prematuros y neuropatía óptica hereditaria de Leber.

5 Las SALES DE LA INVENCIÓN pueden combinarse con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: (a) antipsicóticos convencionales y (b) antipsicóticos atípicos, en los cuales el antipsicótico está presente en la forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial con el fin de tratar los trastornos psiquiátricos. La frase "trastornos psiquiátricos", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, incluye, aunque no de manera limitativa, la esquizofrenia, trastornos de la ansiedad, depresión y trastornos bipolares. Con preferencia, el trastorno psiquiátrico es esquizofrenia, con mayor preferencia esquizofrenia refractaria a la monoterapia, que emplea uno de los constituyentes de la combinación solo.

10 La frase "antipsicóticos convencionales", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, incluye, aunque no taxativamente, haloperidol, flufenazina, tiotixeno y flupentixol.

La frase "antipsicóticos atípicos", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva incluye, aunque no taxativamente clozaril, risperidone, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

15 Las SALES DE LA INVENCIÓN son de utilidad en el tratamiento de las enfermedades/afecciones mencionadas con anterioridad.

En consecuencia, la invención también se refiere a una SAL DE LA INVENCIÓN (por ejemplo, la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina), para usar como un medicamento.

20 En otra realización, la invención también se refiere a una SAL DE LA INVENCIÓN (por ejemplo, la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina) para usar en la prevención, el tratamiento y/o el retraso del avance de una enfermedad o afección, en la que la activación de $\alpha 7$ -nAChR desempeña una función o está implicada.

25 En otra realización, la invención también se refiere a una SAL DE LA INVENCIÓN (por ejemplo, la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina) para usar en la prevención, el tratamiento y/o el retraso del avance de un trastorno psiquiátrico o neurodegenerativo.

En otra realización, la invención también se refiere al uso de una SAL DE LA INVENCIÓN (por ejemplo, la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina) para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención, al tratamiento y/o al retraso del avance de una enfermedad o afección, en la que la activación de $\alpha 7$ -nAChR desempeña una función o está implicada.

30 En otra realización, la invención también se refiere al uso de una SAL DE LA INVENCIÓN (por ejemplo, la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina) para la fabricación de un medicamento para la prevención, el tratamiento y/o el retraso del avance de un trastorno psiquiátrico o neurodegenerativo.

35 El tratamiento puede comprender una reducción en las características asociadas con la enfermedad, la afección o el trastorno, lo cual incluye, aunque no de manera taxativa, por ejemplo, para la esquizofrenia: la reducción en los síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas del humor y/o síntomas cognitivos y/o reducción en la conducta impulsiva o violenta.

En el caso del tratamiento profiláctico, la SAL DE LA INVENCIÓN puede usarse para retrasar o prevenir el inicio del trastorno del movimiento instantáneo.

40 El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, se refiere, con preferencia, a un ser humano, en especial, a un paciente al que se le está diagnosticando la enfermedad, la afección o el trastorno.

45 La frase "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, típicamente se refiere a una cantidad del fármaco, que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para proveer un beneficio terapéutico, por ejemplo, que es suficiente para tratar, prevenir o demorar el avance de la enfermedad, la afección o el trastorno (por ejemplo, la cantidad provee una mejora de los síntomas, por ejemplo, conlleva a una reducción de los síntomas positivos en pacientes esquizofrénicos).

50 Para las indicaciones antes citadas (las enfermedades, afecciones y/o trastornos), la posología apropiada variará según, por ejemplo, el hospedador, el modo de administración y la naturaleza y la gravedad de la afección que se está tratando. No obstante ello, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria variable entre aproximadamente 0,01 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia entre aproximadamente 0,1 y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, 1 mg/kg. En mamíferos de mayor tamaño, por ejemplo, en seres humanos, una dosificación diaria indicada se ubica en el intervalo de entre

aproximadamente 0,1 y alrededor de 1000 mg, con preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 400 mg, por excelencia, entre aproximadamente 3 y alrededor de 100 mg de una SAL DE LA INVENCION administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis dividida de hasta cuatro veces por día.

5 Las formas amorfas/formas cristalinas de las SALES DE LA INVENCION son de utilidad como intermediarios para preparar las formas cristalinas/otras formas cristalinas de SALES DE LA INVENCION que son útiles en el tratamiento de las enfermedades/afecciones antes citadas.

Formulaciones que comprenden las SALES DE LA INVENCION

10 Las SALES DE LA INVENCION pueden emplearse solas o en combinación, o formularse con uno o más excipientes y/u otros principios farmacéuticos activos para proporcionar formulaciones adecuadas para el tratamiento de las enfermedades/afecciones antes citadas.

Por tanto, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una SAL DE LA INVENCION como principio activo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

15 Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, con preferencia, es adecuada para la administración entérica, por ejemplo, la administración oral o rectal; o la administración parenteral, por ejemplo, la administración intramuscular, intravenosa, nasal o transdérmica, a un animal de sangre caliente (seres humanos y animales) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los principios activos y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren las composiciones para la administración oral o transdérmica.

20 Una composición para la administración entérica o parenteral es, por ejemplo, una forma de dosificación unitaria, tales como un comprimido recubierto, un comprimido, una cápsula, un supositorio o una ampolla.

El contenido unitario del o los de principios activos en una dosis individual no necesita en sí constituir una cantidad terapéuticamente efectiva, dado que dicha cantidad puede lograrse mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

25 Una composición de acuerdo con la invención puede contener, entre, por ejemplo, 0,1 y 100 % del o de los principios activos en peso, por ejemplo, entre el 1 y el 10 % en peso, por ejemplo, entre el 11 y el 25 % en peso, o entre el 20 y el 60 % en peso.

30 De no indicarse lo contrario, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se prepara de una manera conocida *per se*, por ejemplo, por medio de mezcla convencional, granulado, recubrimiento con azúcar, procesos de disolución o liofilización. Al preparar, por ejemplo, una composición para una forma de dosificación oral, es posible emplear cualquiera de los portadores farmacéuticos habituales, por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes, cargas, tales como almidones, azúcares o celulosa microcristalina, atentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, agentes de deslizamiento y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de unidades de dosificación orales más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean los portadores farmacéuticos sólidos.

35 Los ejemplos de las cargas son un almidón, por ejemplo, almidón de maíz; un azúcar, por ejemplo, lactosa pulverizada; o una celulosa, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa. Las cargas típicamente están presentes en una cantidad variable entre por ejemplo, 1 y 70 % en peso.

40 Los ejemplos de desintegrantes son glicolato de almidón sódico, por ejemplo, glicolato de almidón sódico del tipo A; carboximetilcelulosa de sodio o calcio (carmelosa de sodio o calcio); carboximetilcelulosa sódica entrecruzada (croscarmelosa sódica); almidón; almidón de hidroxipropilo; monohidrato de lactosa y almidón de maíz; quitosana; povidona o povidona entrecruzada (crospovidona). Los desintegrantes típicamente están presentes en una cantidad variable entre por ejemplo, 0,5 y 15 % en peso, en especial, 1,5 a 5 % en peso.

45 Los ejemplos de lubricantes son ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, palmitoestearato de glicerilo, estearil-fumarato de sodio, lauril-sulfato de sodio, behenatos de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, cetil-ésteres de cera o talco. Los lubricantes típicamente están presentes en una cantidad variable entre típicamente 0,5 y 10 % en peso, en especial, entre 1,5 y 3 % en peso.

50 Los ejemplos de agentes deslizantes son dióxido de silicio coloidal, talco, fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo, sílice coloidal hidrofóbica, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio. Los agentes deslizantes típicamente están presentes en una cantidad variable entre, por ejemplo, 0,01 y 5 % en peso, en especial, de 0,1 a 1 % en peso.

De manera opcional, los comprimidos pueden estar recubiertos, por ejemplo, con talco o un polisacárido (por

ejemplo, celulosa) o recubierto hidroxipropilmetilcelulosa. Como ejemplo, la formulación de recubrimiento podría ser una de las formulaciones descritas en la siguiente tabla o una mezcla de ellos.

Color	Blanco	Amarillo	Rojo	Negro
	(p/p) %	(p/p) %	(p/p) %	(p/p) %
Hidroxipropil-metilcelulosa 3 cps	60-80	60-80	60-80	60-80
Polietilenglicol 4000	5-10	5-10	5-10	5-10
Talco	5-10	5-10	5-10	5-10
Dióxido de titanio	1-20	-	-	-
Óxido de hierro, amarillo	-	1-20	-	-
Óxido de hierro, rojo	-	-	1-20	-
Óxido de hierro, negro	-	-	-	1-20

5 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como principio activo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la composición se encuentra en forma de un comprimido.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como principio activo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la composición se encuentra en forma de un cápsula.

10 Los comprimidos/las cápsulas tienen que ubicarse en un cierto intervalo de tamaños: no deben ser ni demasiado grandes, para evitar molestias/problemas cuando se los traga, ni tampoco tan pequeños, porque debe envasárselos de manera confiable y ser fáciles de manipular, por ejemplo, durante las dosificaciones a múltiples pacientes en un entorno hospitalario y/o para la dosificación individual que deben autoadministrarse los ancianos.

15 Por otro lado, es importante que tengan buenas propiedades físicoquímicas y de almacenamiento. Los comprimidos/las cápsulas deben ser fáciles de fabricar y mostrar un alto nivel de uniformidad en la distribución del principio activo en toda la composición.

20 Es de particular importancia que el principio activo permanezca químicamente estable durante su vida útil potencialmente prolongada. Cuando se evalúa la estabilidad durante el almacenamiento, las cantidades relativas de productos de degradación individuales en comparación con la cantidad total del principio activo se tienen en cuenta. Los productos de degradación individuales deben estar presentes en bajas cantidades relativas, para garantizar que ningún producto individual pueda alcanzar un nivel no aceptable, por ejemplo, cuando el principio activo se administre en dosis altas.

Se ha descubierto que el mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano es muy estable en los comprimidos en los que solo se usan ciertos lubricantes.

25 La invención también se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido que comprende lo siguiente:

(a) mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como principio activo;

(b) una carga;

(c) un desintegrante;

30 (d) un lubricante y

(e) un agente de deslizamiento;

donde el único lubricante presente es un lubricante seleccionado entre estearil-fumarato de sodio, lauril-sulfato de

sodio, behenatos de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, cetil-ésteres de cera y talco.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende lo siguiente:

- 5 (a) hasta un 10 % en peso de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como principio activo (por ejemplo, entre 0,1 y 3 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 0.7 % en peso);
- (b) una carga que comprende almidón de maíz (por ejemplo, entre 1 y 20 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 13 % en peso); celulosa microcristalina (por ejemplo, entre 15 y 35 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 25 % en peso); y lactosa pulverizada (por ejemplo, entre 40 y 75 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 68 % en peso);
- 10 (c) un desintegrante que comprende carboximetilcelulosa sódica XL (por ejemplo, entre 0,5 y 5 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 2 % en peso);
- (d) un lubricante (por ejemplo, entre 0,5 y 3 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 1,5 % en peso) y
- (e) un agente de deslizamiento que comprende Aerosil (por ejemplo, entre 0,1 y 1 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 0.5 % en peso);
- 15 donde el único lubricante presente es estearil-fumarato de sodio.

Se ha descubierto que los comprimidos que comprenden mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en bajos porcentajes en peso que se fabrican como comprimidos bicapa son muy estables. Dichos comprimidos bicapa comprenden una capa de principio activo y una capa auxiliar desprovista del mono-fumarato.

- 20 La invención también se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende entre 1 y 10 % en peso de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como principio activo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable;
- en la cual la composición comprende una capa de principio activo que comprende el mono-fumarato y una capa de auxiliar que está desprovista del mono-fumarato;
- 25 donde la relación en peso de la capa del principio activo a la capa del auxiliar varía entre 10:90 y 90:10 (por ejemplo, entre 20:80 y 50 a 50; por ejemplo, entre 20:80 y 40:60; por ejemplo, entre aproximadamente 22,5 y 77,5).
- La invención también se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende entre 1 y 10 % en peso de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como principio activo (por ejemplo, entre 1 y 5 % en peso, por ejemplo, entre 2 y 4 % en peso);
- 30 donde la composición comprende una capa del principio activo que comprende el mono-fumarato y una capa de auxiliar que está desprovista del mono-fumarato;
- donde la relación en peso de la capa del principio activo a la capa del auxiliar varía entre 10:90 y 90:10 (por ejemplo, entre 20:80 y 50 a 50; por ejemplo, entre 20:80 y 40:60; por ejemplo, entre aproximadamente 22,5 y 77,5); donde la capa del principio activo comprende lo siguiente:

- 35 (1a) entre 11 y 25 % en peso de la capa del principio activo mono-fumarato (por ejemplo, entre 11 y 20 % en peso de la capa del principio activo, por ejemplo, aproximadamente 15,5 % en peso de la capa del principio activo);
- (1b) una carga;
- (1c) un desintegrante;
- (1d) un lubricante y
- 40 (1e) un agente de deslizamiento y

donde la capa de auxiliar comprende lo siguiente:

- (2a) una carga;
- (2b) un desintegrante;
- 45 (2c) un lubricante y

(2d) un agente de deslizamiento.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende entre 1 y 10 % en peso de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como principio activo (por ejemplo, entre 1 y 5 % en peso, por ejemplo, entre 2 y 4 % en peso);

5 donde la composición comprende una capa del principio activo, que comprende el mono-fumarato y una capa de auxiliar que está desprovista del mono-fumarato;

donde la relación en peso de la capa del principio activo a la capa del auxiliar varía entre 10:90 y 90:10 (por ejemplo, entre 20:80 y 50 a 50; por ejemplo, entre 20:80 y 40:60; por ejemplo, aproximadamente entre 22,5 y 77,5); donde la capa del principio activo comprende:

10 (1a) entre 11 y 25 % en peso de la capa del principio activo mono-fumarato (por ejemplo, entre 11 y 20 % en peso de la capa del principio activo, por ejemplo, aproximadamente 15,5 % en peso de la capa del principio activo);

(1b) una carga que comprende celulosa microcristalina (por ejemplo, entre 15 y 35 % en peso de la capa del principio activo, por ejemplo, aproximadamente 25 % en peso); y lactosa pulverizada (por ejemplo, entre 40 y 70 % en peso de la capa del principio activo, por ejemplo, aproximadamente 53 % en peso);

15 (1c) un desintegrante que comprende carboximetilcelulosa sódica XL (por ejemplo, entre 1 y 5 % en peso de la capa del principio activo, por ejemplo, aproximadamente 3 % en peso);

(1d) un lubricante que comprende estearil-fumarato de sodio (por ejemplo, entre 1 y 5 % en peso de la capa del principio activo, por ejemplo, aproximadamente 3 % en peso) y

20 (1e) un agente de deslizamiento que comprende Aerosil (por ejemplo, entre 0,1 y 1 % en peso de la capa del principio activo, por ejemplo, aproximadamente 0,5 % en peso) y

donde la capa de auxiliar comprende lo siguiente:

(2a) una carga que comprende celulosa microcristalina (por ejemplo, entre 10 y 35 % en peso de la capa de auxiliar, por ejemplo, aproximadamente 26 % en peso); y lactosa pulverizada (por ejemplo, entre 50 y 75 % en peso de la capa de auxiliar, por ejemplo, aproximadamente 69 % en peso);

25 (2b) un desintegrante que comprende carboximetilcelulosa sódica XL (por ejemplo, entre 1 y 3 % en peso de la capa de auxiliar, por ejemplo, aproximadamente 1,9 % en peso);

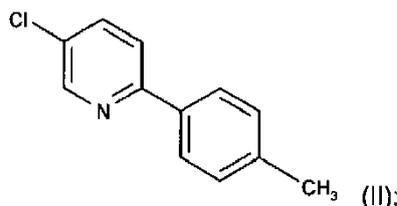
(2c) un lubricante que comprende estearil-fumarato de sodio (por ejemplo, entre 1 y 5 % en peso de la capa de auxiliar, por ejemplo, aproximadamente 3 % en peso) y

30 (2d) un agente de deslizamiento que comprende Aerosil (por ejemplo, entre 0,1 y 1 % en peso de la capa de auxiliar, por ejemplo, aproximadamente 0,5 % en peso).

II. Métodos para preparar las sales de diariléteres aza-bicíclicos o sus intermediarios

La presente invención también se refiere a procesos novedosos para la producción de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en la forma libre o en forma de sal y su precursor directo, 5-cloro-2-(4-metilfenil)-piridina.

35 El compuesto 5-cloro-2-(4-metilfenil)-piridina de la fórmula II



40 es un intermediario valioso en la producción de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano de la fórmula I

a) uno cualquiera de los métodos de la Sección A para convertir el compuesto de la fórmula (III) en un compuesto de la fórmula (II) o una de sus sales y

b) uno cualquiera de los métodos de la Sección B para convertir el compuesto de la fórmula (II) o la sal del mismo en el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales.

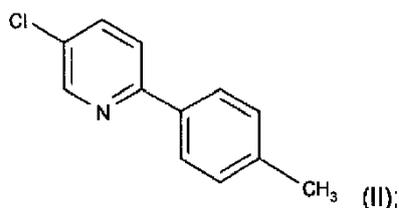
5 Las secciones A y B como tales son también las realizaciones preferidas de la presente invención.

La invención se refiere especialmente a los procesos que se describen en cada sección. Del mismo modo, la invención se refiere, independientemente, a cada etapa individual que se describe en una secuencia de procesos con la correspondiente sección. Por tanto, todas y cada una de las etapas individuales de cualquiera de los procesos, que consista en una secuencia de etapas aquí descritas es, en sí mismo, una realización preferida de la
 10 presente invención.

Cabe destacar que las explicaciones efectuadas en una sección también se aplican a las demás secciones, salvo que se indique lo contrario.

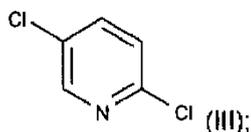
Sección A:

15 En la sección A, la presente invención se refiere a un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula II o una de sus sales



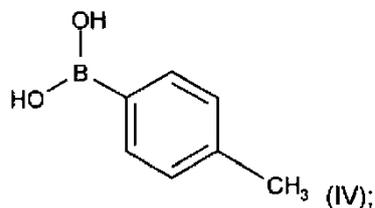
que comprende lo siguiente:

20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III:

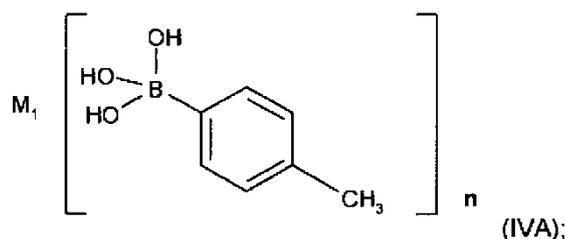


con un compuesto de la fórmula IV:

25



y/o con un compuesto de la fórmula IVA:



donde M_1 es alcalino y n es 1 o M_1 es alcalinotérreo y n es 2; en presencia de un catalizador de paladio; una base seleccionada entre una base de carbonato, una base de fosfato, una base de hidróxido y una base de alcoholato; agua y un disolvente inerte; para formar el compuesto de la fórmula II y

b) de manera opcional, convertir el compuesto de la fórmula II en una de sus sales.

Etapa de reacción a)

En una realización del proceso de la sección A, se producen los compuestos de la fórmula II en forma de base libre.

El compuesto de la fórmula III se encuentra fácilmente disponible en plaza. Este compuesto de partida se distingue del correspondiente compuesto de partida del estado de la técnica (es decir, de la 2-bromo-5-cloropiridina) porque se puede acceder a fácilmente y de un modo económico. Sin embargo, se sabe que en las condiciones de acoplamiento de Suzuki catalizado con paladio, esta clase de compuestos de partida, las 2-cloro-piridinas, son más difíciles de acoplar con alto rendimiento/buena pureza, debido a la menor reactividad del grupo de salida de cloro, en comparación con los análogos del bromo. Como la invención hace que estos compuestos de partida sean accesibles para el acoplamiento de Suzuki catalizado con paladio con alto rendimiento/buena pureza, el proceso de la sección A es especialmente interesante desde un punto de vista económico. Por otra parte, es posible usar bajas cargas de catalizador de paladio de < 1 % en mol.

El compuesto de la fórmula IV se encuentra fácilmente disponible en plaza. En una realización del proceso de la sección A, se usa un compuesto de la fórmula IV.

El término “álcali” en los compuestos de la fórmula IVA se refiere típicamente al sodio o potasio; la frase “alcalinotérreo” típicamente se refiere al magnesio o al calcio. Los compuestos de la fórmula IVA son accesibles según los métodos conocidos (por ejemplo, Organic letters (8), 2006, 4071-4074 y las referencias allí citadas). En una realización del proceso de la sección A, se emplea un compuesto de la fórmula IVA.

En el proceso de la sección A, es posible usar los compuestos de la fórmula III típicamente en porcentajes en masa variables entre 0,5 (p/p) % y 10 (p/p) %. Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula III se emplean en porcentajes en masa de entre 2,5 (p/p) % y 8 (p/p) %. Con mayor preferencia todavía, los compuestos de la fórmula III se emplean en porcentajes en masa de entre 4,5 (p/p) % y 6,5 (p/p) %, por ejemplo, aproximadamente 5,1 (p/p) %. La posibilidad de usar altos porcentajes en masa/concentraciones de compuestos de la fórmula III es una ventaja importante del proceso de acuerdo con la invención, dado que con altas concentraciones de materiales de partida se necesita menos disolvente, lo cual hace que el proceso de acuerdo con la invención sea especialmente adecuado en la producción a escala industrial.

Los porcentajes en masa (p/p) % se calculan dividiendo la masa del compuesto en cuestión con la masa de la mezcla de reacción total (antes de la preparación) y multiplicando por 100.

En el proceso de la sección A, los compuestos de la fórmula IV o los compuestos de la fórmula IVA se emplean típicamente en cantidades equimolares o en exceso con respecto a los compuestos de la fórmula III, con preferencia en un exceso de hasta 2 veces, en especial, en un exceso de hasta 1,5 veces, más especialmente, en un exceso de hasta 1,1 aproximadamente. En una realización, los compuestos de la fórmula IV se emplean en un exceso de aproximadamente 1,1 veces.

En el proceso de la sección A, el catalizador de paladio es típicamente (aunque no limitado a ello): (a) un complejo de paladio (0)- o paladio (II)-triarilfosfina o paladio (II)-bisdifenilo de manera opcional, en presencia de cantidades adicionales de un ligando de triarilfosfina, o (b) una sal de paladio (II) en presencia de un ligando de arilfosfina mono- o bidentada, o (c) paladio metálico, de manera opcional depositado sobre un soporte, en presencia de triarilfosfina .

Estos catalizadores son ampliamente conocidos; véase, por ejemplo, Angewandte Chemie (105), 1993, 1589ff; o Tetrahedron (58), 2002, 9633ff.

De los complejos de paladio que tienen paladio en el estado de oxidación 0, el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio y tetrakis[tri(*o*-tolil)fosfina]paladio son particularmente adecuados.

De los complejos de paladio que tienen paladio en el estado de oxidación +2, acetato de di-(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2([\text{C}_6\text{H}_5]_3\text{P})_2$), cloruro de di-(trifenil)fosfina-paladio(II) ($\text{PdCl}_2([\text{C}_6\text{H}_5]_3\text{P})_2$), y por ejemplo, cloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) son particularmente adecuados. En una realización de la invención, el catalizador de paladio es di-(trifenilfosfina)-paladio(II) cloruro.

5 Se entiende que la reactividad del componente de arilhalógeno en el ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzada puede afinarse con los catalizadores de Pd que contienen ligandos especiales, menos disponibles fácilmente. El alcance preferido de la invención consiste en catalizadores fácilmente disponibles en plaza y estables en el aire Pd(II).

10 Una sal de paladio(II) empleada en presencia de un ligando de triarilfosfina, por ejemplo, un ligando de trifenilfosfina o tri(*o*-tolil)fosfina, es convenientemente, acetato de paladio(II) o dicloruro de paladio.

Típicamente, entre 2 y 6 equivalentes del ligando de triarilfosfina forman complejo con un equivalente de la sal de paladio o se usa adicionalmente con el complejo de paladio-triarilfosfina.

15 El paladio metálico se usa, con preferencia, como un polvo o sobre un soporte, por ejemplo, como paladio sobre carbono activado, paladio sobre óxido de aluminio, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio, paladio sobre silicatos de aluminio, tales como montmorillonita y paladio sobre sílice, en cada caso con un contenido de paladio de 0,5 a 12 % en peso. Dichos catalizadores sobre soportes pueden contener adicionalmente otras sustancias dopantes, por ejemplo, plomo.

20 Cuando se usan catalizadores de paladio metálicos sobre soportes, el uso simultáneo de un ligando en complejo, del tipo antes descrito, es beneficioso, particularmente, el uso de paladio sobre carbón activado en presencia de trifenilfosfina, tri(*o*-tolil)fosfina u otra triarilfosfina como ligando en complejo, donde los grupos arilo están sustituidos adecuadamente con 1 a 3 grupos sulfonato. Convenientemente, se emplean de 2 a 3 equivalentes de estos ligandos para cada equivalente de paladio metal.

25 En el proceso de la sección A, el catalizador de paladio se emplea, típicamente, en una relación variable entre 0,01 y 10 % en mol, con preferencia, entre 0,05 y 3 % en mol y especialmente, entre 0,1 y 1 % en mol, sobre la base de la cantidad del compuesto de la fórmula III. En una realización, el catalizador de paladio se emplea en una relación de 0,6 % en mol, sobre la base de la cantidad del compuesto de la fórmula III.

30 Las bases de carbonato adecuadas para el proceso de la sección A son, por ejemplo, carbonatos alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 ; con preferencia K_2CO_3 o Cs_2CO_3 . Las bases de fosfato adecuadas para el proceso de la sección A son, por ejemplo, K_3PO_4 . Las bases de hidróxido adecuadas para el proceso de la sección A son, por ejemplo, NaOH o KOH. Las bases de alcoholato adecuadas para el proceso de la sección A son, por ejemplo, *tert*-butanolato de sodio, *tert*-butanolato de potasio, metanolato de sodio o etanolato de sodio.

En una realización, se les da preferencia a las bases de fosfato y especial preferencia a K_3PO_4 .

35 Las cantidades adecuadas de base para el proceso de la sección A varían, por ejemplo, entre 1,5 y 4 equivalentes, especialmente, entre 2 y 3 equivalentes con relación a los compuestos de la fórmula III. En una realización, se usan aproximadamente 3 equivalentes con relación a los compuestos de la fórmula III. Cabe destacar que los procesos de la sección A que emplean los compuestos de la fórmula IVA requieren menos base que los procesos que utilizan los compuestos de la fórmula IV solamente.

40 El proceso de la sección A se lleva a cabo en presencia de agua. Típicamente, hay un porcentaje en peso de 35 (p/p) % a 65 (p/p) % de agua en la mezcla de reacción; con preferencia, de 40 (p/p) % a 55 (p/p) %. En una realización, hay aproximadamente 54 (p/p) % de agua presente.

45 El proceso de la sección A, por lo general, se lleva a cabo a un pH de 10,5 a 13, con preferencia, de 11 a 12,5, con mayor preferencia, a 11,5 a 12. Se entiende que el intervalo de pH dado representa el pH promedio de todo el volumen de reacción en cualquier momento dado, en tanto que los valores locales de pH pueden ser transitoriamente diferentes (por ejemplo, directamente en el sitio de adición de la base).

50 La realización del proceso de la sección A al pH indicado se logra típicamente mediante la adición lenta de la base, con preferencia (aunque sin limitación) como una disolución de base acuosa. La adición lenta de la base puede efectuarse de a porciones o de manera continua. Se entiende que el pKa de la base añadida o el pH de la disolución de base acuosa limitarán el pH máximo que se puede obtener en la mezcla de reacción acuosa. Durante el añadido lento de la base, el pH en la mezcla de reacción acuosa se elevará de manera gradual, por ejemplo, cuando se use un equivalente de ácido 4-metil-fenilboroónico, el primer equivalente de la base puede conducir a un incremento desde aproximadamente un pH de 2,5 (que puede corresponder al pH del ácido borónico en la mezcla de reacción acuosa) hasta un pH 10, donde se inicia la reacción de acoplamiento cruzado que consume la base y el pH puede incrementarse aún más/mantenerse por una nueva adición de la base.

- El proceso de la sección A se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte. Dichos disolventes inertes típicamente tienen un punto de ebullición que supera los 60 °C. Los ejemplos de los citados disolventes inertes son alcoholes, por ejemplo, isopropanol; éteres; cetonas; amidas; hidrocarburos aromáticos; o mezclas de tales disolventes. Se le da preferencia a los disolventes parcialmente hidrosolubles, tales como por ejemplo, tetrahidrofurano o isopropanol, dado que en el curso de la reacción, estos disolventes se separan como un producto que contiene una capa orgánica de la capa acuosa rica en sal y son particularmente convenientes para las operaciones de preparación. En una realización, el disolvente inerte es el tetrahidrofurano; típicamente usado en un porcentaje en peso de aproximadamente 15 (p/p) %.
- El proceso de la sección A se lleva a cabo en un intervalo de temperatura variable entre la temperatura ambiente y una temperatura elevada; con preferencia, en un intervalo de temperatura variable entre 30 °C y 100 °C, especialmente, en un intervalo de temperatura variable entre 35 °C y 60 °C.
- El tiempo de reacción del proceso de la sección A, por lo general varía de 0,5 a 24 horas, con preferencia, entre 1 y 10 horas, especialmente, de 2 a 5 horas.
- El proceso de la sección A puede llevarse a cabo en una atmósfera de gas inerte. Por ejemplo, el nitrógeno o el argón se usan como un gas inerte.
- El proceso de la sección A se puede llevar a cabo a presión normal, aunque no se limita a esta presión.
- En una realización preferida, el proceso de la sección A comprende una preparación en la cual se añade cisteína (por ejemplo, L-cisteína o cisteína racémica) a la mezcla de reacción bifásica, para formar un complejo de paladio y cisteína hidrosoluble. Este complejo se elimina del producto que contiene la fase orgánica por separación de la fase acuosa de la fase no acuosa y así, garantiza una alta calidad como producto del compuesto de la fórmula II con relación al paladio residual. La velocidad de formación del complejo es particularmente alta y por tanto, ventajosa con relación a los costes del proceso, utilizándose con preferencia disolventes parcialmente hidrosolubles, tales como tetrahidrofurano o isopropanol, en tanto que disolventes más lipofílicos, tales como tolueno o xileno, las velocidades de formación de complejos son menores.
- En consecuencia, una realización del proceso de la sección A es un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula II o una de sus sales, que comprende lo siguiente:
- a1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV y/o un compuesto de la fórmula IVA, en presencia de un catalizador de paladio; una base seleccionada entre una base de carbonato, una base de fosfato, una base de hidróxido y una base de alcoholato; agua y un disolvente inerte, parcialmente hidrosoluble;
 - a2) agregar cisteína a la mezcla de reacción bifásica, después de la formación del compuesto de la fórmula II;
 - a3) separar las fases;
 - a4) aislar el compuesto de la fórmula II de la fase no acuosa y
- b) de manera opcional, convertir el compuesto de la fórmula II en una de sus sales.
- Etapa de reacción b)
- El compuesto de la fórmula II puede convertirse en su sal, ya sea después de su aislamiento del compuesto de la fórmula II como una base libre en forma sólida o mediante la adición de un agente formador de sales adecuado a una disolución que comprende el compuesto de la fórmula II.
- Un ejemplo de un agente formador de sales adecuado es el HCl.
- En una realización del proceso de la sección A, la presente invención se refiere a un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula II, que comprende lo siguiente:
- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV en presencia del catalizador de paladio cloruro de di-(trifenilfosfina)paladio(II); la base de fosfato K_3PO_4 ; agua y un disolvente inerte;
- en el que los compuestos de la fórmula III se utilizan en porcentajes en masa de entre 4,5 (p/p) % y 6,5 (p/p) %;
- en el que el catalizador de paladio se emplea en una proporción variable entre 0,1 y 1 % en mol, sobre la base de la cantidad del compuesto de la fórmula III;
- en el que se utilizan entre 2 y 3 equivalentes de base de fosfato con respecto a los compuestos de la fórmula III;

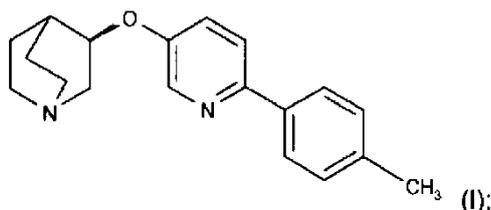
en el que un porcentaje en peso variable entre 40 (p/p) % y 55 (p/p) % de agua está presente en la mezcla de reacción y

en el que la reacción se lleva a cabo a un pH variable de 11,5 a 12;

para formar el compuesto de la fórmula II.

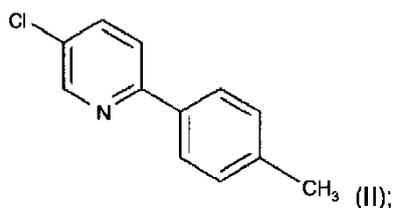
5 Sección B:

En la sección B, la presente invención se refiere a un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I:



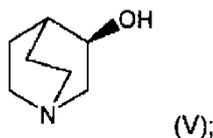
10 o una de sus sales que comprende lo siguiente:

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



15 o una de sus sales;

con un compuesto de la fórmula V



20 o una de sus sales;

a temperatura elevada, en presencia de una base y un disolvente inerte aprótico dipolar;

en el que la base es $(M_2)OC(R)_3$, en el que M_2 es sodio o potasio y cada R es, de manera independiente, alquilo C_{1-6} o dos R junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{4-6} , o la base es una base de hidróxido;

25 para formar el compuesto de la fórmula I y

d) de manera opcional, convertir el compuesto de la fórmula I en una de sus sales.

Etapa de reacción c)

30 El compuesto de la fórmula II puede prepararse según se describe en la sección A o, por ejemplo, de acuerdo con el documento de patente con el número WO2004/022556A1. En una realización del proceso de la sección B, el compuesto de la fórmula II se utiliza en forma de base libre.

El compuesto de la fórmula V está fácilmente disponible en plaza. En una realización del proceso de la sección B, el compuesto de la fórmula V se emplea en forma de base libre.

En el proceso de la sección B, los compuestos de la fórmula II se pueden emplear, típicamente en porcentajes en masa de entre 1 (p/p) % y 15 (p/p) %. Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula II se utilizan en porcentajes en masa variables entre 3 (p/p) % y 10 (p/p) %. Con mayor preferencia todavía, los compuestos de la fórmula II se utilizan en porcentajes en masa variables entre 5 (p/p) % y 9 (p/p) %; por ejemplo, 7,9 (p/p) %.

- 5 En el proceso de la sección B, los compuestos de la fórmula V se emplean típicamente en cantidades equimolares o en exceso con respecto a los compuestos de la fórmula II, con preferencia, en un exceso de hasta el triple, especialmente en un exceso de hasta el doble, más especialmente en un exceso de hasta 1,1 veces a 1,5 veces. En una realización, los compuestos de la fórmula V se utilizan en un exceso de hasta aproximadamente 1,3 veces.

- 10 En una realización del proceso de la sección B, la base es $(M_2)OC(R)_3$, en la que M_2 es sodio o potasio y cada R es, de manera independiente, alquilo C_{1-6} o dos R junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{4-6} . En una realización, la base es $(M_2)OC(R)_3$, en la que M_2 es sodio o potasio y cada R es, de manera independiente, alquilo C_{1-4} . En una realización, la base es $(M_2)OC(R)_3$, en la que M_2 es sodio o potasio y cada R es, de manera independiente, alquilo C_{1-2} . En una realización, la base es *tert*-butanolato de sodio o *tert*-butanolato de potasio. En una realización, la base es *tert*-butanolato de potasio.

- 15 En una realización del proceso de la sección B, la base es una base hidroxí, por ejemplo, NaOH o KOH.

- Las cantidades de base adecuadas para el proceso de la sección B son, por ejemplo, entre 1 y 2 equivalentes, especialmente entre 1 y 1,5 equivalentes, con relación a los compuestos de la fórmula II. En una realización, se utilizan aproximadamente 1,1 equivalentes con relación a los compuestos de la fórmula II. Se observa que cuando se utilizan sales de compuestos de la fórmula II, por ejemplo, una sal clorhidrato, será necesaria una cantidad de base mayor apropiada para llevar a cabo el proceso.
- 20

Los disolventes inertes apróticos dipolares adecuados para el proceso de la sección B son, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo (DMSO, *dimethylsulfoxide*), dimetilacetamida (DMAC), dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP). En una realización, el disolvente aprótico dipolar es DMSO, por lo general, en un porcentaje en peso de aproximadamente 75-90 (p/p) % de la mezcla de reacción.

- 25 La mezcla de reacción para el proceso de la sección B puede comprender, asimismo, un codisolvente lipofílico inerte, que tiene un punto de ebullición superior a los 100 °C, con preferencia, tolueno o xileno. En una realización, la mezcla de reacción comprende una mezcla de DMSO/ disolvente tolueno/co-disolventes, donde dicha mezcla típicamente está presente en un porcentaje en peso de aproximadamente 70-85 (p/p) % con una relación de DMSO / tolueno variable entre 5:0,1 y 2:3 en peso, con preferencia, en una relación de aproximadamente 3:2 en peso.

- 30 En el proceso de la sección B, es posible usar disolventes adicionales, por ejemplo, si la base de alcoholato se añade como una disolución, tales como por ejemplo, en una disolución de tetrahidrofurano. En una realización, el tetrahidrofurano se utiliza como el disolvente para la base. Dicho disolvente incorporado adicionalmente se puede separar por destilación antes de que tenga lugar cualquier formación o formación sustancial de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, antes de alcanzar la temperatura elevada a la que se pretende llegar para realizar el proceso de la sección B, típicamente entre 80 °C y 130 °C, y/o antes de incorporar los compuestos de la fórmula II.
- 35

- El proceso de la sección B, por lo general se lleva a cabo sustancialmente sin agua. En una realización, la reacción de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia, como máximo, de aproximadamente 5 % en mol de agua, con respecto a los compuestos de la fórmula II. Una manera típica de eliminar el agua de la mezcla de reacción es por destilación después de la adición de la base y/o antes de alcanzar la temperatura elevada a la que se pretende llegar para realizar el proceso de la sección B.
- 40

El proceso de la sección B se lleva a cabo a temperatura elevada; con preferencia, en un intervalo de temperatura variable de 80 °C a 130 °C, especialmente, en un intervalo de temperatura variable entre 90 °C y 120 °C, más especialmente, en un intervalo de temperatura de entre 100 °C y 105 °C.

- 45 El tiempo de reacción del proceso de la sección B, por lo general varía entre 0,5 y 24 horas, con preferencia, de 1 a 10 horas, especialmente, de 2 a 5 horas.

El proceso de la sección B puede llevarse a cabo en una atmósfera de gas inerte. Por ejemplo, se utiliza nitrógeno o argón como gas inerte.

El proceso de la sección B se puede llevar a cabo a presión normal, aunque no se limita a esta presión.

- 50 En el proceso que se en el documento de patente con el número WO2004/022556A1, la base se añade en una cantidad de 1,2 equivalentes respecto de los compuestos de la fórmula II a los compuestos de la fórmula V. Después, el compuesto de la fórmula II se añade a la mezcla de reacción. No hay más adición de base a la mezcla de reacción. Con estas etapas del procedimiento, la cantidad total de base (es decir 1,2 equivalentes) ya está presente cuando el compuesto de la fórmula II reacciona con los compuestos de la fórmula V, es decir, la base no se añade de manera gradual.

Un hallazgo importante de la invención reside en que el rendimiento y el perfil de subproductos mejoran cuando hay menos base inicialmente presente y cuando la base se añade de manera gradual.

En consecuencia, la realización B1 del proceso de la sección B es un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales que comprende lo siguiente:

- 5 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II o una de sus sales con un compuesto de la fórmula V o una de sus sales;

a temperatura elevada, en presencia de una base y un disolvente inerte aprótico dipolar;

- 10 donde la base es $(M_2)OC(R)_3$, en el que M_2 es sodio o potasio y cada R es, de manera independiente, alquilo C_{1-6} o dos R junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{4-6} , o la base es una base de hidróxido;

y en el que la base se añade de manera gradual a la mezcla de reacción;

para formar el compuesto de la fórmula I y

- d) de manera opcional, convertir el compuesto de la fórmula I en una de sus sales.

- 15 Una forma de llevar a cabo la realización B1 consiste, por ejemplo, en la formación de una mezcla que comprende compuestos de la fórmula II o sales de los mismos y compuestos de la fórmula V o sales de los mismos, en el que no hay base presente; y añadir la base a dicha mezcla con una velocidad de flujo relativamente lento.

En una realización de la realización B1, en la etapa c):

- 20 c1) se forma una mezcla, que comprende el compuesto de la fórmula II o la sal del mismo; el compuesto de la fórmula V o la sal del mismo; y como máximo, aproximadamente 0,5 equivalentes de la base con respecto a los compuestos de la fórmula II y

c2) se añade la base de manera gradual a dicha mezcla;

En una realización de la realización B1, en la etapa c1) la mezcla comprende como máximo, aproximadamente 0,3 equivalentes, con preferencia como máximo, aproximadamente 0,1 equivalentes, de la base con respecto a los compuestos de la fórmula II.

- 25 En una realización, en la etapa c1) la mezcla sustancialmente no comprende base.

En una realización, en la etapa c1) la mezcla no comprende base.

- 30 En una realización de realización B1, en la etapa c2) se añade base de manera gradual: (i) adicionando, con una velocidad de flujo como máximo, de aproximadamente 3,8 % en mol con respecto a los compuestos de la fórmula II por minuto, hasta añadir aproximadamente 1,1 equivalentes con relación a los compuestos de la fórmula II a la mezcla o (ii) añadiendo de a porciones donde la porción inicial es como máximo de 0,5 equivalentes, con preferencia, de 0,25 equivalentes, con respecto a los compuestos de la fórmula II.

- 35 En una realización de realización B1, en la etapa c2) se añade base de manera gradual, incorporando, con una velocidad de flujo como máximo, de aproximadamente 1,3 % en mol con respecto a los compuestos de la fórmula II per minuto hasta añadir aproximadamente 1,1 equivalentes con relación a los compuestos de la fórmula II a la mezcla.

- 40 En una realización de realización B1, en la etapa c2) se añade base de manera gradual, añadiendo con una velocidad de flujo tal que la base incorporada se consume rápidamente mediante la formación del compuesto de la fórmula I y una sal inorgánica, por ejemplo, cloruro de potasio, con preferencia, aunque sin limitación, hasta que la suma de la base de la etapa c1) y c2) es de aproximadamente 1,1 equivalentes con relación a los compuestos de la fórmula II.

Etapa de reacción d)

El compuesto de la fórmula I puede convertirse en su sal, ya sea después de aislar el compuesto de la fórmula I como una base libre en forma sólida o mediante la adición de un agente formador de sales adecuado a una disolución que comprende el compuesto de la fórmula I.

- 45 Un ejemplo de un agente formador de sales adecuado es el ácido fumárico.

En una realización, el ácido fumárico se añade directamente a la mezcla de reacción de la etapa c), por lo general, después de la formación de los compuestos de la fórmula I y una preparación hidrolítica.

En una realización del proceso de la sección B, la presente invención se refiere a un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, que comprende lo siguiente:

5 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula V, a un intervalo de temperaturas de 80 °C a 130 °C, en presencia de 1 a 1,5 equivalentes de base con respecto a los compuestos de la fórmula II; y un disolvente inerte aprótico dipolar; en el que la base se selecciona entre *tert*-butanolato de sodio y *tert*-butanolato de potasio y en el que

c1) se forma una mezcla, que comprende el compuesto de la fórmula II; el compuesto de la fórmula V y ninguna base y

10 c2) la base se añade a dicha mezcla con una velocidad de flujo como máximo, de aproximadamente 3,8 % en mol con respecto a los compuestos de la fórmula II por minuto, hasta que se añaden aproximadamente 1,1 equivalentes con relación a los compuestos de la fórmula II a la mezcla;

para formar el compuesto de la fórmula I y

d) de manera opcional, convertir el compuesto de la fórmula I en una de sus sales.

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustrativos de la descripción.

15 Ejemplo de referencia A1: preparación/caracterización de la base libre de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina (forma A):

20 Aproximadamente 8 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre disueltos en 0,2 ml metanol se secaron al vacío, a 40 °C durante >5 horas. Después de secar, se añadió acetónitrilo al residuo sólido y la mezcla se calentó a 40 °C y se centrifugó durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se secó y el sólido remanente se analizó por XPRD.

Siguiendo este método, es posible obtener un patrón como el que se muestra en la figura 7A (forma A).

La forma A de la base libre muestra baja solubilidad en medios acuosos (0,05 mg/ ml).

Es higroscópica: al probarse, la pérdida por desecación (LOD) de una muestra fue del 0,1 % y el aumento de humedad fue del 2 % al 93 % de humedad relativa (RH).

25 Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 2 °C/minuto en 106 °C (inicio) con la posterior descomposición.

Ejemplo de referencia A2: preparación/caracterización de la base libre de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina (forma B):

30 Aproximadamente 8 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre, disueltos en 0,2 ml metanol, se secaron al vacío, a 40 °C durante >5 horas. Después de secar, se añadió etanol al residuo sólido y la mezcla se calentó a 40 °C y se centrifugó durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se secó y el sólido remanente se analizó por XPRD (véase la figura 7B, Forma B).

35 El mismo experimento se llevó a cabo usando etanol o isopropanol como disolvente. Básicamente, se obtuvo el mismo patrón de XPRD. Como las tres formas sólidas obtuvieron un patrón de XPRD como el que se describe en el ejemplo de referencia A1 cuando continuó el secado, se llegó a la conclusión de que esta nueva forma es un solvato de alcohol con baja temperatura de asociación.

Ejemplo 1: preparación de la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina

40 Se suspendieron 500 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre en 20 ml de alcohol isopropílico. Se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El precipitado se recogió por filtración y se analizó por RMN de protones y XRPD (véase la figura 1). El rendimiento fue del 85 %. El análisis de la RMN de protones confirmó la formación de una sal, una relación de la base al ácido de aproximadamente 1:1 y el hecho de que la sal no era un solvato.

45 Ejemplo 1.1: preparación de la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina por cristalización seminal.

a) Preparación

Se disolvieron 7,3 g mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (pureza >98 %; preparado como se describe, por ejemplo, en el ejemplo 13.2) en etanol (42,9 g)/isopropanol (8,5 g)/agua (7,2 g) a

50 °C aproximadamente; se clarificaron por filtración y se añadieron a esta temperatura de manera gradual durante un lapso de aproximadamente 8 horas a butilmetiléter terciario filtrado (118,4 g) a una temperatura de aproximadamente 50 °C. Después de que se añadió aproximadamente 25 % del filtrado, se añadió una suspensión ultrasonificada de cristales semilla del mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (6 mg, preparado, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 13.2) en isopropanol (0,1 ml) para inducir la cristalización. La suspensión del producto se mantuvo durante 1 hora más a 50 °C y se enfrió a 0 °C dentro de las 8 horas. Después de otra hora más a esta temperatura, los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con isopropanol/butilmetiléter terciario (40 ml, 1:1 mezcla) y se secaron a aproximadamente 50 °C a presión reducida, para obtener el mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (5,85 g; 81 % de teoría; pureza >99,5 %).

b) Caracterización: mediciones del tamaño de partícula por difracción de luz de Fraunhofer.

Resultado:

Se probó una sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, preparada como se describe de acuerdo con el ejemplo 1.1. Se obtuvieron los siguientes valores: $X_{10} = 5,6 \pm 0,5 \mu\text{m}$; $x_{50} = 26,8 \pm 1,3 \mu\text{m}$ y $x_{90} = 77,3 \pm 3,3 \mu\text{m}$ (N = 8).

Procedimiento:

A unos 0,5 g de la sustancia de prueba se añaden algunas gotas de auxiliar de dispersión (1 % de Octastat 5000 (Octel Corp.) en aguarrás sintético (Sangajol, Schweizerhall Chemie)). Se mezcla de manera intensiva en un mezclador de vórtice, para mojar a fondo la sustancia y formar una pasta suave y homogénea. Se diluye la pasta con aguarrás sintético hasta alcanzar un volumen final de 3-6 ml y se vuelve a mezclar la dispersión. Se determina la distribución en volumen acumulativa usando un instrumento de difracción por láser, por ejemplo, se determinan los tamaños de partícula a los valores subdimensionados de 10 %, 50 % y 90 % (x_{10} , x_{50} , x_{90}). Dispositivo de medición: Sympatec HELOS (Sympatec GmbH; largo focal: 500 mm, concentración óptica ≥ 5 %, duración de medición: 40 seg).

Dispositivo de dispersión: célula de suspensión (QUIXEL, Sympatec GmbH).

Ejemplo 2: preparación de la sal mono-maleato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina

Se suspendieron 500 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre en 5 ml acetonitrilo. Se añadió una cantidad estequiométrica de ácido maleico. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El precipitado se recogió por filtración y se analizó por RMN de protones y XRPD (véase la figura 2). El rendimiento fue del 63 %. El análisis de la RMN de protones confirmó la formación de una sal, una relación de la base al ácido de aproximadamente 1:1 y el hecho de que la sal no era un solvato.

Ejemplos 3: preparación de la sal mono-clorhidrato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina:

Un reactor de 1 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, entrada-salida de nitrógeno, condensador de reflujo y manto de calefacción se cargó con 14,4 g (R)-3-quinuclidinol, 176 g (160 ml) de sulfóxido de dimetilo y 69,5 g (78 ml) 20 % en peso de tert-butóxido de potasio en tetrahydrofurano. La mezcla se agitó a 23 °C durante 15 minutos y luego se calentó a 95-110 °C, durante un lapso de 1 hora, para destilar aproximadamente 40 ml de tetrahydrofurano. La destilación continuó a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 90 °C, durante un lapso de 20 minutos. Se añadieron de a porciones, 21 g de 5-cloro-2-p-tolilpiridina. Se añadieron 11 g (20 ml) de sulfóxido de dimetilo. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante un lapso de 20 minutos y se mantuvo a dicha temperatura durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 15 °C durante un lapso de 1 hora.

Se añadieron 370 g (500 ml) de tert-butil-metiléter. Se añadieron 250 g de agua durante un lapso de 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de los 25 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y se añadió una disolución de 102 g 20 % (v/v) de cloruro de sodio acuoso a la capa orgánica. La mezcla se agitó durante 15 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica se filtró.

Un reactor de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición, entrada-salida de nitrógeno, condensador de reflujo y manto de calefacción se cargó con la capa orgánica anterior. Se añadieron 109 g (120 ml) de 2-propanol libre de peróxido. Se añadió una disolución de 16,5 g (17,8 ml) de HCl 5,3 N en 2-propanol durante un lapso de 40 minutos. La mezcla se calentó a 53 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 23 °C durante un lapso de 30 minutos y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una disolución de 2X 37 g (50 ml) de 1 % (v/v) 2-propanol libre de peróxido/tert-butil-metiléter. El sólido se secó a 55 °C a presión reducida, para obtener 20,9 g de la sal mono-clorhidrato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano. El material se analizó por XRPD (véase la figura 3).

Ejemplo 4.1: preparación de la sal mono-fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina (forma A):

5 500 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre se suspendieron en 20 ml de etanol. Se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fosfórico. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El precipitado se recogió por filtración y se analizó por RMN de protones y XRPD (véase la figura 4A, forma A). El rendimiento fue del 77 %. El análisis de la RMN de protones confirmó la formación de una sal y el hecho de que la sal no era un solvato. Se llevó a cabo el análisis elemental, confirmando una relación de la base al ácido de aproximadamente 1:1 (C 57,9 % (58,1 %), H 6,7 % (6,4 %), N 7,1 % (7,1 %) y P 7,7 % (7,9 %), valores teóricos entre paréntesis).

10 Ejemplo 4.2: preparación de la sal fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina (forma B):

15 Aproximadamente 2,3 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre se disolvieron en 0,15 ml de etanol. Se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fosfórico. La mezcla se secó al vacío, a 40 °C durante >5 horas. Después de secar, se añadieron 0,1 ml de etanol y 0,05 ml agua. La mezcla se calentó a 40 °C y se centrifugó durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se secó y el sólido remanente se analizó por XRPD (véase la figura 4B, Forma B).

Ejemplo 4.3: preparación de la sal fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina (forma C):

20 Se suspendieron 200 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre en 2 ml de etanol. Se añadió un tercio de la cantidad estequiométrica de ácido fosfórico. La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente y se mantuvo por 14 horas. Los sólidos se separaron por filtración y se analizaron XRPD (véase la figura 4C, forma C).

Ejemplo 5.1: preparación de la sal mono-succinato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina (forma A)

25 Se suspendieron 500 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre en 5 ml de etanol. Se añadió una cantidad estequiométrica de ácido succínico. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El precipitado se recogió por filtración y se analizó por RMN de protones y XRPD (véase la figura 5, forma A). El rendimiento fue del 64 %. El análisis de la RMN de protones confirmó la formación de una sal, una relación de la base al ácido de aproximadamente 1:1 y el hecho de que la sal no era un solvato.

Ejemplo 5.2: preparación de la sal anhidra de mono-succinato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina

35 Cuando la forma A de la sal mono-succinato (véase el ejemplo 5.1) se sometió al calor (bajo nitrógeno) de 25 °C a 115 °C, se observó una forma anhidra de la sal mono-succinato y se analizó por XRPD (véase la figura 5, forma B).

Ejemplo 6: preparación de la sal mono-malonato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina

40 500 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano se suspendieron en 5 ml de acetonitrilo. Se añadió una cantidad estequiométrica de ácido malónico. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El precipitado se recogió por filtración y se analizó por RMN de protones y XRPD (véase la figura 6). El rendimiento fue del 77 %. El análisis de la RMN de protones confirmó la formación de una sal, una relación de la base al ácido de aproximadamente 1:1 y el hecho de que la sal no era un solvato.

Ejemplo 7: comparación de parámetros fisicoquímicos de las formas de las sales

	Solubilidad acuosa [mg/ml]	Contenido de agua inicial	Higroscopía al 85 % de humedad relativa	Punto de fusión	Temperatura de descomposición	Formas múltiples conocidas
Base libre	0,05	0,1	~2	106	224	Sí
Fumarato	>30	<0,5	0,5	164	207	No
Maleato	>30	<0,1	0,3	154	207	No

	Solubilidad acuosa [mg/ml]	Contenido de agua inicial	Higroscopía al 85 % de humedad relativa	Punto de fusión	Temperatura de descomposición	Formas múltiples conocidas
Clorhidrato, forma A	>30	~5	~5	240	262	Sí
Fosfato, forma A	>30	~0,5	0,2	222	222	Sí
Succinato	2-15	~4.5	0,3	113	222	Sí
Malonato	>30	~0	1.3	140	148	No

Ejemplo 8: cápsulas duras

Es posible preparar cápsulas de gelatina dura, cada una de las cuales comprende como principio activo 0,5, 5 o 25 mg del mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, de la siguiente manera:

Ingrediente para el relleno de la cápsula	% (p/p) para cápsulas de 0,5 mg	% (p/p) para cápsulas de 5 mg	% (p/p) para cápsulas de 25 mg
Mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano	0,46	4,65	23,23
Monohidrato de lactosa	65,24	61,05	42,47
Celulosa microcristalina	25,00	25,00	25,00
Hipromelosa	2,50	2,50	2,50
Croscarmelosa de sodio	6,00	6,00	6,00
Dióxido de silicio coloidal	0,30	0,30	0,30
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50
Agua purificada*	cantidad suficiente para	cantidad suficiente para	cantidad suficiente para
* Eliminado durante el procesamiento			

5 Proceso de preparación: se mezclan en seco mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, una porción de croscarmelosa de sodio e hipromelosa, en un recipiente de mezcla de alto esfuerzo cortante, y se añade fluido de granulación (agua purificada). Una vez que la granulación está completa, los gránulos mojados se secan en una secadora de lecho fluido y los gránulos secos se muelen. La croscarmelosa de sodio remanente y el dióxido de silicio coloidal se hacen pasar por un tamiz adecuado y se añaden al material granular seco y se mezclan en una estructura de mezcla

10 adecuada. Esto se logra cotamizando la croscarmelosa de sodio y el dióxido de silicio coloidal con una porción de los gránulos molidos a través de un tamiz adecuado en la estructura de mezcla. De manera similar, la cantidad requerida de estearato de magnesio tamizado se añade al gránulo a granel y luego se mezcla en la misma estructura de mezcla. Esta mezcla final se envasa en cápsulas con un equipo automático. La relación en peso del relleno de la cápsula a las cápsulas vacías es de 2:1.

15 Ejemplo 9: comprimidos

Ejemplo 9.1: comprimido recubierto con una película

ES 2 611 950 T3

Los comprimidos recubiertos con una película, que contienen, por ejemplo, 0,5 mg del mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano pueden prepararse de la siguiente manera:

Preparación de la premezcla:

- 5 Se pesan mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (por ejemplo, aprox. 0,7 %) y almidón de maíz (por ejemplo, aprox. 13 %), se mezclan en una mezclador de tambor (aprox. 100-300 rotaciones), se pasa a través de un tamiz de aprox. 0,25-1,0 mm de tamaño de malla. Se mezcla en un mezclador de tambor (aprox. 100-300 rotaciones).

Preparación de la mezcla final:

- 10 A la premezcla anterior, se añade celulosa microcristalina (por ejemplo, aprox. 25 %), lactosa pulverizada (por ejemplo, aprox. 68 %), carboximetilcelulosa sódica XL (por ejemplo, aprox. 2 %) y Aerosil (por ejemplo, aprox. 0,5 %) y se mezcla en un mezclador de tambor (aprox. 100-300 rotaciones). Se pasa esta mezcla a través de un tamiz de aprox. 0,5-1,0 mm de tamaño de malla y se vuelve a mezclar (aprox. 100-300 rotaciones). Se añade el estearil-fumarato de sodio (por ejemplo, aprox. 1,5 %) a través de un tamiz manual a aprox. 0,5-1,0 mm de tamaño de malla y se mezcla en un mezclador de tambor (aprox. 30-150 rotaciones).

- 15 Compresión:

En una prensa giratoria, comprimir la mezcla final anterior para formar unos núcleos de aprox. 100 mg, usando herramientas específicas de dosificación (por ejemplo, aprox. 6 mm, redondos, curvos).

Recubrimiento:

- 20 Se prepara una suspensión en agua con premezclas básicas de recubrimiento de color negro, rojo, amarillo y/o blanco. Los núcleos anteriores se recubren en una batea de recubrimiento perforada y se secan.

Ejemplo 9.2: comprimido bicapa recubierto con una película

Es posible preparar comprimidos bicapa recubiertos con una película que contienen, por ejemplo, 2,5 mg del mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano de la siguiente manera:

Mezcla activa final:

- 25 Se pesa mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano grueso (por ejemplo, aprox. 15,5 %), celulosa microcristalina (por ejemplo, aprox. 25 %), lactosa pulverizada (por ejemplo, aprox. 53 %), carboximetilcelulosa sódica XL (por ejemplo, aprox. 3 %) y Aerosil (por ejemplo, aprox. 0,5 %) y se mezcla en un mezclador de tambor (aprox. 100-300 rotaciones). Se pasa esta mezcla a través de un tamiz de aprox. 0,5-1,0 mm de tamaño de malla y se vuelve a mezclar (aprox. 100-300 rotaciones).
- 30 Se añade Na-stearil-fumarato (por ejemplo, aprox. 3 %) a través de un tamiz manual a aprox. 0,5-10 mm y se mezcla en un mezclador de tambor (aprox. 30-150 rotaciones).

Mezcla de placebo final:

- 35 Se pesa celulosa microcristalina (por ejemplo, aprox. 26 %), lactosa pulverizada (por ejemplo, aprox. 69 %), carboximetilcelulosa sódica XL (por ejemplo, aprox. 1,9 %) y Aerosil (por ejemplo, aprox. 0,5 %) y se mezcla en un mezclador de tambor (aprox. 100-300 rotaciones). Se pasa esta mezcla a través de un tamiz de aprox. 0,5-1,0 mm de tamaño de malla y se vuelve a mezclar (aprox. 100-300 rotaciones).

Se añade el estearil-fumarato de sodio (por ejemplo, aprox. 3 %) a través de un tamiz manual a aprox. 0,5-1,0 mm y se mezcla en un mezclador de tambor (aprox. 30-150 rotaciones).

Compresión:

- 40 En una prensa giratoria se comprimen las mezclas finales anteriores hasta lograr un núcleo bicapa del comprimido de aprox. 100 mg, con una capa de placebo (aprox. 77,5 mg) y una capa de activo (aprox. 22,5 mg), usando la herramienta de dosificación específica (por ejemplo, aprox. 6 mm, redondos, curvos).

Recubrimiento:

- 45 Se prepara una suspensión en agua con premezclas básicas de recubrimiento de color negro, rojo, amarillo y/o blanco. Los núcleos anteriores se recubren en una batea de recubrimiento perforada y se secan.

Ejemplo 9.3: comprimido recubierto con una película

Los comprimidos recubiertos con una película que contienen por ejemplo, 50 mg del mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano se pueden preparar de la siguiente manera:

Mezcla final:

5 Se pesa mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano grueso (por ejemplo, aprox. 15,5 %), celulosa microcristalina (por ejemplo, aprox. 25 %), lactosa pulverizada (por ejemplo, aprox. 53 %), carboximetilcelulosa sódica XL (por ejemplo, aprox. 3 %) y Aerosil (por ejemplo, aprox. 0,5 %) y se mezcla en un mezclador de tambor (aprox. 100-300 rotaciones). Se pasa esta mezcla a través de un tamiz de aprox. 0,5-1,0 mm de tamaño de malla y se vuelve a mezclar (aprox. 100-300 rotaciones).

10 Se añade el estearil-fumarato de sodio (por ejemplo, aprox. 3 %) a través de un tamiz manual at aprox. 0,5-10 mm y se mezcla en un mezclador de tambor (aprox. 30-150 rotaciones).

Compresión:

Se comprime la mezcla final anterior en una prensa giratoria hasta formar unos núcleos, usando la herramienta de dosificación específica (por ejemplo, aprox. 15*5,9 mm, redondos, curvos).

Recubrimiento:

15 Se prepara una suspensión en agua con premezclas básicas de recubrimiento de color negro, rojo, amarillo y/o blanco. Los núcleos anteriores se recubren en una batea de recubrimiento perforada y se secan.

Ejemplo 10: datos biológicos

20 La utilidad de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en sus diversas formas, por ejemplo, en forma de base libre (Compuesto A) o en forma de sal de mono-fumarato (Compuesto B) en el tratamiento de los trastornos antes citados se pueden confirmar en un intervalo de pruebas estándar incluidas las siguientes.

10.1. Pruebas in vitro: selectividad de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano contra $\alpha 4\beta 2$ -nAChR

Sobre la base de los datos de actividad/selectividad que se muestran a continuación se concluye que dicho compuesto es un agonista selectivo en $\alpha 7$ -nAChR.

Compuesto	Actividad de $\alpha 7$ -nAChR		Actividad de $\alpha 4\beta 2$ -nAChR		Selectividad de concentración
	Potencia EC ₅₀ (nM)	Eficacia en comparación con epibatidina (100 %)	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	
A	35	75	5598	>100'000	164

25 Ensayo: para evaluar la actividad de $\alpha 7$ -nAChR, se empleó un ensayo funcional usando células GH3 que expresaban recombinantemente el $\alpha 7$ -nAChR humano. Se sembraron 40.000 células por pocillo 48 h antes del experimento con placas de 96 cavidades negras (Costar) y se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada (5 % CO₂/95 % de aire). El día del experimento, se eliminó el medio agitando las placas y reemplazando con 0,1 ml de medio de crecimiento, que contenía Fluo-4 0,002 mM, (sondas moleculares), en presencia de probenecid 2,5 mM (Sigma). Las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada (5 % de CO₂/95 % de aire) durante 1 hora. Las placas se agitaron para eliminar el exceso de Fluo-4, se lavaron dos veces con solución salina tamponada con Hepes- (HBSS, en mM: NaCl 130, KCl 5,4, CaCl₂ 2, mgSO₄ 0,8, NaH₂PO₄ 0,9, glucosa 25, Hepes 20, pH 7,4; HBS) y se rellenó con 0,1 ml de HBS que contenía antagonista cuando resultó apropiado. La incubación en presencia del antagonista duró 3-5 minutos. Las placas se colocaron en una estructura para placed placas de células en un dispositivo FLIPR (lector de placas por imágenes fluorimétricas, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE. UU.). Después de registrar el valor inicial (láser: excitación 488 nm a 1 W, abertura de cámara CCD de 0,4 segundos) los agonistas (0,05 ml) se añadieron a la placa de las células usando una pipeta FLIPR de punta 96, mientras se registraba en simultáneo la fluorescencia. Los datos cinéticos del calcio se normalizaron a la máxima respuesta integral inducida por epibatidina, que es un agonista completo en $\alpha 7$ -nAChR. Se adecuaron cuatro ecuaciones de parámetros Hill a la respuesta a la concentración. Los valores de Emáx (efecto máximo en % en comparación con la respuesta a la epibatidina) y de EC₅₀ (concentración que produce la mitad del efecto máximo en μ M) se obtuvieron de esta adecuación.

Ensayo descrito en: D Feuerbach et al, Neuropharmacology (2005), 48, 215-227.

Para evaluar la actividad del compuesto de la invención en la nAChR $\alpha 4\beta 2$ neuronal humana, se lleva a cabo un similar ensayo funcional usando una línea de células epitaliales humanas que expresan de manera estable el subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235).

10.2. Pruebas preclínicas *in-vivo*

- 5 10.2.1. Biodisponibilidad oral y penetración en el cerebro del (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano en ratones

Sobre la base de los datos farmacocinéticos que se muestran a continuación, se concluye que la concentración en el cerebro de dicho compuesto en ratones supera (o al menos es equivalente) a la EC_{50} del compuesto en $\alpha 7$ -nAChR durante al menos 4 horas después de una dosis oral aguda de 30 $\mu\text{mol/kg}$ del compuesto en forma de base libre.

10 Compuesto A

Administración	Tiempo (hora)	Plasma (pmoles/ ml \pm SD)	Cerebro (pmoles/g \pm SD)	Relación cerebro/plasma
30 $\mu\text{mol/kg}$ por vía oral	0,25	573 \pm 234	4631 \pm 1717	8
30 $\mu\text{mol/kg}$ por vía oral	0,5	559 \pm 143	11430 \pm 3441	20
30 $\mu\text{mol/kg}$ por vía oral	1	322 \pm 135	14948 \pm 4716	46
30 $\mu\text{mol/kg}$ por vía oral	4	20 \pm 16	1272 \pm 715	62
30 $\mu\text{mol/kg}$ por vía oral	8	3,4 \pm 0,8	58 \pm 27	17
30 $\mu\text{mol/kg}$ por vía oral	24	-	-	-

Ensayo: los compuestos se administraron por vía oral (30 $\mu\text{mol/kg}$). Unos ratones macho (30-35 g, OF1/ICstrain) se sacrificaron en los puntos temporales indicados, después de la administración oral. Se recogió sangre del tronco y se la colocó en tubos que contenían EDTA y se extirpó el cerebro, que se congeló de inmediato en hielo seco.

- 15 A 100 μl de plasma, se añadieron 10 μl de estándar interno (1,0 pmol de un compuesto con propiedades de solubilidad y de ionización similares a las de los compuestos de prueba) y se extrajeron tres veces con 500 μl de diclorometano. Los extractos combinados luego se secaron bajo el chorro de nitrógeno y se redisolieron en 100 μl de acetonitrilo/agua (70 % de acetonitrilo). Los cerebros se pesaron y homogenizaron en agua (1:5 p/v). Dos alícuotas de 100 μl de cada homogenato + 10 μl de estándar interno (el mismo estándar que se usó para las muestras de plasma) se extrajeron tres veces con 500 μl de diclorometano y se procesaron nuevamente con las muestras de plasma. Las muestras se separaron en un sistema de equipos de cromatografía líquida de alta definición de Beckmann con un automuestreador (Gilson 233XL). Un gradiente lineal de 10 minutos (10 - 70 %) de acetonitrilo que contiene 0,5 % (v/v) de ácido fórmico se usó para eluir los compuestos a partir una columna de fase inversa de Nucleosil CC-125/2 C18 (Machery & Nagel).

- 20 El límite de detección (LOD, *limit of detection*), se define como la menor concentración de todas de las muestras estándar extraídas con una relación señal a ruido de ~ 3 .

25 10.2.2. Lectura funcional de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano en ratones (prueba de reconocimiento social)

- 30 Sobre la base de los datos *in vivo* funcionales que se muestran a continuación se concluye que la dosificación oral de dicho compuesto a las concentraciones relevantes conduce a un efecto específico asociado con $\alpha 7$ -nAChR (es decir, mejora de la cognición en la prueba de reconocimiento social en el ratón).

Compuesto	Reducción en el escrutinio del tiempo en % \pm SEM a las 24 h	Dosis en mg/kg
A	36 \pm 6	0,3

Ensayo: en las interacciones sociales entre dos animales experimentales influye su grado de familiaridad: cuanto más se conocen entre sí, menos tiempo invierten en el escrutinio mutuo en cada encuentro. En consonancia con los datos publicados en ratas (Mondadori et al., 1993), hemos observado: (i) que un ratón adulto muestra menor tiempo

de escrutinio de un joven conespecífico, si los dos ratones se vuelven a juntar al poco tiempo (por ejemplo, después de 1 hora); (ii) que este acortamiento es atribuible a los procesos de la memoria: no tiene lugar si el joven compañero familiar se reemplaza por otro ratón joven extraño (no familiar) en la segunda ocasión y (iii) que el recuerdo del ratón adulto del compañero joven escrutado se diluye con el correr del tiempo, es decir, después de 24 h, el escrutinio tarda casi tanto como el primer encuentro, aproximadamente. Los agentes para mejorar la memoria (es decir, oxiracetam) facilitan el aprendizaje en la medida que el compañero con el que se reunió antes (familiar) sea recordado todavía después de las 24 horas, en tanto que en los animales de control tratados con el vehículo, la memoria usualmente se desvanece después de menos de 1 hora (Thor y Holloway, 1982) o después de 2-3 horas.

Prueba inicial: se asignaron al azar unos pares de ratones que consistían en un adulto y un joven a los grupos experimental y de control. En cada par, se trató por vía oral solo al ratón adulto 1 hora antes del ensayo, ya fuera con el vehículo o el compuesto de prueba. La duración de los contactos activos del ratón adulto con el ratón joven se registraba manualmente, durante un lapso de 3 minutos, lo cual incluía los siguientes ítems conductuales relacionados con el acercamiento: olfatearse, hociquear, acicalarse, lamerse, tocarse con las patas y jugar, exploración anogenital y orientación hacia el ratón joven; así, la orientación, se definía como tener la punta de la nariz del ratón adulto a menos de aproximadamente 1 cm de distancia del cuerpo del ratón joven.

Repetición de la prueba: veinticuatro horas después de la prueba inicial, los adultos de cada grupo de tratamiento volvieron a confrontarse con el compañero previamente encontrado (familiar), en tanto que la mitad de los animales adultos se pusieron junto con el compañero previamente encontrado (familiar) y la otra mitad con el otro ratón joven (no familiar). Una vez más, la duración de las conductas de acercamiento activas se registró en un período de 3 minutos. Antes de repetir la prueba, no se dio ninguna inyección oral. En la tabla, se proporciona la reducción en el tiempo que se pasaba escrutando al compañero familiar en el momento 24, en comparación con el compañero familiar en el momento de 0 minutos (un valor de cero implicaría que no hubo reducción).

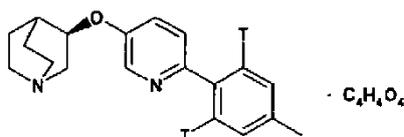
10.2.3. Biodisponibilidad oral de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano en los perros

Sobre la base de los datos farmacocinéticos que se muestran a continuación, se concluye que el compuesto alcanza niveles sanguíneos significativos en perros después de una dosis oral aguda de 1,4 µmol/kg del compuesto en la forma de sal fumarato.

Compuesto B:

Administración	Tiempo (hora)	Plasma (pmoles/ ml ± SD)
1,4 µmol/kg por vía oral	0,25	14,7 ± 1,1
1,4 µmol/kg por vía oral	0,5	49,4 ± 21,9
1,4 µmol/kg por vía oral	1	67,6 ± 22,6
1,4 µmol/kg por vía oral	2	75,2 ± 36,8
1,4 µmol/kg por vía oral	4	27,5 ± 13,3
1,4 µmol/kg por vía oral	8	8,1 ± 3,0
1,4 µmol/kg por vía oral	24	0,8 ± 0,7

Ensayo: el compuesto se administró a N = 3 perros Beagle macho en forma de aumento de dosis:



La concentración del compuesto en sangre se determinó por LC-RID. El procedimiento implicaba la adición de 5 µg del compuesto como estándar interno (200 µL de disolución que contenía 25 µg/ ml del compuesto) a 1 ml de sangre. Después de una nueva adición de 1 ml de agua, 0,1 ml de tampón, pH 9 y 4 ml de tert-butilmetiléter, se agitaron las muestras durante 30 minutos y se centrifugaron (4000 g durante 10 minutos a 22 °C). La fase orgánica

5 se transfirió a un tubo y se evaporó en un Speedvac. El residuo se reconstituyó en 250 µL de fase móvil - agua (80:20 v/v) a lo cual siguieron 75 µL de n-hexano y se transfirieron a un vial para automuestreo. Después de la centrifugación (13.000 g durante 2 minutos a 22 °C), la capa de hexano se pipeteó y descartó, 200 µL del resto se
 10 inyectó en una columna RP18 (Waters XTerra, 5 µm, 3,9 x 150 mm a 40 °C) para separar el compuesto de los potenciales metabolitos y compuestos endógenos. La fase móvil del acetato de amonio (10 mM: 0,1 % v/v TFA - acetonitrilo, 58:42 v/v) se usó a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. El efluente se monitoreó mediante un detector de UV configurado a 261 nm. El pico correspondiente al compuesto sin cambios se recogió en un vial de polietileno mediante un colector de fracciones (SuperFrac, Pharmacia LKB) y se analizó para determinar la radioactividad. La concentración del compuesto en cada muestra se calculó a partir de la relación de la cantidad de radioactividad en la fracción del eluato al área de absorbancia ultravioleta del compuesto no radiomarcado que se usó como el estándar interno.

Ejemplo 10.2.4: farmacocinética del (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano en ratas

15 Debe tenerse en cuenta que la información sobre la dosificación en este ejemplo 10.2.4 se brinda con respecto a la forma libre, (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octano, y es independiente del agente formador de sales. Si se emplea un agente formador de sales (por ejemplo, fumarato), se usará una correspondiente cantidad mayor de la sal para lograr la dosificación pretendida.

Sobre la base de los datos farmacocinéticos que se muestran a continuación:

20 Después de la dosificación oral aguda de 10 mg/kg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano en forma de sal de mono-fumarato, se alcanzó la $C_{m\acute{a}x}$ de la forma libre en plasma de 161 ± 53 ng/ ml a las 0,25-0,5 horas. La AUC_{last} llegó a 249 ± 42 h·ng/ ml. Después de la dosificación oral aguda de 10 mg/kg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano en la forma libre, se alcanzó una $C_{m\acute{a}x}$ de la forma libre en plasma de 112 ± 40 ng/ ml a las 0,25-0,5 horas. La AUC_{last} llegó a 200 ± 62 h·ng/ ml.

25 Se evaluó la farmacocinética de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octano en ratas Wistar después de la administración oral de 10 mg/kg del compuesto en forma de sal de mono-fumarato (Compuesto B) y en forma de base libre (Compuesto A).

Ambos compuestos fueron disueltos en Klucel™ (0,5 % en agua) y se administraron por vía oral por bolo (5 ml/kg) a unas ratas conscientes (n = 8, diseño cruzado).

30 Se recogió sangre K3-EDTA (~0,2 ml) por punción en una vena sublingual bajo una leve anestesia con isoflurano en los siguientes puntos temporales: 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 24 horas después de la dosis. Inmediatamente después del muestreo, las muestras de sangre se pusieron en hielo y se procesaron para el plasma por centrifugación, a 4 °C en el transcurso de los 15 minutos posteriores al muestreo (1000 g, 10 minutos, 4 °C) para obtener ~100 µl de plasma/muestra. Todas las muestras de plasma se almacenaron a -80 °C hasta el análisis. Como el estudio de PK se llevó a cabo en un diseño cruzado, el período de recuperación de aproximadamente 2 semanas tuvo lugar antes de que se llevara a cabo el siguiente muestreo de tratamiento/sangre.

35 La determinación de los compuestos en plasma se realizó por LC-MS/MS usando ionización por electrospray.

a. Concentraciones (ng/ ml) y parámetros farmacocinéticos derivados del (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octano en el plasma de unas ratas macho Wistar después de la administración oral de 10 mg/kg de base libre

Fase	1	1	1	1	2	2	2	2			
Tiempo (h)	Rata 01	Rata 02	Rata 03	Rata 04	Rata 05	Rata 06	Rata 07	Rata 08	Media, todos	SD, todos	CV (%)
0,25	58,8	89,6	83,0	79,4	105	188	49,0	145	100	46,2	46,3
0,5	34,8	51,2	64,5	94,8	119	122	117	65,0	83,5	34,0	40,7
1	20,1	31,4	63,9	36,0	65,8	83,6	87,0	33,8	52,7	25,6	48,5
2	6,79	12,6	51,7	16,2	43,2	46,9	42,2	29,9	31,2	17,3	55,5
3	5,31	8,38	26,3	7,84	23,0	34,4	18,4	6,20	16,2	10,9	67,3
4	3,94	3,99	18,2	4,54	8,63	21,1	13,8	8,55	10,3	6,66	64,4
6	4,87	1,81	6,62	1,27	5,32	4,38	4,59	6,06	4,37	1,90	43,5
8	6,62	0,812	2,46	1,32	3,67	1,54	2,25	9,67	3,54	3,08	86,9
24	1,40	2,44	0,547	1,02	0*	0,632	0,248	0,287	0,822	0,822 0,792	96,4

ES 2 611 950 T3

Fase	1	1	1	1	2	2	2	2			
Tiempo (h)	Rata 01	Rata 02	Rata 03	Rata 04	Rata 05	Rata 06	Rata 07	Rata 08	Media, todos	SD, todos	CV (%)
Peso corporal (kg) ^b	0,297	0,277	0,288	0,271	0,309	0,318	0,315	0,350	---	---	---
Dose (mg/kg)	10,1	10,2	9,76	10,1	9,88	9,96	10,0	9,65	10,0	0,184	1,85
Tmáx (h)	0,25	0,25	0,25	0,50	0,50	0,25	0,50	0,25	0,25	[0,25-0,50] ^a	
Tlast (h)	24,0	24,0	24,0	24,0	8,0	24,0	24,0	24,0	24,0	[8,0-24,0] ^a	
Cmáx (ng/ ml)	58,8	89,6	83,0	94,8	119	188	117	145	112	40,4	36,1
Cmáx/Dose (ng/ ml)/(mg/kg)	5,81	8,79	8,50	9,40	12,0	18,9	11,7	15,0	11,3	4,14	36,7
AUClast (h·ng/ ml)	141	123	238	136	214	296	234	236	200	61,9	30,6
AUClast/Dosis (h·ng/ ml)/(mg/kg)	14,0	12,0	24,4	13,5	21,6	29,7	23,4	24,5	20,4	6,43	31,5
T1/2 (h)	8,67	nd	5,71	nd	3,24	nd	4,54	3,67	5,17	2,17	42,1
T1/2 intervalo (h)	[6-24]	nd	[6-24]	nd	[4-8]	nd	[6-24]	[6-24]			

^a: Mediana [intervalo]

^b: En el momento del tratamiento

nd: no determinado debido a $r^2 < 0,75$ o % de AUC extrapolado > 30 %.

* Los valores BLOQ (0,150 ng/ ml) se establecieron en 0 para los cálculos de PK de Phoenix.

b. Concentraciones (ng/ ml) y parámetros farmacocinéticos derivados del (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano en el plasma de ratas Wistar macho después de la administración oral de 10 mg/kg de monofumarato.

Fase	2	2	2	2	1	1	1	1			
Tiempo (h)	Rata 01	Rata 02	Rata 03	Rata 04	Rata 05	Rata 06	Rata 07	Rata 08	Media, todos	SD, todos	CV (%)
0,25	167	162	77,8	89,0	242	204	93,3	153	149	58,5	39,4
0,5	104	130	78,4	99,7	143	179	184	138	132	37,4	28,3
1	67,1	88,8	41,3	62,8	83,2	80,8	101	94,2	77,4	19,4	25,1
2	27,4	39,2	37,8	24,6	47,1	37,6	54,8	42,6	38,9	9,81	25,2
3	12,4	17,7	25,3	11,7	19,6	20,6	25,1	23,2	19,5	5,27	27,1
4	9,06	10,6	13,3	5,90	9,71	11,8	13,0	11,1	10,6	2,39	22,6
6	7,49	3,47	7,63	5,79	4,29	4,24	4,05	3,87	5,10	1,66	32,5
8	2,91	2,35	3,62	2,62	2,46	1,94	2,38	2,07	2,54	0,529	20,8
24	0*	0,276	0,210	0,169	0*	1,40	0,162	0,344	0,320	0,453	141
Peso corporal (kg) ^b	0,341	0,315	0,330	0,300	0,268	0,266	0,276	0,290	---	---	---
Dosis (mg/kg)	9,73	9,86	9,95	9,82	9,61	9,69	10,1	9,77	9,81	0,146	1,49
Tmáx (h)	0,25	0,25	0,50	0,50	0,25	0,25	0,50	0,25	0,25	[0,25-0,50] ^a	
Tlast (h)	8,0	24,0	24,0	24,0	8,0	24,0	24,0	24,0	24,0	[8,0-24,0] ^a	
Cmáx (ng/ ml)	167	162	78,4	99,7	242	204	184	153	161	52,9	32,8
Cmáx/D (ng/ ml)/(mg/kg)	17,2	16,4	7,88	10,2	25,2	21,1	18,3	15,7	16,5	5,54	33,6
AUClast (h·ng/ ml)	202	259	212	188	269	292	298	272	249	42,2	16,9
AUClast/D (h·ng/ ml)/(mg/kg)	20,8	26,3	21,4	19,2	28,0	30,1	29,6	27,9	25,4	4,30	16,9

Fase	2	2	2	2	1	1	1	1			
Tiempo (h)	Rata 01	Rata 02	Rata 03	Rata 04	Rata 05	Rata 06	Rata 07	Rata 08	Media, todos	SD, todos	CV (%)
T1/2 (h)	2,44	5,02	3,62	3,71	2,02	nd	3,97	5,51	3,76	1,26	40,3
T1/2 intervalo (h)	[4-8]	[6-24]	[6-24]	[6-24]	[4-8]	nd	[6-24]	[6-24]			

^a: Mediana [intervalo]

^b: En el momento del tratamiento

nd: no determinado debido a $r^2 < 0,75$.

* Los valores BLOQ (0,150 ng/ml) se establecieron en 0 para los cálculos de PK de Phoenix.

Ejemplo 11: preparación de 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina (proceso de acuerdo con la sección A)

5 Bajo nitrógeno, se suspendieron 2,5-dicloro-piridina (40 g, 270 mmol), ácido 4-metilfenilborónico (39 g, 289 mmol) y dicloruro de bistrifenilfosf en paladio (II) (1,14 g; 1,6mmol) en agua (258 g)/THF (117 g) durante aproximadamente 30 minutos a 35-55 °C. Se añadió una solución de fosfato tripotásico (143,4 g, 676 mmol) en agua (143 g) a 35-55 °C durante aproximadamente 60-120 minutos, y se mantuvo a 55 °C durante aprox. 30- 45 otros minutos más. Se añadió más fosfato tripotásico (22,9 g, 108 mmol) en agua (22,9 g) durante un lapso de aprox. 30 minutos y la temperatura se elevó a 55-60 °C para completar la reacción dentro de otras 2 horas aproximadamente.

10 Para la eliminación del paladio de extracción, se añadió una disolución de cisteína (aprox. 16 g) en agua (115 g) a la mezcla de reacción, a 60-55 °C. Después de aprox. 1 hora a 55 °C la mezcla de reacción bifásica se aclaró por filtración sobre una almohadilla de auxiliar de filtrado cellflock (2-5 g) y se usó una mezcla de THF/agua (110 g/75 g) para enjuagar. Las capas de los filtrados combinados se separaron a 25 °C y la capa acuosa que contenía la sal se extrajo con THF (1 x 57 g). Las capas de THF combinadas se diluyeron con etanol 94 % (195 g) y se concentraron por destilación, a presión reducida (300-200 mbar) a una temperatura de la camisa de 45 °C, para eliminar el grueso del THF (175-250 g). A la disolución remanente del producto, se añadió más etanol (97 g) y agua a 45-55 °C (565 g) de manera gradual, durante un lapso de aprox. 60 minutos para inducir y mantener la cristalización. Después de 30 minutos, la temperatura se redujo a aprox. 20 °C, en aprox. 90-120 minutos y después de otra hora a esa temperatura, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con etanol/agua 1:2 y se secaron a presión reducida para obtener 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina (52,5 g; 95 % teórico; pureza >95 %; Pd <25 ppm).

20 Ejemplo 12: preparación de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en la forma libre y forma de sal fumarato (proceso de acuerdo con la sección B)

Ejemplo 12.1: formación de la forma libre:

25 Bajo nitrógeno, a 3R-quinuclidinol (43,8 g, 0,34 mol) en DMSO (792 g), se añadió aprox. 20 % disolución en THF de tert-butóxido de potasio (210 g, 0,375mol) y a aprox. 40-45 °C, a presión reducida, el disolvente THF se retiró por destilación. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 90 °C y el sólido 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina (61,2 g, 0,30 mol) se añadió de manera gradual en al menos 4 porciones. La temperatura se elevó más, a aprox. 100-105 °C y después de al menos otras 3 horas a esta temperatura, estuvo completa la reacción para el (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.

30 Se añadió agua (150 g) a la mezcla de reacción a 60-25 °C y la temperatura se redujo de manera gradual a aprox. 20 °C, en aprox. 60 minutos y se añadió más agua (210 g). Después de al menos otras 2 horas más a esta temperatura, los sólidos finos se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con DMSO /agua (aprox. 322 g; mezcla 2:1), agua (500 g) y agua/etanol (aprox. 500 g; 9:1 mezcla) y se secaron a 60 °C a presión reducida para obtener (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (56,3 g, 63 % teórico).

Ejemplo 12.2: formación de la forma de sal fumarato:

35 A una disolución clara de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (39,6 g; 0,135 mol) y ácido fumárico (16,4 g, 0,141 mol) en etanol (330 g)/agua (21 g), se añadió a 65 °C tert-butilmetiléter (142,5 g), y la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C en aprox. 60 min. Se añadió más tert-butilmetiléter (170,6 g). Después de al menos otras 2 horas, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con etanol/tert-butilmetiléter (153 g; mezcla 1:1) y se secaron a 55-60 °C a presión reducida, para obtener hidrogenfumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (43,8 g, 79 % teórico).

40 Ejemplo 13: preparación de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en la forma libre y forma de sal fumarato (proceso de acuerdo con la sección B1)

Ejemplo 13.1: formación de la forma libre:

5 Bajo nitrógeno, al 3R-quinuclidinol (41,4 g, 0,325 mol) en DMSO (320 g), se le añadió una disolución de 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina (51 g, 0,250 mol) en tolueno (201 g). La temperatura se elevó de manera gradual a aprox. 100-105 °C mientras se eliminaba el agua residual, si la había, por reflujo, a presión reducida, en una trampa de agua durante unos 45 min. Durante un lapso de aprox. 90 minutos, se añadió de manera continua aprox. 20 % de disolución en THF de tert-butóxido de potasio (158,8 g, 0,283 mol) mientras se destilaba de manera gradual el disolvente de THF. Después de otras 2-5 horas a aprox. 100-105 °C, se completó la reacción a (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.

10 Se añadió agua (293 g) a la mezcla de reacción, a 60-25 °C. Las capas se separaron y la capa de tolueno se lavó con agua (2 x 42 g). La disolución de tolueno se secó a unos 60 °C, por reflujo a presión reducida, en una trampa de agua, durante unos 45-60 min.

Ejemplo 13.2: formación de la forma de sal fumarato:

15 A la disolución de tolueno del ejemplo 13.1, a una temperatura cercana a los 50-55 °C, se añadió una suspensión de ácido fumárico (26,1 g, 0,9 eq.) en EtOH 94 % (22 g) y tolueno (97 g) de manera gradual. Se añadió más tolueno (97 g) para el enjuague y después de otros 30-60 minutos a 55 °C, la temperatura se redujo de manera gradual a aprox. 20 °C, en aprox. 120-180 min. Después de al menos otra hora más, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con tolueno saturado en agua (2 x 104 g) y se secaron a 60 °C, a presión reducida para obtener (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano hidrogenfumarato (84,8 g; 82 % de teoría, sobre la base de la cantidad de 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina usada en el ejemplo 13.1).

Breve descripción de los dibujos

20 La figura 1 muestra el patrón de XRPD para la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma cristalina

La figura 2 muestra el patrón de XRPD para la sal mono-maleato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma cristalina

25 La figura 3 muestra el patrón de XRPD para la sal mono-clorhidrato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma cristalina

Las figuras 4A, 4B y 4C muestran los patrones de XRPD para las formas A, B y C de la sal fosfato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina

Las figuras 5A y 5B muestran los patrones de XRPD para la forma A y B de la sal mono-succinato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma cristalina

30 La figura 6 muestra el patrón de XRPD para la sal mono-malonato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma cristalina

Las figuras 7A y 7B muestran los patrones XRPD para la forma A y B de la base libre de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma cristalina

REIVINDICACIONES

1. Una sal de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, donde dicha sal es la sal fumarato, maleato, cloruro, fosfato, succinato o malonato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.
- 5 2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina.
3. La sal de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sal se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 1.
- 10 4. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, en la que el tamaño medio de partícula de los cristales es de al menos 15 µm.
5. La sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la sal es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, y en el que la sal está en forma sustancialmente pura.
- 15 6. La sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la sal es la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, y en el que la sal tiene una pureza mayor que 90 % en peso.
7. Una composición farmacéutica, que comprende una sal según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como principio activo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. Una composición farmacéutica, que comprende una sal según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos como principios activos y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 9. Una composición farmacéutica que comprende mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 como principio activo y al menos otro portador farmacéuticamente aceptable más, donde la composición se encuentra en forma de un comprimido.
10. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende lo siguiente:
- (a) mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, como principio activo;
- (b) una carga;
- 30 (c) un desintegrante;
- (d) un lubricante y
- (e) un agente de deslizamiento;
- donde el único lubricante presente es un lubricante seleccionado entre estearil-fumarato de sodio, lauril-sulfato de sodio, behenatos de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, cetil-ésteres de cera y talco.
- 35 11. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende lo siguiente:
- (a) hasta un 10 % en peso de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 como principio activo;
- (b) entre 1 y 20 % en peso de almidón de maíz; de 15 a 35 % en peso de celulosa microcristalina y entre 40 y 75 % en peso de lactosa pulverizada;
- 40 (c) entre 0,5 y 5 % en peso de carboximetilcelulosa sódica XL;
- (d) entre 0,5 y 3 % en peso de estearil-fumarato de sodio y
- (e) entre 0,1 y 1 % en peso de Aerosil.
- 45 12. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende entre 1 y 10 % en peso de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 como principio activo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable; donde la

composición comprende una capa del principio activo que comprende el mono-fumarato y una capa de auxiliar que está desprovista del mono-fumarato;

en la que la relación en peso de la capa del principio activo a la capa del auxiliar varía entre 10:90 y 90:10.

- 5 13. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende entre 1 y 10 % en peso de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 como activo;

donde la composición comprende una capa del principio activo que comprende el mono-fumarato y una capa de auxiliar que está desprovista del mono-fumarato;

en la que la relación en peso de la capa del principio activo a la capa del auxiliar varía entre 10:90 y 90:10;

- 10 en la que la capa del principio activo comprende lo siguiente:

(1a) entre 11 y 25 % en peso de la capa del principio activo mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

(1b) entre 15 y 35 % en peso de la capa del principio activo celulosa microcristalina; y entre 40 y 70 % en peso de la capa del principio activo lactosa pulverizada;

- 15 (1c) entre 1 y 5 % en peso de la capa del principio activo carboximetilcelulosa sódica XL;

(1d) entre 1 y 5 % en peso de la capa del principio activo estearil-fumarato de sodio y

(1e) entre 0,1 y 1 % en peso de la capa del principio activo Aerosil y

donde la capa de auxiliar comprende lo siguiente:

- 20 (2a) entre 10 y 35 % en peso de la capa de auxiliar celulosa microcristalina y entre 50 y 75 % en peso de la capa de auxiliar lactosa pulverizada;

(2b) entre 1 y 3 % en peso de la capa de auxiliar carboximetilcelulosa sódica XL;

(2c) entre 1 y 5 % en peso de la capa de auxiliar estearil-fumarato de sodio y

(2d) entre 0,1 y 1 % en peso de la capa de auxiliar Aerosil.

- 25 14. Una sal tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para usar en la prevención, el tratamiento y/o el retraso del avance de una enfermedad o afección, donde la activación de nAChR $\alpha 7$ desempeña una función o está implicada.

15. Una composición que comprende al menos 90 % en peso de sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, sobre la base del peso de la composición.

- 30 16. Un método para preparar la sal de mono-fumarato según la reivindicación 2 de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, que comprende las siguientes etapas:

(a) preparar una disolución de una sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en una mezcla de disolventes de un alcohol primario, un alcohol secundario y agua, en la que la relación en volumen de alcohol primario a alcohol secundario varía de 9:1 a 1:1, y en la que la relación en volumen del alcohol primario al agua varía entre 17:1 y 7:1;

- 35 (b) calentar la disolución de la etapa (a) a una temperatura elevada;

(c) añadir la disolución de la etapa (b) de manera gradual, a un antisolvente de éter, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y 55 °C, hasta que se alcanza una relación en volumen de alcohol primario:antisolvente de éter variable entre 5:1 y 1:1; donde, luego de añadir una cantidad de la disolución de la etapa (b) variable entre el 10 % y el 40 % de la cantidad total, la disolución resultante se siembra con cristales semilla de una sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina, donde los cristales semilla están suspendidos en un alcohol secundario;

- 40 (d) enfriar la disolución sembrada de la etapa (c) de manera gradual hasta alcanzar una temperatura inferior a la ambiental y

- 45 (e) aislar los sólidos por filtración para obtener la sal de mono-fumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma cristalina.

Figura 1: fumarato

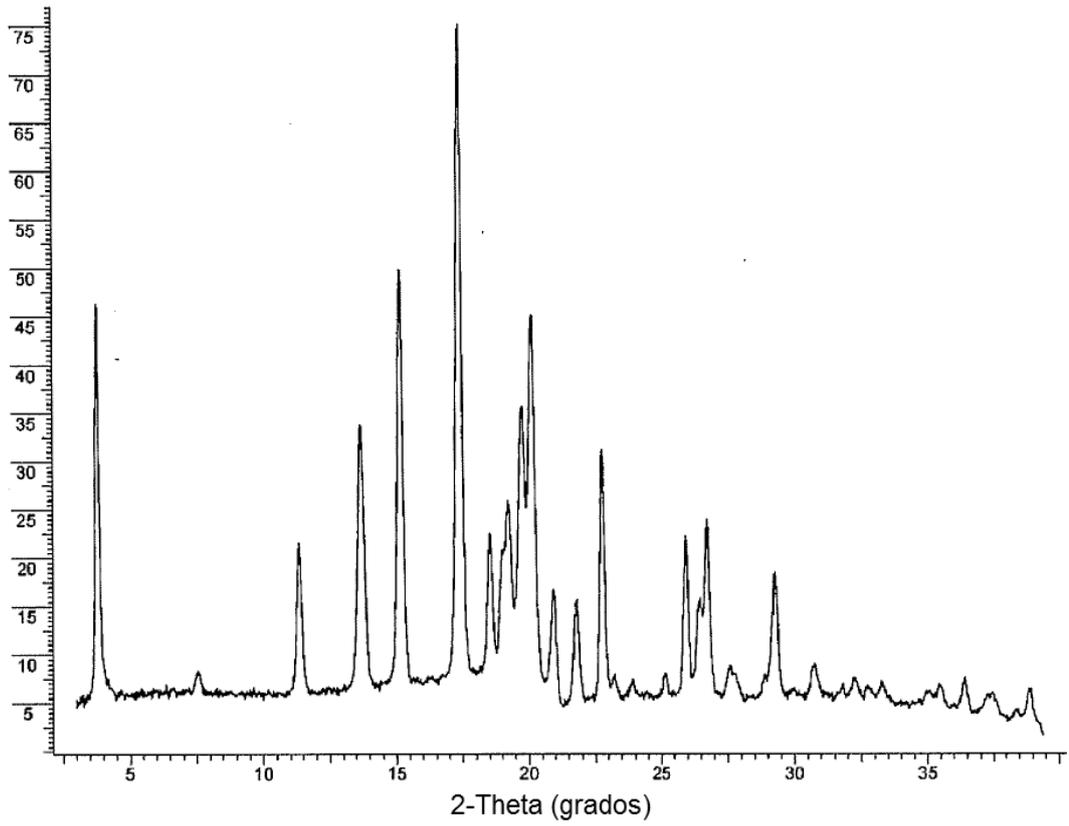


Figura 2: maleato

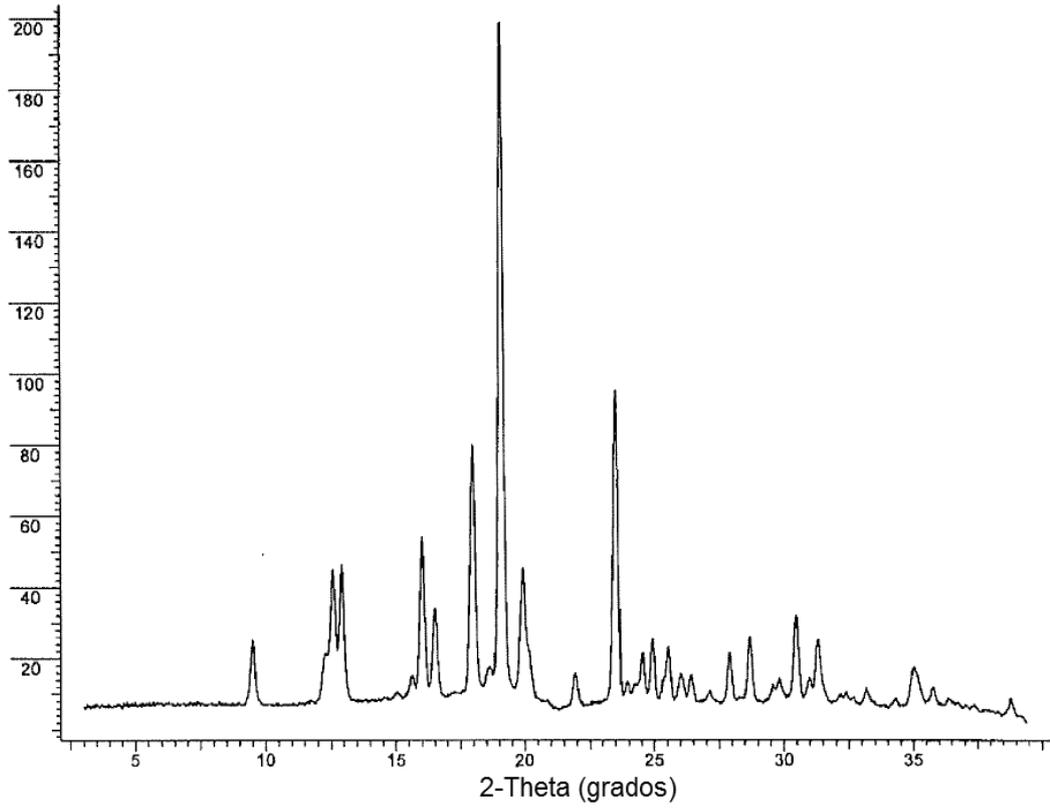


Figura 3: clorhidrato

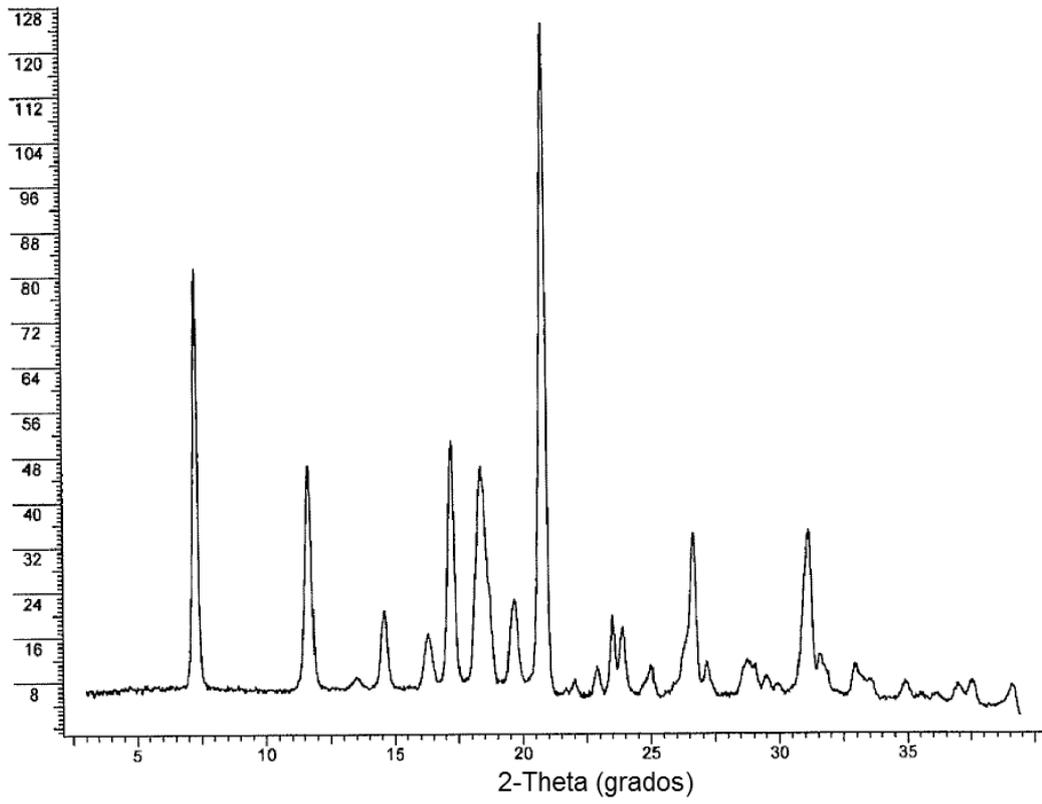


Figura 4A:fosfato, forma A

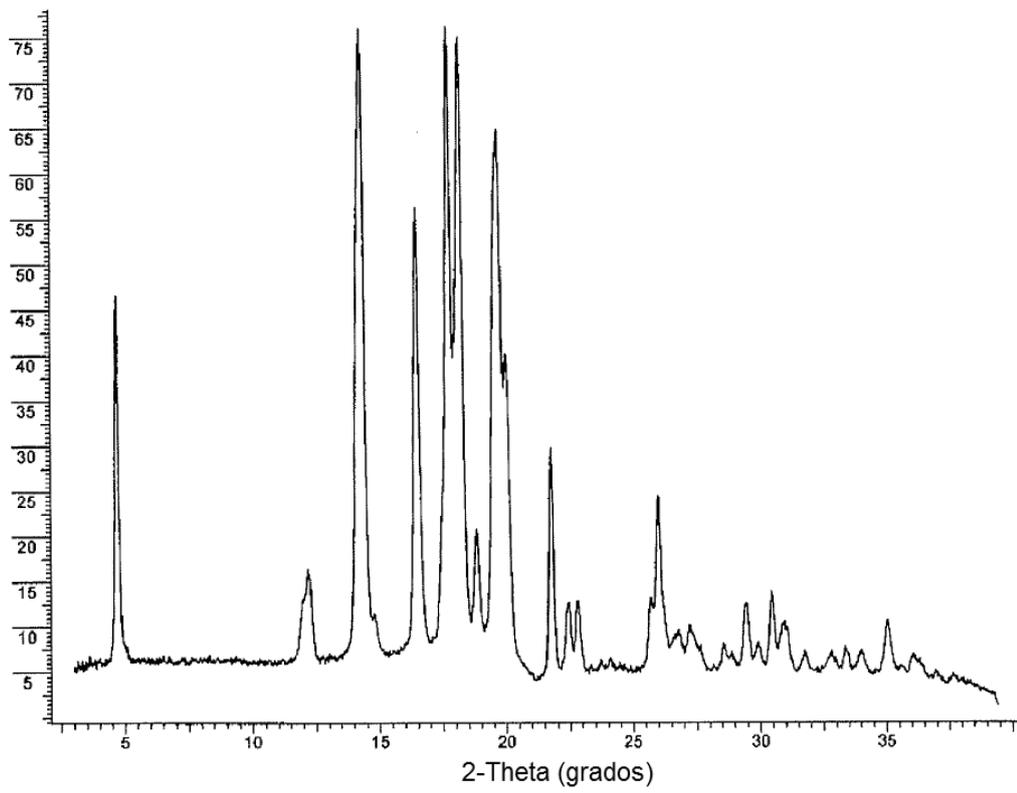


Figura 4 B: fosfato, forma B

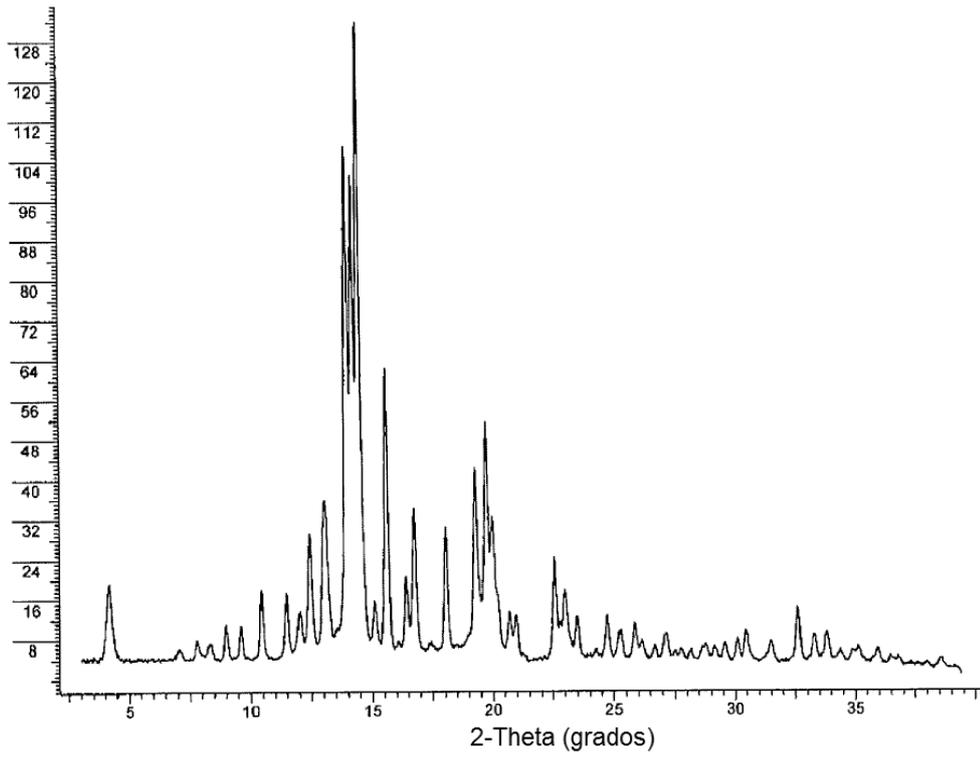


Figura 4 C: fosfato, forma C

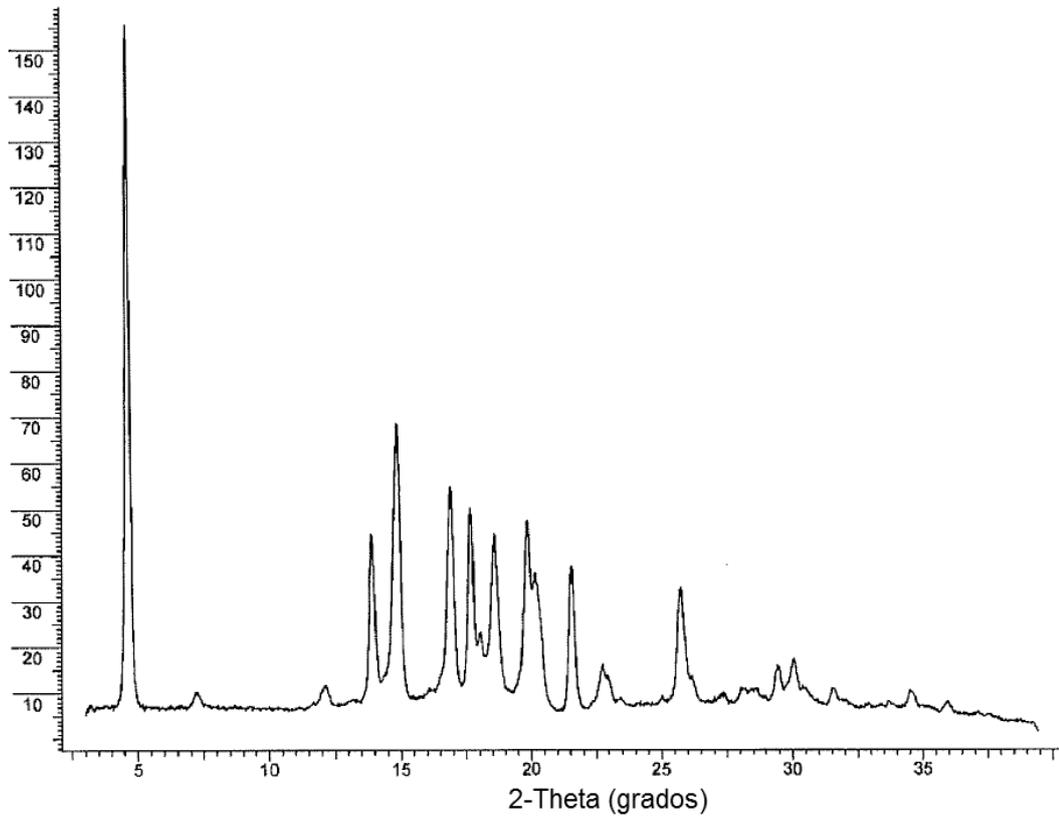


Figura 5A: succinato, forma A

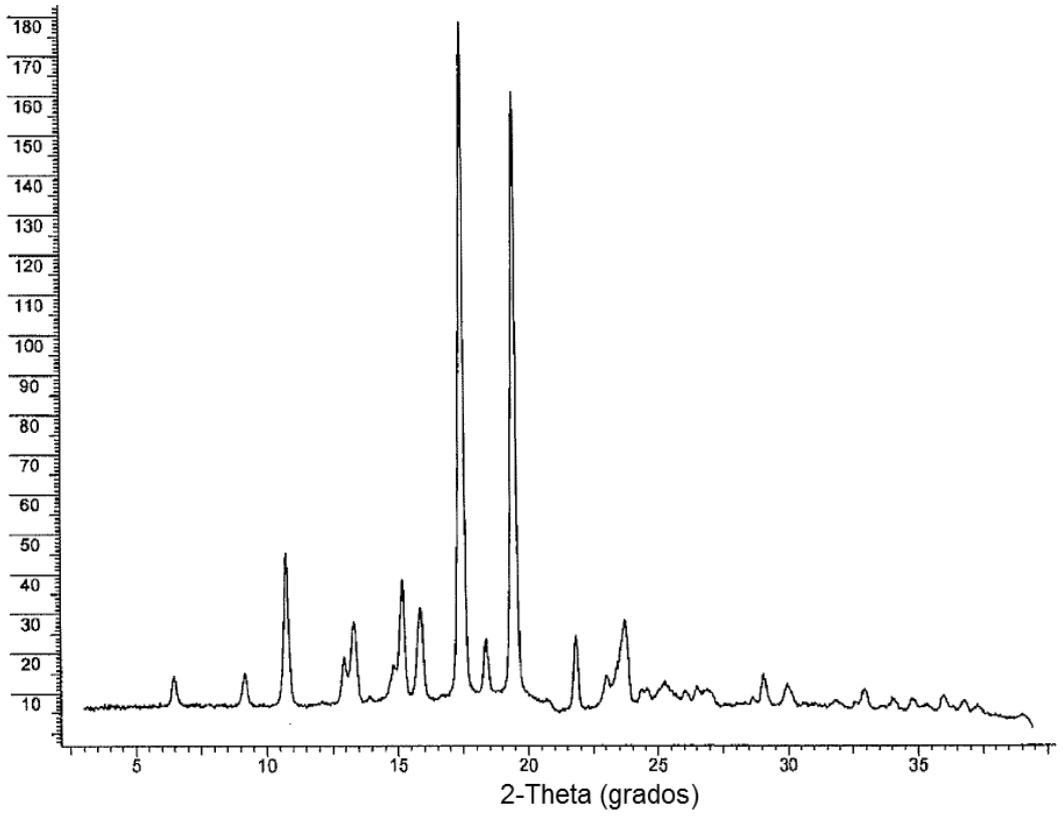


Figura 5B: succinato, Forma B

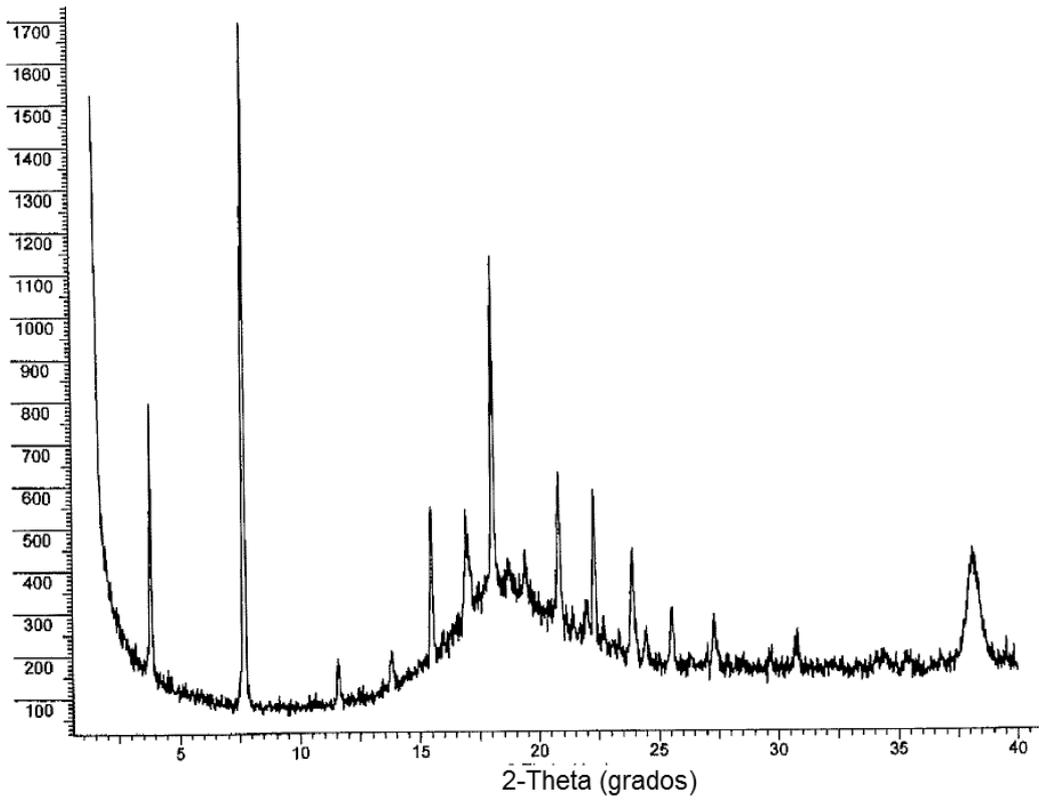


Figura 6: malonato

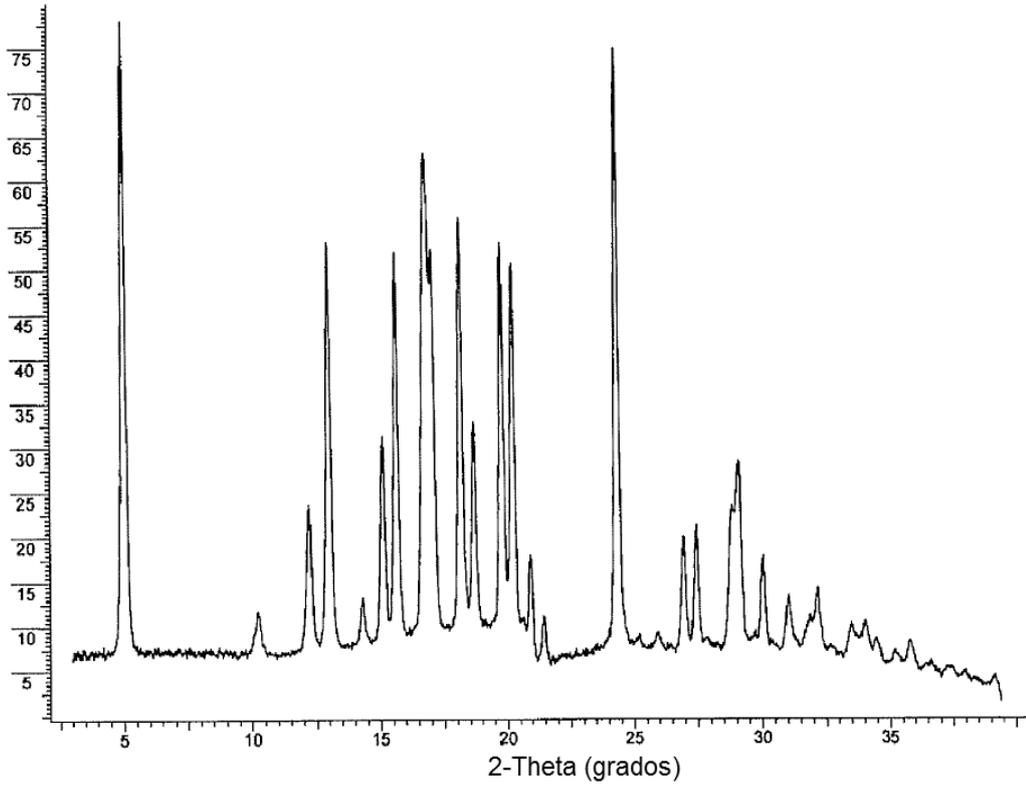


Figura 7A: base libre, forma A

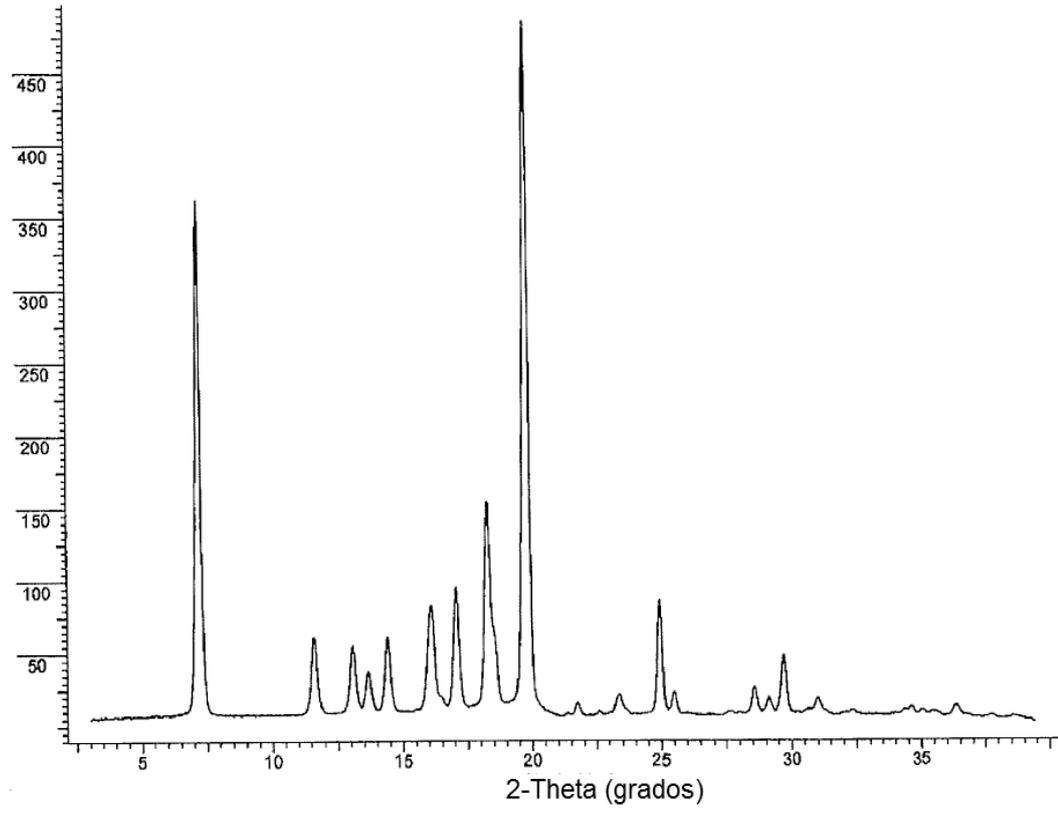


Figura 7B: base libre, forma B

