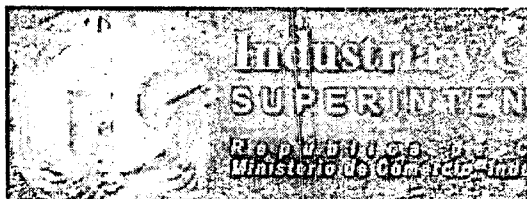




No. 14-170493- -00000-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-098843- -00006-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 58

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 13 098843

54. TITULO: MONOHIDRATO DE DERIVADOS DE AZA-ADAMANTANO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: ABBVIE INC.

DOMICILIO: 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

05 AGO. 2014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-098843- -00006-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7



No. 14-170493- -00000-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ABBVIE INC.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	1 North Waukegan Road	North Chicago, IL 60064
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____	Expediente 13 098843	Expediente _____
De: _____	No. de Divisional UNO (1)	De: _____
A: _____		A: _____

5. Comprobante de Pago No. _____ Fecha _____

6. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☐

Número de documento que ordena la comisión o fusión o división

☐

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

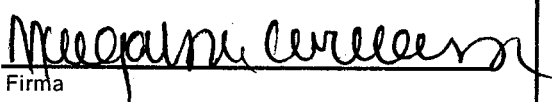
☒

Texto de la descripción, reivindicaciones y resumen en español

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Nombre y Apellidos



Firma

39.779.654 de Bogotá

C.C.

70.819 C.S.J.

T.P.

05 AGO. 2014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0080812

Bogotá D.C., Julio 31 de 2014 - 08:53:26

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686379116	30/07/2014	3.815.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-170493- -00000-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-098843- -00006-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONAL

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 58

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 31 de 2014 - 08:53:33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0080813

Bogotá D.C., Julio 31 de 2014 - 08:53:26

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686379116	30/07/2014	3.815.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
36	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	1.116.000.00
				\$1.116.000.00

SON: **UN MILL & OACUTE;N CIENTO DIECISEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-170493- -00000-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-098843- -00008-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 58

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 31 de 2014 - 08:53:33

COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, EE. UU.

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la
Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia

para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial
y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos
representen ante cualesquiera autoridades o personas de los
órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial
en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Oblención de patentes de invención, modelos y dibujos
industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio,
colectivas o defensivas y de denominaciones de origen,
depósito de nombres y enseñas comerciales; su
renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de
licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad,
medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales,
administrativos o contencioso - administrativos que
promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados
sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados
judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y
solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado
los apoderados en relación con las facultades anteriormente
enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy Enero 8 de 2013

en North Chicago, Illinois

por AbbVie Inc.

Perry C. Siatis - Secretaria Asistente
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA
CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a.
attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia,
to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for
which purpose we authorize the said attorneys to represent us
before any authorities, or persons, specially those,
administrative, contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of
trademarks, service, collective and defensive marks, and of
designations of origin; the deposit of trade names and
ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cancellation, and the
registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil, criminal and
administrative suits related to those rights; actions and
suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of
attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce,
accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of
court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts
and applications made by the representatives in the name of
the signatory of this power of attorney, with regard to the
faculties above given, before the execution of the present
power of attorney.

Given and signed this

in

by

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

8th day of Jan. 2013
in North Chicago,
Illinois

Perry C. Siatis, Assistant
Secretary
for AbbVie
Inc.

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09, P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels.: (571) 610 74 20 / Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

MONOHIDRATO DE DERIVADOS DE AZA-ADAMANTANO

Referencia a solicitudes relacionadas

La presente solicitud invoca el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. Acta N°: 61/385.674, presentada el 23 de septiembre, 2010, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en la presente a modo de referencia.

Declaración sobre investigaciones o desarrollos realizados con subvenciones oficiales

No corresponde.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo Técnico

La invención se relaciona con derivados de aza-adamantano y, más particularmente, con formas cristalinas monohidratas de derivados de aza-adamantano, con composiciones que comprenden estos compuestos, con métodos para prevenir o tratar condiciones y trastornos usando estos compuestos, y con composiciones y procesos para preparar estos compuestos.

Descripción de la tecnología relacionada.

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) están ampliamente distribuidos en los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (SNP). Dichos receptores cumplen un rol importante en la regulación de la función del CNS, en particular porque modulan la liberación de un amplio rango de neurotransmisores, incluyendo, pero no necesariamente en un sentido limitativo, acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y GABA. En consecuencia, los receptores nicotínicos intervienen en un rango muy amplio de efectos fisiológicos, y se los ha buscado para el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria, neurodegeneración, dolor, inflamación, psicosis, activación, humor y la emoción, entre otras condiciones.

Existen muchos subtipos del nAChR en el CNS y periférico. Cada subtipo tiene un efecto diferente sobre la regulación de la función fisiológica general. Típicamente, los nAChR son canales iónicos contruidos a partir de un ensamblaje pentamérico de subunidades proteicas. Se han identificado al menos 12 subunidades proteicas, $\alpha 1$ y $\alpha 2$, en el tejido neuronal. Estas subunidades proveen una gran variedad de combinaciones homoméricas y heteroméricas que son responsables de los diversos subtipos de receptores. Por ejemplo, el receptor predominante que es responsable de la unión con gran afinidad a la nicotina en tejido de cerebro tiene la composición $(\alpha 1)_2(\beta 1)_3$ (el subtipo $\alpha 1\beta 1$), en tanto otra gran población de receptores está compuesta por receptores homoméricos $(\alpha 1)_5$ (el subtipo $\alpha 1$).

Determinados compuestos, como la nicotina alcaloide de las plantas, interactúan con todos los subtipos de los nAChR responsables de los efectos fisiológicos profundos

de este compuesto. Aunque se ha demostrado que la nicotina tiene muchas propiedades beneficiosas, no todos los efectos mediados por la nicotina resultan deseables. Por ejemplo, la nicotina ejerce efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares que interfieren a dosis terapéuticas, y su naturaleza adictiva y toxicidad aguda son bien conocidas. Los ligandos que son selectivos para la interacción con solamente determinados subtipos del nAChR ofrecen el potencial para lograr efectos terapéuticos beneficiosos con un margen de seguridad mejorado.

Se ha demostrado que los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ cumplen una función significativa en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E.D., *J. Neurobiol.* 53: 633-640, 2002). Por ejemplo, los nAChR $\alpha 7$ se han relacionado con condiciones y trastornos relacionados con el trastorno de déficit atencional, trastorno de déficit atencional con hiperactividad (ADHD), esquizofrenia, mal de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia asociada con los cuerpos de Lewy, demencia asociada con el síndrome de Down, demencia asociada con el SIDA y la enfermedad de Pick, y también con la inflamación. El subtipo del receptor $\alpha 4\beta 2$ participa en la atención, la cognición, la epilepsia y el control del dolor (Paterson y Norberg, *Progress in Neurobiology* 61 75-111, 2000), y también en el abandono del hábito de fumar o el síndrome de abstinencia de la nicotina.

La actividad en ambos nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ puede ser modificada o regulada mediante la administración de ligandos del nAChR con selectividad por cada subtipo. Los ligandos pueden exhibir propiedades de antagonistas, de agonistas o de agonistas parciales. También se conocen compuestos que funcionan como moduladores alostéricos.

Aunque se conocen compuestos que presentan actividad no selectiva para un rango de subtipos de receptores nicotínicos, incluyendo los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, sería beneficioso proveer compuestos que interactúen selectivamente con los nAChR neuronales que contengan $\alpha 7$, nAChR $\alpha 4\beta 2$, o ambos nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, en comparación con otros subtipos.

En vista de esta necesidad en el arte, los inventores se asociaron con otros, y desarrollaron los nuevos derivados de aza-adamantano divulgados en las publicaciones co-pendientes. Específicamente, la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2008/0167336 (de aquí en adelante denominada "publicación '336") estaba dirigida a derivados de aza-adamantano y las formas de sales del compuesto. La publicación '336 indica que determinados compuestos divulgados en la misma pueden existir como sales del compuesto de la invención. Las sales de dicho compuesto incluyen, pero en un sentido no limitativo, L-bitartrato anhidrato, L-bitartrato hidrato, fosfato diácido anhidrato,

fosfato diácido hidrato, bisuccinato anhidrato, bisuccinato hidrato, clorhidrato tetrahidrato, clorhidrato sesquihidrato, citrato diácido y citrato monoácido. Estos compuestos son considerados importantes debido a su interacción selectiva con nAChRs, $\alpha 4\beta 2$ nAChRs neuronales que contienen $\alpha 4$ o ambos $\alpha 4$ y $\beta 2$ nAChRs en comparación con los compuestos conocidos en el arte.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal cristalina monohidrato de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano.

La Figura 2 es un termograma de una sal cristalina de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano monohidrato.

La Figura 3 es una isoterma de sorción de humedad de una sal cristalina monohidrato de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano, determinada mediante una balanza dinámica de sorción de humedad, usada para determinar la higroscopicidad del compuesto.

La Figura 4(a) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para una formulación que consiste de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano cristalino monohidrato sustancialmente puro (Compuesto A).

La Figura 4(b) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para un citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano (Compuesto A) sólido recuperado a partir de una suspensión que tiene una actividad de agua de 0,20.

La Figura 4(c) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para un citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano (Compuesto A) sólido recuperado a partir de una suspensión que tiene una actividad de agua de 0,15.

La Figura 4(d) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para un citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano (Compuesto A) sólido recuperado a partir de una suspensión que tiene una actividad de agua de 0,10.

La Figura 4(e) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para un citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano (Compuesto A) sólido recuperado a partir de una suspensión que tiene una actividad de agua de 0,05.

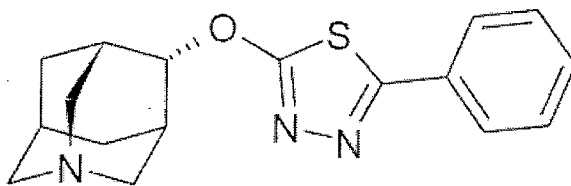
La Figura 4(f) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para una formulación que consiste de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano cristalino anhidro sustancialmente puro (Compuesto A).

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Los compuestos de la publicación '336 fueron sometidos a un estudio exhaustivo de sus sales para determinar los compuestos de interés primarios. En el proceso de

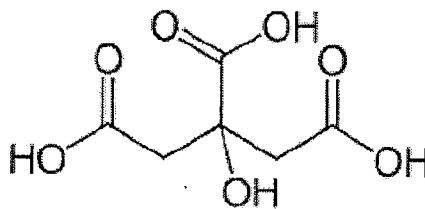
evaluación de las composiciones de sales, la sal anhidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano se identificó como un compuesto de particular interés debido a las propiedades favorables en estado sólido, las propiedades farmacéuticas y las propiedades de elaboración. En vista de estas características favorables, se seleccionó el citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano para su análisis adicional, incluyendo el examen de polimorfos y el análisis de polimorfos. Por lo tanto, la presente invención está dirigida a la sal cristalina monohidrato citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano y métodos relacionados y procesos de los mismos.

Una forma de realización de la invención se relaciona con la sal cristalina de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano de la fórmula (I)



(I);

en donde la sal comprende citrato diácido de la fórmula (II)



(II)

En una forma de realización adicional, la sal cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano tiene una pureza de al menos un 90% de la forma monohidrato y no mayor que un 10% de la forma no monohidrato. En otra forma de realización adicional, la sal cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano tiene una pureza de al menos un 95% de la forma monohidrato y no mayor que un 5% de la forma no monohidrato. En aún otra forma de realización adicional, la sal cristalina monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano citrato diácido tiene una pureza de al menos un 97% y no mayor que un 3% de la forma no monohidrato.

En una forma de realización adicional, el citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-

tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano cristalino monohidrato demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores expresados en grados dos-theta de $8,4 \pm 0,20$, $11,3 \pm 0,20$, $14,2 \pm 0,20$, $15,5 \pm 0,20$, $16,4 \pm 0,20$, $16,6 \pm 0,20$, $17,2 \pm 0,20$, $19,7 \pm 0,20$, $20,7 \pm 0,20$, $21,0 \pm 0,20$, $21,2 \pm 0,20$, $21,6 \pm 0,20$, $24,8 \pm 0,20$ y $26,9 \pm 0,20$.

En aún otra forma de realización, el citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano cristalino monohidrato de la reivindicación 1, tiene parámetros de celda unitaria en donde a es de aproximadamente 6,52 Å, b es de aproximadamente 20,99 Å, c es de aproximadamente 16,83 Å, α es de aproximadamente 90,0°, β es de aproximadamente 93,75°, γ es de aproximadamente 90,0°, el volumen es de aproximadamente 2297,52 Å³ y Z es aproximadamente 4.

En otra forma de realización, el citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano cristalino monohidrato exhibe cualidades no higroscópicas cuando se evalúa mediante gravimetría dinámica de sorción de humedad, que tiene una pérdida de peso menor que aproximadamente un 0,2% a partir de humedades relativas de entre 0% y 90%.

Otra forma de realización de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Dichas composiciones pueden administrarse de acuerdo con los métodos de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de condiciones y trastornos relacionados con la actividad del nAChR, y más particularmente, con la actividad del nAChR $\alpha 7$ o la actividad del nAChR $\alpha 4\beta 2$, o la actividad del nAChR $\alpha 7$ y la actividad del nAChR $\alpha 4\beta 2$.

Aún otra forma de realización de la invención se relaciona con un método para modular la actividad de los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$. El método es útil para tratar, prevenir o tratar y prevenir condiciones y trastornos relacionados con la actividad de los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, en particular en mamíferos.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un método para modular selectivamente la actividad del nAChR, por ejemplo la actividad del nAChR $\alpha 7$. El método es útil para tratar, prevenir o tratar y prevenir condiciones y trastornos relacionados con la actividad del nAChR $\alpha 7$ en mamíferos. También se contempla un método para modular selectivamente la actividad del nAChR $\alpha 4\beta 2$.

Estos métodos son útiles para condiciones y trastornos relacionados con el trastorno de déficit atencional, el trastorno de déficit atencional con hiperactividad (ADHD), el mal de Alzheimer (AD), esquizofrenia, deterioro cognitivo leve, alteración de la memoria asociada con la edad (AAMI), demencia senil, demencia asociada con SIDA, enfermedad

de Pick, demencia asociada con los cuerpos de Lewy, demencia asociada con el síndrome de Down, esquizofrenia, abandono del hábito de fumar, síndrome de abstinencia de la nicotina, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, infertilidad, falta de circulación, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la cicatrización de lesiones, más particularmente la circulación alrededor de una oclusión vascular, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la vascularización de injertos de piel, isquemia, inflamación, sepsis, cicatrización de lesiones y otras complicaciones asociadas con la diabetes, entre otras actividades sistémicas y neuroinmunomoduladoras.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un método para producir la sal cristalina monohidrato de la presente invención, usando una sal anhidrato citrato diácido como material de partida. Específicamente, el proceso para preparar una sal cristalina monohidrato de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano comprende los pasos de: (a) disolver (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano en al menos un solvente a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 65° C y aproximadamente 85° C; (b) ajustar la temperatura de la solución a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 55° C y aproximadamente 75° C sobre un período de al menos treinta minutos; (c) agregar al menos un solvente adicional a la solución y mezclar por un período de al menos treinta minutos; (d) ajustar la temperatura de las soluciones a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 50° C sobre un período mayor que dos horas; (e) agregar al menos un solvente adicional a la solución sobre un período no menor que tres horas; (f) mantener la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 50° C por un período de al menos una hora; (g) ajustar la temperatura de la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente -5° C y aproximadamente 15° C; (h) mezclar la lechada durante al menos una hora; e (i) recuperar la sal cristalina monohidrato de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano.

El solvente del paso (a) puede comprender un solvente orgánico, agua y combinaciones de los mismos. En una forma de realización adicional, el solvente del paso (a) se selecciona del grupo que consiste de metanol, etanol, 2-propanol, butanol, butanol acetonitrilo, acetona, formamida, dimetilformamida, tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter,

diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona, dimetilsulfóxido, nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona, trietilamina, tributilamina, triflourotolueno, agua y mezclas de los mismos. En una forma de realización preferida, el solvente del paso (a) comprende una mezcla de 2-propanol y agua. La mezcla de 2-propanol y agua puede comprender una proporción de 2-propanol a agua que varía en un rango de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1. En una forma de realización más preferida, la mezcla de 2-propanol y agua puede comprender una proporción de 2-propanol a agua que varía en un rango de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 5:1. Además, la temperatura del paso (a) puede variar en un rango de entre aproximadamente 70° C y aproximadamente 80° C y, en una forma de realización más preferida, la temperatura del paso (a) puede variar en un rango de entre aproximadamente 74° C y aproximadamente 76° C.

El paso (b) puede comprender ajustar la temperatura de la solución a una temperatura de entre aproximadamente 60° C y aproximadamente 70° C sobre un período de al menos treinta minutos. En una iteración preferida, el paso (b) puede comprender ajustar la temperatura de la solución a una temperatura de entre aproximadamente 64° C y aproximadamente 66° C sobre un período de al menos treinta minutos.

El solvente del paso (c) puede comprender un solvente orgánico, agua y combinaciones de los mismos. En una forma de realización preferida, el solvente del paso (c) se puede seleccionar del grupo que consiste de metanol, etanol, 2-propanol, butanol, butanol acetonitrilo, acetona, formamida, dimetilformamida, tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter, diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona, dimetilsulfóxido, nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona, trietilamina, tributilamina, triflourotolueno, agua y mezclas de los mismos. En una forma de realización más preferida, el solvente del paso (c) puede comprender 2-propanol. Además, la cantidad de 2-propanol usada en el paso (c) puede comprender entre aproximadamente 2 volúmenes y aproximadamente 10 volúmenes, con relación a la cantidad de solvente incorporada en el paso (a). En una forma de realización preferida, la cantidad de 2-propanol usada en el paso (c) puede comprender entre aproximadamente 5 volúmenes y aproximadamente 7 volúmenes en comparación con la cantidad de solvente usada en el paso (a).

El paso (d) puede comprender ajustar la temperatura entre aproximadamente 35° C y aproximadamente 45° C sobre un período mayor que dos horas. En una iteración preferida del método, el paso (d) puede comprender ajustar la temperatura entre aproximadamente 39° C y aproximadamente 41° C sobre un período de tiempo que varía en un rango de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente ocho horas. Sin

embargo, un especialista en el arte podrá apreciar que se puede prolongar el tiempo sin apartarse del alcance de la invención.

El solvente del paso (e) puede comprender un solvente orgánico, agua y combinaciones de los mismos. En una forma de realización preferida, el solvente del paso (e) se puede seleccionar del grupo que consiste de metanol, etanol, 2-propanol, butanol, butanol acetonitrilo, acetona, formamida, dimetilformamida, tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter, diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona, dimetilsulfóxido, nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona, trietilamina, tributilamina, trifluorotolueno, agua y mezclas de los mismos. En una forma de realización más preferida, el solvente del paso (e) puede comprender 2-propanol. Además, la cantidad de 2-propanol usada en el paso (e) puede comprender entre aproximadamente 1 volumen y aproximadamente 10 volúmenes, con relación a la cantidad de solvente incorporada en el paso (a). En una forma de realización preferida, la cantidad de 2-propanol usada en el paso (e) puede comprender entre aproximadamente 4 volúmenes y aproximadamente 6 volúmenes en comparación con la cantidad de solvente usada en el paso (a).

El paso (f) puede comprender ajustar la temperatura de la reacción entre aproximadamente 35° C y aproximadamente 45°C por un período de al menos una hora. En una forma de realización preferida, el paso (f) puede comprender ajustar la temperatura entre aproximadamente 39° C y aproximadamente 41°C por un período de al menos una hora.

El paso (g) puede comprender ajustar la temperatura de la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 10° C. En una forma de realización más preferida, el paso (g) puede comprender ajustar la temperatura de la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 4° C y aproximadamente 6° C.

Además, el paso (i) puede comprender recuperar la sal cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano por filtración.

En otra forma de realización, la presente invención comprende un proceso para preparar una sal cristalina monohidrato de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano, donde dicho proceso comprende los pasos de: (a) disolver (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano en aproximadamente 4 volúmenes de 2-propanol y aproximadamente 1 volumen de agua a una temperatura de aproximadamente 75° C; (b) ajustar la temperatura de la solución a una temperatura en el rango de aproximadamente 65° C sobre un período de al menos

treinta minutos; (c) agregar aproximadamente 6 volúmenes de 2-propanol a la solución y mezclar por un período de al menos treinta minutos; (d) ajustar la temperatura en aproximadamente 40° C sobre un período mayor que dos horas; (e) agregar aproximadamente 5 volúmenes de 2-propanol a la solución sobre un período no menor que tres horas; (f) mantener la lechada a una temperatura de aproximadamente 40° C por un período de al menos una hora; (g) ajustar la temperatura de la lechada a una temperatura de aproximadamente 5° C; (h) mezclar la lechada durante al menos una hora; y (i) recuperar la sal cristalina monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano.

En una forma de realización alternativa, la presente invención también comprende un proceso para preparar una sal cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, donde dicho proceso comprende los pasos de: (a) poner citrato diácido (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano anhidro en contacto con un solvente en un recipiente de reacción; (b) sellar el recipiente de reacción y proteger a la suspensión contra la luz bajo condiciones ambientales; y; (c) recuperar la sal cristalina monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano.

De acuerdo con este método, el solvente del paso (a) puede comprender agua. Además, la cantidad de citrato diácido (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano anhidro puede comprender entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg, y la cantidad de agua puede comprender entre aproximadamente 0,1 ml y aproximadamente 2,0 ml. En una forma de realización preferida adicional, la cantidad de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano anhidro comprende entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 250 mg, y en donde la cantidad de agua comprende entre aproximadamente 0,8 ml y aproximadamente 1,2 ml. Un especialista en el arte también podrá apreciar que el solvente del paso (a) puede comprender una mezcla de un solvente orgánico y agua. Aún más, el solvente orgánico puede comprender metanol, etanol, 2-propanol, butanol, butanol acetonitrilo, acetona, formamida, dimetilformamida, tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter, diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona, dimetilsulfóxido, nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona, trietilamina, tributilamina, trifluorotolueno y mezclas de los mismos.

En una forma de realización alternativa adicional, la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende la sal cristalina monohidrato del citrato diácido (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano como un

ingrediente activo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización preferida de la composición farmacéutica, el monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano está presente en una cantidad que varía en un rango de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 99,9% en peso basado en el peso total de la composición. En esta forma de realización, la composición farmacéutica que comprende al monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores en grados dos-theta de $8,4 \pm 0,20$, $11,3 \pm 0,20$, $14,2 \pm 0,20$, $15,5 \pm 0,20$, $16,4 \pm 0,20$, $16,6 \pm 0,20$, $17,2 \pm 0,20$, $19,7 \pm 0,20$, $20,7 \pm 0,20$, $21,0 \pm 0,20$, $21,2 \pm 0,20$, $21,6 \pm 0,20$, $24,8 \pm 0,20$ y $26,9 \pm 0,20$.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

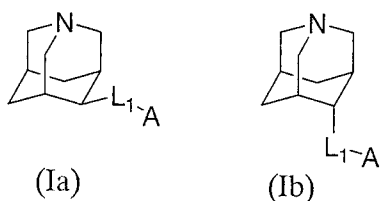
Se sabe que el compuesto (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano existe en múltiples formas salinas, según se informa en la publicación co-pendiente '336. Una de las formas salinas, la sal citrato diácido, se identificó como un compuesto de interés primario, debido a diversos beneficios observados asociado con el compuesto. Específicamente, el citrato diácido anhidrato presentaba propiedades de estado sólido favorables incluyendo una gran cristalinidad, un punto de fusión aceptable, ausencia de higroscopicidad y la capacidad para evitar la formación de polimorfismos complejos. Además, la sal citrato diácido anhidrato presentó propiedades farmacéuticas beneficiosas, incluyendo estabilidad en estado sólido en la forma de estabilidad a 40° C y 75% de humedad relativa durante 12 semanas, estabilidad cuando era expuesta a una fuente de luz UV/Visible ICH Tipo I y estabilidad cuando era expuesta a vapor de peróxido a 40° C durante ocho días. El citrato diácido anhidrato también tenía una solubilidad de 28 mg/ml en agua. Aún más, el citrato diácido anhidrato también presenta propiedades de elaboración beneficiosas, de manera tal que el compuesto pueda elaborarse con valores de pureza y rendimiento aceptables, y el tamaño de partícula se puede controlar por molienda.

En vista de estas características favorables, se seleccionó el citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano para su análisis adicional, incluyendo el examen de polimorfos y el análisis de polimorfos. Se notó que el citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, cuando se preparaba de acuerdo con los métodos de la publicación '336, se recuperaba como un anhidrato. Así, los inventores de la presente invención sometieron el citrato diácido anhidrato a un examen de polimorfos y análisis termodinámico para determinar si se podían producir otras formas del compuesto. Específicamente, el citrato diácido se

suspendió en una variedad de solventes para determinar si se podían producir otras formas cristalinas.

El nuevo monohidrato de la presente invención exhibe propiedades beneficiosas cuando se compara con los compuestos divulgados en la publicación '336. Específicamente, el monohidrato de la presente invención es una forma termodinámicamente estable de la sal bajo condiciones de mayor actividad de agua, mayor humedad relativa o mayor actividad de agua y mayor humedad relativa, de manera tal que el monohidrato provee una mejor estabilidad química y física cuando se lo expone a entornos de mayor humedad y mayor actividad de agua, en comparación con el anhidrato. Estos tipos de condiciones pueden prevalecer en determinados tipos de composiciones farmacéuticas tales como soluciones, suspensiones o cualquier formulación parenteral. La forma monohidrato del citrato diácido de la presente invención también ofrece beneficios en el proceso de formulación. El proceso de granulación húmeda se usa comúnmente en la preparación de ingredientes activos farmacéuticos. Durante la granulación húmeda, el uso de la forma monohidrato podría evitar cualquier conversión del anhidrato en el monohidrato, lo que daría como resultado problemas de estabilidad. Por lo tanto, el citrato diácido monohidrato provee propiedades de estabilidad física y química que no se encontraban disponibles previamente.

Los compuestos de citrato diácido monohidrato de la presente invención generalmente incorporan una molécula de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, de la fórmula química (I), y una molécula de la sal del ácido cítrico (es decir, citrato diácido) de la fórmula química (II). Aunque la presente invención está dirigida primariamente al diastereómero (4s) del compuesto aza-adamantano, los compuestos de la presente invención pueden existir en las formas representadas por las fórmulas (Ia) y (Ib):



La porción de aza-adamantano del isómero (Ia) y el isómero (Ib) no es quiral, pero se considera que el carbono C-4 donde está unido L_1 es pseudoasimétrico. Los compuestos representados por las fórmulas (Ia) y (Ib) son diastereómeros. La asignación de configuración de las estructuras de la fórmula (Ia) fue asignada como (4r) de acuerdo con lo descrito en *Synthesis*, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L. y como se define en *Stereochemistry of Organic Compounds*, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley y Sons, Inc.

1994. Además la asignación de configuración de las estructuras de la fórmula (Ib) como (4s) se efectuó usando los mismos métodos.

Los isómeros (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse usando los estereoisómeros individuales, de acuerdo con los esquemas o los ejemplos que se describen en la presente. Como alternativa, los isómeros (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse juntos, después de lo cual podrán separarse los isómeros individuales mediante métodos de cromatografía, a partir de la mezcla de ambos isómeros, o cuando se usen mezclas de estereoisómeros en la síntesis. Las mezclas de isómeros también se pueden separar mediante cristalización fraccionada de las sales de aminas contenidas en los compuestos de la fórmula (I) preparadas con ácidos carboxílicos de pureza enantiomérica.

La presente invención está dirigida al monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido, que se puede identificar mediante picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo, según se ilustra en la Figura 1. Un especialista en el arte de la química analítica podría identificar fácilmente el citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido con tan poco como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones del ángulo dos-theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X en polvo del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano son $8,4 \pm 0,20$, $11,3 \pm 0,20$, $14,2 \pm 0,20$, $15,5 \pm 0,20$, $16,4 \pm 0,20$, $16,6 \pm 0,20$, $17,2 \pm 0,20$, $19,7 \pm 0,20$, $20,7 \pm 0,20$, $21,0 \pm 0,20$, $21,2 \pm 0,20$, $21,6 \pm 0,20$, $24,8 \pm 0,20$ y $26,9 \pm 0,20$. Entonces, el monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano de la presente invención demuestra al menos un pico característico en un patrón de difracción de rayos X en polvo a valores en grados dos-theta de $8,4 \pm 0,20$, $11,3 \pm 0,20$, $14,2 \pm 0,20$, $15,5 \pm 0,20$, $16,4 \pm 0,20$, $16,6 \pm 0,20$, $17,2 \pm 0,20$, $19,7 \pm 0,20$, $20,7 \pm 0,20$, $21,0 \pm 0,20$, $21,2 \pm 0,20$, $21,6 \pm 0,20$, $24,8 \pm 0,20$ y $26,9 \pm 0,20$. Además, la presente invención contempla además que el monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano demuestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce o al menos trece picos característicos en un patrón de difracción de rayos X en polvo a valores en grados dos-theta de $8,4 \pm 0,20$, $11,3 \pm 0,20$, $14,2 \pm 0,20$, $15,5 \pm 0,20$, $16,4 \pm 0,20$, $16,6 \pm 0,20$, $17,2 \pm 0,20$, $19,7 \pm 0,20$, $20,7 \pm 0,20$, $21,0 \pm 0,20$, $21,2 \pm 0,20$, $21,6 \pm 0,20$, $24,8 \pm 0,20$ y $26,9 \pm 0,20$. Aún más, la presente invención contempla además que el monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano demuestra los siguientes catorce picos característicos en un

patrón de difracción de rayos X en polvo a valores en grados dos-theta de $8,4 \pm 0,20$, $11,3 \pm 0,20$, $14,2 \pm 0,20$, $15,5 \pm 0,20$, $16,4 \pm 0,20$, $16,6 \pm 0,20$, $17,2 \pm 0,20$, $19,7 \pm 0,20$, $20,7 \pm 0,20$, $21,0 \pm 0,20$, $21,2 \pm 0,20$, $21,6 \pm 0,20$, $24,8 \pm 0,20$ y $26,9 \pm 0,20$.

Además, el análisis termogravimétrico (TGA) del citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano se ilustra en la Figura 2. El análisis termogravimétrico muestra la deshidratación del citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano a medida que aumenta la temperatura. Específicamente, la sal monohidrato ilustra una pérdida de masa de entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 3,5%, comenzando a valores entre aproximadamente 60° C y aproximadamente 70° C. En una forma de realización preferida, la sal citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano ilustra una pérdida de masa de un 2,9% aproximadamente, comenzando a 65° C aproximadamente.

También se obtuvieron los parámetros cristalográficos de celda unitaria del citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano y se determinaron de acuerdo con los siguientes parámetros: a es 6,519 Å, b es 20,982 Å, c es 16,833 Å, α es aproximadamente 90,0°, β es aproximadamente 93,75° y γ es aproximadamente 90,0° para dar un volumen de celda de aproximadamente 2297,52 Å³, en donde cada uno de a, b y c representa una longitud representativa de la red cristalina y α , β y γ son valores de ángulos de celda unitaria. La sal cristaliza en el grupo espacial monoclinico P-1.

Además, la sal cristalina monohidrato citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano generalmente se considera no higroscópica, con un cambio de peso que varía en un rango entre 0,05% y 0,4%, para humedades relativas que varían en un rango entre 0% y 90%, determinado con una balanza dinámica de sorción de humedad. En una forma de realización preferida, el cambio de peso entre 0% y 90% de humedad relativa es del 0,2% aproximadamente. La isoterma de sorción de humedad del citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano se ilustra en la Figura 3. Específicamente, la Figura 3 ilustra la isoterma de sorción de humedad para la sal monohidrato a humedades relativas que varían en un rango entre 10% y 90%.

Aún más, la forma cristalina monohidrato de la presente invención es una forma termodinámicamente estable de la sal bajo condiciones de gran actividad de agua, gran humedad relativa o gran actividad de agua y gran humedad relativa. Específicamente, en general se considera que la sal cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano tiene una actividad de agua crítica

que varía en un rango entre 0,05 y 0,20. En una forma de realización preferida, la sal de citrato diácido monohidrato tiene una actividad de agua crítica entre 0,10 y 0,15. Así, cuando la forma cristalina monohidrato de la presente invención es expuesta a niveles de humedad relativa menores que 0,15, u otros solventes con una actividad de agua de 0,15, la sal puede transformarse de la forma monohidrato a la forma anhidra. Si la forma cristalina monohidrato es expuesta a humedades relativas de 0,15 o mayores, o a solventes con una actividad de agua mayor que 0,15, la sal cristalina monohidrato de la presente invención permanecerá termodinámicamente estable, y no se convertirá en la forma anhidra del compuesto. Por lo tanto, a humedades relativas o actividades de agua de 0,10 o menos, los sólidos de la presente invención se convierten en la forma anhidrato de la sal, en tanto a humedades relativas o actividades de agua de 0,15 y superiores, los sólidos se convierten en la forma monohidrato de la sal. Por ello, la forma de sal cristalina monohidrato de la presente composición se puede combinar con solventes u otros vehículos farmacéuticos que tengan una actividad de agua mayor que 0,15, así como entornos con una humedad relativa mayor que 0,15, y la forma cristalina monohidrato no se convertirá en la forma anhidra del compuesto, asegurando así la estabilidad termodinámica. Según se usa en la presente, los entornos de "gran humedad" o de "gran actividad de agua" incluyen todos aquellos tienen una humedad relativa o una actividad de agua de 0,15 o mayor. Se debería notar que todos los datos de actividad de agua se determinaron bajo condiciones ambientales. A los efectos de la actividad de agua y todos los demás parámetros descritos en la presente, las condiciones ambientales generalmente se definen como una temperatura de aproximadamente 20° C y una presión de aproximadamente una atmósfera.

La Figura 4 ilustra la estabilidad del compuesto de la presente en entornos de diversas actividades de agua y humedades relativas mayores que 0,15. Específicamente, la Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para diversas suspensiones con actividades de agua variables. Específicamente, la Figura 4 ilustra el cambio de la sal monohidrato a la sal anhidra a una actividad de agua que varía en un rango de entre 0,10 y 0,15. La metodología para obtener los resultados indicados en la Figura 4 se explica con mayor detalle en el Ejemplo 6.

Según se usa en la presente, el término "sustancialmente pura", con relación a la sal cristalina monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, hace referencia a una sal que tiene una pureza superior al 90% aproximadamente. Las otras formas del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano no contienen más que un 10% aproximadamente de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más que un

10% aproximadamente de cualquier otra forma, tales como formas amorfas, formas anhidras, formas solvatadas, formas no solvatadas, formas desolvatadas y el enantiómero.

Más preferentemente, una sal "sustancialmente pura" hace referencia a una sal que tiene una pureza superior a un 95% aproximadamente, donde la sal cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otro compuesto, y en particular, no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otra forma del citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, tales como formas amorfas, formas anhidras, formas solvatadas, formas no solvatadas, formas desolvatadas y el enantiómero.

Aún más preferentemente, una sal "sustancialmente pura" hace referencia a una sal que tiene una pureza superior a un 97% aproximadamente, donde la sal cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano no contiene más de aproximadamente 3% de cualquier otro compuesto, y en particular, no contiene más de aproximadamente 3% de cualquier otra forma del citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, tales como formas amorfas, formas anhidras, formas solvatadas, formas no solvatadas, formas desolvatadas y el enantiómero.

Como protocolo general, los diversos métodos de análisis químicos y físicos están incluidos en la presente. El análisis por difracción de rayos X en polvo (PXRD) de muestras se condujo de la siguiente manera. Las muestras para el análisis de difracción de rayos X se prepararon esparciendo la muestra en una capa delgada sobre el portamuestras, y aplanando suavemente la muestra con un portaobjetos de microscopía. Por ejemplo, la muestra pudo haber sido molida con un mortero hasta obtener un polvo fino, o con un portaobjetos de microscopía de vidrio para muestras de cantidades limitadas. Las muestras se analizaron en una de tres configuraciones: *circular bulk holder*, una placa de cuarzo con cero fondo o una montura con una etapa caliente (montura similar a una placa de fondo cero).

Los patrones de difracción se recolectaron usando un difractómetro Inel G3000 equipado con un monocromador de germanio de haz incidente para suministrar radiación Cu-K_α. El generador de rayos X se operó a un voltaje de 40 kV y una corriente de 30 mA. El dispositivo Inel G3000 está equipado con un detector sensible a la posición que permite monitorear simultáneamente todos los datos de difracción. El detector se calibró recolectando el haz directo atenuado por siete segundos en intervalos de 1 grado por un rango de dos-theta de 90 grados. La calibración se comprobó contra un estándar de

referencia de posición de una línea de silicona (NIST 640c). Las muestras se colocaron sobre un portamuestras de aluminio y se nivelaron con un portaobjetos de vidrio.

Como alternativa, la difracción de rayos X en polvo puede llevarse a cabo usando un difractómetro Rigaku Miniflex (30 kV y 15 mA; fuente de rayos X: Cu; rango: 2,00-40,00° dos-theta; velocidad de barrido: 1-5 grado/minuto) o un difractómetro Scintag X1 o X2 (tubo de rayos X de 2 kW con foco normal, con un detector de estado sólido de germanio refrigerado con nitrógeno líquido o por efecto Peltier; 45 kV y 40 mA; fuente de rayos X: Cu; rango: 2,00-40,00° dos-theta; velocidad de barrido: 1-5 grado/minuto).

Las posiciones de los picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo se informan en términos de posiciones angulares (dos-theta), con una variabilidad permitida de $\pm 0,20^\circ$. Al comparar dos patrones de difracción de rayos X en polvo, resulta deseable utilizar una variabilidad de $\pm 0,10^\circ$. En la práctica, si a un patrón de picos de difracción de un patrón, se le asigna un rango de posiciones angulares (dos-theta) que es la posición medida del pico $\pm 0,20^\circ$, y a un patrón de picos de difracción de otro patrón se le asigna un rango de posiciones angulares (dos-theta) que es la posición medida del pico $\pm 0,20^\circ$, y si dichos rangos de posiciones de los picos se superponen, entonces se considera que los dos picos tienen la misma posición angular (dos-theta). Por ejemplo, si se determina que un pico de un patrón de difracción de un patrón tiene una posición de pico de $5,20^\circ$, a efectos comparativos, la variabilidad permitida permite asignarle al pico una posición en el rango de $5,00^\circ$ - $5,40^\circ$. Si se determina que un pico para la comparación del otro patrón de difracción tiene una posición de $5,35^\circ$, y la variabilidad permitida permite asignar el pico a una posición en el rango de $5,15^\circ$ - $5,55^\circ$, luego se considera que los dos picos comparados tienen la misma posición angular (dos-theta), ya que existe una superposición entre los dos rangos de posiciones de los picos.

Los datos de difracción de rayos X de un solo cristal se recolectaron usando un difractómetro Bruker Apex II (Bruker AXS, Madison, WI) equipado con un detector de área Apex II CCD. El difractómetro se operó con un tubo anódico de molibdeno (con un foco fino de 2,0 kW) a 50 kV y 40 mA. Un monocromador de rayos incidentes de silicio proporcionó una radiación monocromática de Mo- $K_{\alpha 1}$. Los datos se recolectaron bajo un flujo de nitrógeno gaseoso frío a 100 K usando un dispositivo Kryoflex de temperatura baja (Bruker AXS). El diámetro de haz para la recolección de datos era de 5 mm y la distancia al detector era de 6 cm. La alineación del goniómetro se verificó usando un cristal esférico de 2-dimetilsufuraniliden-1,3-indandiona (YLID). El instrumento era controlado por computadora usando el software BIS y Apex 2 (Versión 2008,5-0, Bruker AXS). Los datos se recolectaron a -100°C .

El análisis termogravimétrico (TGA) de las muestras se condujo de la siguiente

manera. Los trazados de TGA se recolectaron sobre una balanza térmica (Q-500), TA Instruments, New Castle, DE) equipado con un analizador de datos (Universal Analysis 2000, versión 5.4A, TA Instruments). Durante los experimentos, el horno se purgó con nitrógeno a 60 ml/min, en tanto la cámara de la balanza se purgó a 40 ml/min. La temperatura del horno de TGA se calibró usando puntos de curie de Alumel y níquel. En general, los parámetros experimentales incluyeron un peso de muestra de 2-20 mg, que se colocó en una bandeja de aluminio abierta; una velocidad de calentamiento de 10° C por minuto; y calentamiento de la muestra de 25° C a 200° C.

Se usó una balanza dinámica de sorción de humedad (DMSB) para evaluar la higroscopicidad del compuesto cristalino monohidrato. La higroscopicidad se evaluó usando una balanza dinámica de sorción de humedad (IGAsorp, Hiden Isochema) equipada con un analizador de datos. La balanza se calibró usando pesos normalizados de 20, 50 y 100 mg. La sonda RH se calibró usando soluciones salinas normalizadas de cloruro de litio, carbonato de potasio y cloruro de sodio. Durante el experimento, la velocidad de flujo de nitrógeno gaseoso a diferentes valores de humedad relativa era de 250 ml/min. Para los materiales anhidros, primero se secó la muestra con nitrógeno seco a 50° C durante dos horas. La temperatura se ajustó entonces en 25° C y la humedad relativa se cambió de 0% a 90% y nuevamente a 0% a intervalos de 10%. Para las muestras hidratadas, la temperatura se ajustó en 25° C y se cambió la humedad relativa a intervalos de 10% entre 30% y 90%, nuevamente a 10%, y luego a 90%. Para cada paso que se describe en la presente, se usó un período de tiempo de equilibrio de una hora.

La actividad de agua crítica de la sal monohidrato se puede determinar mezclando diferentes proporciones de solventes orgánicos y agua. El análisis de la actividad de agua para estas mezclas de solventes es dependiente de la temperatura. La determinación de la actividad de agua crítica típicamente comprende los siguientes pasos: (1) preparación de mezclas de solvente con un rango de actividades de agua; (2) saturación de las mezclas de solvente orgánico/agua con la sal monohidrato; (3) filtración opcional de la solución saturada; (4) adición de una mezcla sólida 1:1 (por ejemplo, 25 mg/fase) de las fases anhidra e hidratada a las mezclas saturadas de solvente orgánico/agua; (5) equilibrio a la temperatura de interés (3-5 días); y (6) análisis de los sólidos residuales mediante la técnica apropiada, como es de conocimiento para un especialista en el arte (por ejemplo, PXRD), con el fin de determinar la identidad de las fases estables.

Métodos para preparar los compuestos de la invención

La presente invención también comprende métodos para producir el compuesto citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano. Los procesos para desarrollar la forma monohidrato de la sal

citrato diácido pueden emplear como material de partida (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano. Como alternativa, se puede usar el compuesto de citrato diácido anhidrato. Según se describe con mayor detalle en la publicación copendiente '336, se conocen diversos métodos para producir la base libre del compuesto (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano y el compuesto de citrato diácido anhidrato y se incorporan en la presente a modo de referencia. Un especialista en el arte podrá apreciar que los métodos alternativos para producir las formas de base libre y de citrato diácido anhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano de métodos convencionales también se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Según se describió previamente, en una forma de realización, la invención incluye un método para producir citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano a partir de un material de partida que comprende (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano. El método comprende los pasos de: suspender un citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido en un solvente; sellar la suspensión por un período de tiempo suficiente como para permitir la formación de cristales; y cosechar o recuperar los cristales de la suspensión. En general, el método se conduce bajo condiciones ambientales (temperatura ambiente); sin embargo, un especialista en el arte puede ajustar la temperatura según necesidad para obtener los resultados deseados o alternativos. Generalmente, los solventes de la presente invención incorporan una combinación de agua y al menos un solvente adicional. La combinación de agua y al menos un solvente adicional típicamente tiene una actividad de agua crítica mayor que 0,10. Los solventes adecuados que se pueden combinar con agua en este método incluyen, pero en un sentido no limitativo, un alcohol alifático (según se usa en la presente, un "alcohol alifático" se refiere a un alcohol de alquilo inferior donde la frase "alquilo inferior" se refiere a un C₁-C₆ alquilo. Los ejemplos de alcoholes alifáticos incluyen, pero en un sentido no limitativo, metanol, etanol, 2-propanol (IPA, también conocido como isopropanol), butanol, etc.), butanol acetonitrilo (ACN), acetona, formamida, dimetilformamida (DMF), tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo (IPAc), tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, metil-ter-butíler (MTBE), diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona (MEK), dimetilsulfóxido (DMSO), nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona (NMP), trietilamina, tributilamina, trifluorotolueno, acetato de etilo, mezclas de formamida/etanol (1:1), mezclas de formamida/IPA (1:1), mezclas de formamida/ACN (1:1), mezclas de formamida/MEK (1:1), mezclas de formamida/acetato de etilo (1:1), mezclas de formamida/THF (1:1), mezclas de DMSO/metano (1:1), mezclas de DMSO/IPA (1:1),

mezclas de DMSO/ACN (1:1), mezclas de DMSO/MEK (1:1), mezclas de DMSO/tolueno (1:1), mezclas de DMSO/acetato de etilo (1:1), mezclas de DMSO/THF (1:1), mezclas de DMSO/diclorometano (1:1), mezclas de formamida/etanol (1:3), mezclas de formamida/ACN (1:3), mezclas de formamida/MEK (1:3), mezclas de formamida/acetato de etilo (1:3), mezclas de formamida/THF (1:3), mezclas de DMSO/nitrometano (1:3), mezclas de DMSO/etanol (1:3), mezclas de DMSO/ACN (1:3), mezclas de DMSO/MEK (1:3), mezclas de DMSO/tolueno (1:3), mezclas de DMSO/acetato de etilo (1:3), mezclas de DMSO/THF (1:3), mezclas de DMSO/diclorometano (1:3) y combinaciones de los mismos. En una forma de realización adicional, el solvente comprende una combinación de agua con metanol, etanol, 2-propanol y butanol.

En una forma de realización adicional, la invención abarca un proceso para preparar una sal citrato diácido cristalina monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano que comprende los pasos de: (a) disolver el (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano en una combinación de agua y al menos un solvente a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 65° C y aproximadamente 85° C; (b) ajustar la temperatura de la solución a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 55° C y aproximadamente 75° C sobre un período de aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas; (c) agregar al menos un solvente adicional a la solución y mezclar por un período de aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas; (d) ajustar la temperatura de las soluciones a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 50° C sobre un período de aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas; (e) agregar al menos un solvente adicional a la solución sobre un período de aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas; (f) mantener la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 50° C por un período de aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas; (g) ajustar la temperatura de la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente -5° C y aproximadamente 15° C; (h) mezclar la lechada por un período de tiempo que varía en un rango de entre aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas; y (i) extraer la sal citrato diácido cristalina monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano.

En el paso (a) del proceso, un especialista en el arte podrá apreciar que el (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano usado en el método puede ser un sólido crudo de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano, (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano puro o (4s)-4-(5-fenil-

1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano sustancialmente puro. Además, en el paso (a) del proceso, un especialista en el arte podrá apreciar que se puede incorporar una variedad de solventes y combinación de sólidos para disolver el (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano. El componente de solvente generalmente comprende la combinación de agua con al menos un solvente adicional. La combinación de agua y al menos un solvente adicional típicamente tiene una actividad de agua crítica mayor que 0,10. Los solventes adecuados que se pueden combinar con agua en este método incluyen, pero en un sentido no limitativo, un alcohol alifático (tal como, pero en un sentido no limitativo, metanol, etanol, 2-propanol (IPA), butanol), butanol acetronitrilo (ACN), acetona, formamida, dimetilformamida (DMF), tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo (IPAc), tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter (MTBE), diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona (MEK), dimetilsulfóxido (DMSO), nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona (NMP), trietilamina, tributilamina, trifluorotolueno, acetato de etilo, mezclas de formamida/etanol (1:1), mezclas de formamida/IPA (1:1), mezclas de formamida/ACN (1:1), mezclas de formamida/MEK (1:1), mezclas de formamida/acetato de etilo (1:1), mezclas de formamida/THF (1:1), mezclas de DMSO/metano (1:1), mezclas de DMSO/IPA (1:1), mezclas de DMSO/ACN (1:1), mezclas de DMSO/MEK (1:1), mezclas de DMSO/tolueno (1:1), mezclas de DMSO/acetato de etilo (1:1), mezclas de DMSO/THF (1:1), mezclas de DMSO/diclorometano (1:1), mezclas de formamida/etanol (1:3), mezclas de formamida/ACN (1:3), mezclas de formamida/MEK (1:3), mezclas de formamida/acetato de etilo (1:3), mezclas de formamida/THF (1:3), mezclas de DMSO/nitrometano (1:3), mezclas de DMSO/etanol (1:3), mezclas de DMSO/ACN (1:3), mezclas de DMSO/MEK (1:3), mezclas de DMSO/tolueno (1:3), mezclas de DMSO/acetato de etilo (1:3), mezclas de DMSO/THF (1:3), mezclas de DMSO/diclorometano (1:3) y combinaciones de los mismos. En otra forma de realización, el solvente comprende una combinación de agua con metanol, etanol, 2-propanol y butanol. En una forma de realización preferida adicional, el solvente comprende una mezcla de 2-propanol y agua. La mezcla de dicho al menos un solvente adicional y agua generalmente comprende una proporción de entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 1:10, respectivamente. En una forma de realización preferida, la mezcla de dicho menos un solvente adicional y agua comprende una proporción de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 7:1, respectivamente. En una forma de realización más preferida, la mezcla de 2-propanol y agua comprende una proporción de aproximadamente 4:1. Además, en otra forma de realización, el paso (a) del proceso se conduce a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 70° C y aproximadamente 80° C. En una forma de realización

preferida, el paso (a) se conduce a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 74° C y aproximadamente 76° C.

El paso (b) del proceso, descrito previamente, comprende enfriar la temperatura de la solución. En una forma de realización preferida del paso (b) del proceso, la temperatura de la solución se reduce a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 60° C y aproximadamente 70° C sobre un período de aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas. Sin embargo, un especialista en el arte comprenderá que el período de tiempo se puede modificar a menos que 30 minutos aproximadamente o a más que ocho horas aproximadamente sin apartarse del alcance de la invención. En una forma de realización más preferida del paso (b) del proceso, la temperatura de la solución se reduce hasta una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 64° C y aproximadamente 66° C.

En el paso (c) del proceso, un especialista en el arte podrá apreciar nuevamente que se puede incorporar una variedad de solventes (o sea, uno o más de uno) en la solución. Los ejemplos adecuados de solventes que se pueden incorporar en el paso (c) fueron descritos previamente con relación al paso (a), y se incorporan en la presente a modo de referencia. En una forma de realización preferida, el solvente comprende un alcohol alifático (tal como, pero en un sentido no limitativo, metanol, etanol, 2-propanol, butanol), agua y mezclas de los mismos. En una forma de realización preferida adicional, el solvente comprende 2-propanol. La cantidad de solvente que se agrega durante el paso (c) del proceso generalmente varía en un rango entre aproximadamente 1 volumen y aproximadamente 10 volúmenes, con relación a la cantidad de solvente incorporada durante el paso (a). En una forma de realización preferida, la cantidad de solvente agregada durante el paso (c) del proceso generalmente varía en un rango de entre aproximadamente 2 volúmenes y aproximadamente 8 volúmenes, con relación a la cantidad de solvente agregada durante el paso (a). En una forma de realización más preferida, la cantidad de solvente agregada durante el paso (c) del proceso generalmente varía en un rango de entre aproximadamente 5 volúmenes y aproximadamente 7 volúmenes, con relación a la cantidad de solvente agregada durante el paso (a).

El paso (d) del proceso comprende una segunda fase en la cual la solución se enfría después de mezclar el solvente adicional, como se describe en el paso (c). En una forma de realización preferida, en el paso (d), la temperatura de la solución se reduce a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 35° C y aproximadamente 45° C sobre un período de aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas. Un especialista en el arte comprenderá que el período de tiempo se puede modificar a menos que 30 minutos aproximadamente o a más que ocho

horas aproximadamente sin apartarse del alcance de la invención. En una forma de realización más preferida del paso (d), la temperatura de la solución se reduce a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 39° C y aproximadamente 41° C.

El paso (e) del proceso comprende agregar al menos un solvente a la solución sobre un período que varía en un rango de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente ocho horas. Según se estableció previamente, el especialista podrá apreciar que se puede modificar el período de tiempo a menos de 30 minutos aproximadamente o a más de ocho horas aproximadamente sin apartarse del alcance de la invención. Los ejemplos adecuados de solventes que se pueden incorporar en el paso (c) fueron descritos previamente con relación al paso (a) y se incorporan en la presente a modo de referencia. En una forma de realización preferida, el solvente comprende un alcohol alifático (tal como, pero en un sentido no limitativo, metanol, etanol, 2-propanol, butanol), agua y mezclas de los mismos. En una forma de realización preferida adicional, el solvente comprende 2-propanol. La cantidad de solvente que se agrega durante el paso (e) del proceso generalmente varía en un rango entre aproximadamente 1 volumen y aproximadamente 10 volúmenes, con relación a la cantidad de solvente incorporada durante el paso (a). En una forma de realización preferida, la cantidad de solvente agregada durante el paso (e) del proceso generalmente varía en un rango de entre aproximadamente 2 volúmenes y aproximadamente 8 volúmenes, con relación a la cantidad de solvente incorporada durante el paso (a). En una forma de realización más preferida, la cantidad de solvente agregada durante el paso (e) del proceso generalmente varía en un rango de entre aproximadamente 4 volúmenes y aproximadamente 6 volúmenes, con relación a la cantidad de solvente incorporada durante el paso (a).

El paso (f) del proceso está dirigido a mantener la temperatura de la lechada después de la adición del solvente en el paso (e). Un especialista en el arte podrá apreciar que el mantenimiento de la temperatura en el paso (f) debería coincidir con la temperatura establecida en el paso (d).

El paso (g) del proceso comprende enfriar la formulación de la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente -5° C y aproximadamente 15° C sobre un período de aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas. Sin embargo, un especialista en el arte comprenderá que el período de tiempo se puede modificar a menos que 30 minutos aproximadamente o a más que ocho horas aproximadamente sin apartarse del alcance de la invención. En una forma de realización preferida del paso (g), la temperatura de la solución se reduce a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 10° C. En una

forma de realización más preferida del paso (d), la temperatura de la solución se reduce a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 4° C y aproximadamente 6° C.

El paso (h) del proceso comprende mezclar la lechada enfriada por un período que varía en un rango de entre aproximadamente treinta minutos y aproximadamente ocho horas.. Un especialista en el arte podrá apreciar que se puede alterar el período de tiempo para el mezclado dependiendo de las condiciones de reacción, sin apartarse del alcance de la invención. Un especialista en el arte podrá apreciar que se puede usar cualquier medio de mezclado conocido en el arte, formas de mezclado manuales y automáticas de la lechada.

Finalmente, el paso (i) del proceso está dirigido a recuperar (tal como por extracción) la sal citrato diácido cristalina monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano a partir de la solución de lechada. En una forma de realización preferida, el método de recuperación (extracción) comprende los pasos adicionales de secado y filtración. El especialista comprenderá que el proceso de secado y filtración de los cristales se puede llevar a cabo mediante cualquier método conocido en el arte. Generalmente, el proceso de recuperación comprende un tiempo de secado que varía en un rango de entre aproximadamente una hora y aproximadamente veinticuatro horas, a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 40° C y aproximadamente 70° C.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende un método para producir la sal citrato diácido cristalina monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, usando la forma anhidra del compuesto como material de partida. Este método comprende los pasos de: (a) poner citrato diácido anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido en contacto con un solvente que comprende una combinación de agua y al menos un solvente adicional, en donde la combinación tiene una actividad de agua mayor que 0,1, en un recipiente de reacción; (b) sellar el recipiente de reacción y proteger a la suspensión contra la luz bajo condiciones ambientales; y (c) recuperar la sal cristalina monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano. Los procesos para la producción del citrato diácido anhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano se divulgan en la publicación de Patente Pendiente de los EE.UU. N°: 2008/0167336, cuyo contenido se incorpora por completo en la presente a modo de referencia. El solvente usado en el paso (a) del proceso generalmente se define como cualquier solvente orgánico, agua o una mezcla de los mismos, capaz de disolver la sal citrato diácido anhidra de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-

azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano. Los ejemplos adecuados de solventes que se pueden usar en el proceso reivindicado incluyen, pero en un sentido no limitativo, un alcohol alifático (tal como, pero en un sentido no limitativo, metanol, etanol, 2-propanol, butanol, etc.), butanol acetonitrilo, acetona, formamida, dimetilformamida, tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter, diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona, dimetilsulfóxido, nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona, trietilamina, tributilamina, trifluorotolueno, agua y mezclas de los mismos. En una forma de realización preferida, el solvente comprende agua. En otra forma de realización preferida, el solvente comprende una mezcla de un solvente orgánico y agua, donde el solvente orgánico puede comprender cualquiera de los citados previamente.

Un especialista en el arte podrá apreciar que la cantidad de sólido anhidro usada en el proceso descrito previamente podrá variar dependiendo de los parámetros exactos buscados por el especialista. Por lo tanto, la cantidad de anhidro solvente mezclada con el solvente podrá variar de acuerdo con el solvente particular elegido. En general, la cantidad de sólido anhidro puede variar en un rango de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1000 mg de sólido anhidro por ml de solvente. En una forma de realización preferida, la cantidad de sólido anhidro puede variar en un rango de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 500 mg de sólido anhidro por ml de solvente. En una forma de realización más preferida, la cantidad de sólido anhidro es de aproximadamente 90 mg por ml de solvente. Además, el proceso de la presente emplea 5 volúmenes de solvente para disolver el sólido anhidro a una temperatura alta que varía en un rango de entre aproximadamente 40° C y aproximadamente 70° C. Luego se enfría la solución hasta temperatura ambiente y se deja asentar la solución. A continuación, se agregan 6 volúmenes de antisolvente (completando un total de 11 volúmenes de solvente), la lechada de cristalización se enfría nuevamente y se cosechan los cristales. Un especialista en el arte podrá apreciar que el antisolvente puede comprender cualquier solvente capaz de disminuir la solubilidad de la solución, promoviendo en consecuencia la formación de cristales.

El especialista podrá comprender además que cualquier recipiente de reacción capaz de contener la mezcla de reacción, en tanto no afecte la reacción, será aceptable en la presente invención. Además, el recipiente de reacción se puede sellar para proteger a la mezcla de reacción contra la luz bajo condiciones ambientales, mediante cualquier medio conocido en el arte, incluyendo Parafilm. Además, el especialista podrá apreciar que se deja que la reacción proceda por un lapso suficiente como para permitir la transformación de la forma anhidra a la forma cristalina monohidrato del compuesto.

Según se indicó previamente, las condiciones ambiente generalmente se definen como una temperatura de aproximadamente 20° C y una presión de aproximadamente una atmósfera.

Finalmente, un especialista en el arte podrá apreciar que los cristales monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano se pueden recuperar mediante cualquier método conocido en el arte. Los ejemplos específicos de métodos de recuperación incluyen métodos de filtración y secado. El método de filtración y el tiempo y la temperatura de secado pueden variar de acuerdo con métodos conocidos.

Composiciones farmacéuticas de la invención

La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones comprenden a los compuestos de la invención formulados con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Un especialista en el arte podrá apreciar que la cantidad terapéuticamente eficaz de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano puede variar dependiendo del tipo de aplicación considerado para el producto farmacéutico. Sin embargo, en formas de realización preferidas, la concentración de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano varía en un rango entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 99% en peso de la composición.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente, hace referencia a un diluyente, un material encapsulante o un auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y las soluciones amortiguadoras de fosfato; así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de

magnesio; y también puede haber agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes presentes en la composición, de acuerdo con el buen juicio del especialista en la técnica de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracistérica, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por medio de polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un rocío oral o nasal. El término "por vía parenteral", según se usa en la presente, hace referencia a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas, farmacéuticamente aceptables y polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o transportes acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y semejantes, y mezclas apropiadas de los mismos), aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo, o mezclas apropiadas de los mismos. La fluidez apropiada de la composición se puede mantener, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y usando agentes tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como agentes preservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y semejantes. Es posible proporcionar la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable con el uso de agentes que demoran la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de la droga, comúnmente es deseable demorar la absorción de la droga de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción de la droga puede depender de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina. Como alternativa, una forma de droga de administración parenteral puede administrarse disolviendo o suspendiendo la droga en un vehículo oleoso.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Si se lo desea, y para obtener una distribución más efectiva, los compuestos de la invención pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizadores en forma de composiciones estériles sólidas, que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usarlas.

Las formas de depósito [*depot*] inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-polglicólido. Dependiendo de la relación de droga a polímero y de la naturaleza del polímero en particular que se emplee, se puede controlar la velocidad de liberación de la droga. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando la droga en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando esterilizando agentes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, una suspensión o una emulsión inyectable estéril en un diluyente o un solvente no tóxico aceptable para una aplicación parenteral, tal como una solución en 1,3-butandiol. Los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear comprenden agua, solución de Ringer, solución isotónica U.S.P. y de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para tal fin, se puede emplear cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de los inyectables se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas se mezcla

uno o más compuestos de la invención con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o a) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido salicílico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes desintegradores, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes que demoran la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como kaolín y arcilla bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores del pH.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando lactosa o azúcar lácteo y también polietilenglicoles de alto peso molecular.

Las formas de dosificación sólidas en tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacantes y también pueden tener una composición tal que liberen el o los ingredientes activos exclusiva o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, de forma demorada. Los ejemplos de materiales útiles para demorar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferentemente son supositorios, que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con vehículos no irritantes apropiados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, todos los cuales son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal, por lo que se funden en el recto o la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como

alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofuranílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Junto con los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. Un compuesto deseado de la invención se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador que se considere necesario. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas para los ojos, ungüentos, polvos y soluciones.

Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles, además de un compuesto activo de esta invención, pueden contener grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y los rocíos, además de los compuestos de esta invención, pueden contener lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además los propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en la forma de liposomas. Según se sabe en la técnica, los liposomas derivan en general de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, metabolizable y aceptable para uso fisiológico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas, además de los compuestos de la invención, pueden contener estabilizadores, conservantes y semejantes. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos, y las fosfatidilcolinas (lecitinas), usados por separado o juntos.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, editor, *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), pág. 33 y siguientes.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta

invención incluyen polvos, rocíos, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y los conservantes, amortiguadores o propelentes necesarios. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones. Las composiciones líquidas acuosas de la invención también son de particular utilidad.

El término "prodroga farmacéuticamente aceptable" o "prodroga", según se usa en la presente, representa aquellas prodrogas de los compuestos de la invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para el uso pretendido. Las prodrogas de la invención se pueden transformar rápidamente in vivo en un compuesto parental del citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se provee una discusión exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 de la Serie de Simposios de la A.C.S., y en Edward B. Roche, editor, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987).

En la invención también se contemplan compuestos farmacéuticamente aceptables que, cuando se le administran a un paciente que lo necesita, pueden convertirse en los compuestos de fórmula (I) por medio de una biotransformación in vivo.

Determinación de la actividad biológica

Para determinar la eficacia del citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano como ligando para los nAChRs □□, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [³H]-metillicaonitina (MLA) o el ensayo de unión a [³H]-DPPB. Para determinar la efectividad de los compuestos representativos de esta invención como ligandos del nAChR □4□2, el compuesto de la invención se evaluó de acuerdo con el ensayo de unión a [³H]-cistina, que se realizó como se describirá a continuación.

Unión a [³H]-cistina

La unión al subtipo de nAChR □4□2 se determinó de acuerdo con condiciones que fueron modificadas a partir de los procedimientos descritos en Pabreza LA, Dhawan, S, Kellar KJ, *[³H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain*, *Mol. Pharm.* 39 9-12, 1991. Se descongelaron lentamente fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata menos cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) a 4 °C, se lavaron y se resuspendieron en 30 volúmenes de solución amortiguadora de BSS-Tris (NaCl 120

mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4 °C). Se incubaron muestras que contenían 100-200 µg de proteína 0,75 nM, [3H]-cistina 0,75 nM (30 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Productos, Boston, MA), en un volumen final de 500 µl, durante 75 minutos a 4°C. Se evaluaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de cada compuesto por duplicado. Se determinó la unión no específica en presencia de (-)-nicotina 10 µM. La radiactividad unida se aisló por filtración al vacío, sobre placas filtrantes de fibra de vidrio prehumedecidas (Millipore, Bedford, MA), usando un aparato de filtración de 96 cavidades (Packard Instruments, Meriden, CT), y luego se lavó rápidamente con 2 ml de amortiguador BSS helado (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM). Se agregó un cóctel de centelleo Packard MicroScint-20® (40 µl) a cada cavidad, y se determinó la radiactividad usando un instrumento Packard TopCount®. Los valores de IC₅₀ se determinaron por medio de una regresión no lineal con el software Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC₅₀, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión a [3H]-metil-licaconitina (MLA)

La unión al subtipo del nAChR $\alpha 7$ se determinó de acuerdo con condiciones que fueron similares a las usadas para el ensayo de unión a [3H]-cistina. Se descongelaron lentamente fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata sin el cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) a 4°C, se las lavó y se las resuspendió en 30 volúmenes de amortiguador de BSS-Tris (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 22°C). Se incubaron muestras que contenían 100-200 µg de proteína, [3H]-MLA 5 nM (25 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Productos, Boston, MA) y albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA, Millipore, Bedford, MA), en un volumen final de 500 µl, durante 60 minutos a 22°C. Se evaluaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de cada compuesto por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de MLA 10 µM. La radiactividad unida se aisló por medio de una filtración al vacío sobre placas filtrantes de fibra de vidrio prehumedecidas con BSA al 2%, usando un aparato de filtración de 96 cavidades (Packard Instruments, Meriden, CT), y luego se lavó rápidamente con 2 ml de BSS helado. Se agregó un cóctel de centelleo Packard MicroScint-20® (40 µl) a cada cavidad, y se determinó la radiactividad usando un instrumento Packard TopCount®. Los valores de IC₅₀ se determinaron por medio de una regresión no lineal con el software Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC₅₀, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión a [3H]-DPPB

La unión de yoduro de [3H]-DPPB, [3H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano al subtipo del nAChR $\alpha 7$ se determinó usando

fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata menos cerebelo o corteza humana (ABS Inc., Wilmington, DE). Se descongelaron pelets a 4°C, se lavaron y se resuspendieron con un Polytron a un ajuste de 7 en 30 volúmenes de solución amortiguadora BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de los compuestos de prueba que contenían 100-200 µg de proteína y [³H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs), en un volumen final de 500 µl, durante 75 minutos a 4°C, por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de metil-licaconitina 10 µM. La radiactividad unida se recolectó sobre placas de cosecha FB Millipore MultiScreen® preembebidas con PEI al 0,3%, usando un cosechador de células Packard, se lavó con 2,5 ml de amortiguador helado, y se determinó la radiactividad usando un contador beta para microplacas Packard TopCount. Los valores de IC₅₀ se determinaron por medio de una regresión no lineal, con Microsoft® Excel o con Assay Explorer. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC₅₀, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$. Se obtuvo [³H]-DPPB de acuerdo con los procedimientos de preparación que se describirán a continuación.

Preparación de ioduro de [metil-³H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano

El compuesto ioduro de [metil-³H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano usado en el ensayo de unión de [³H]-DPPB anterior se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Paso 1: Preparación de (S,S)-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de t-butilo

Se agregó trietilamina (20 ml) a una suspensión de (S,S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de t-butilo (3,43 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) y 3-cloro-6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) en tolueno (50 ml), y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 7 días. La mezcla oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con tolueno (15 ml) y se secó bajo vacío para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (3,00 g). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, con elución con acetato de etilo, para proveer más producto (0,41 g, rendimiento total de 3,41 g, 56%): MS (DCI/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

Paso 2: Preparación de 5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano de (S,S)-2-metilo

El producto obtenido en el paso 1 (3,41 g, 9,7 mmol) se disolvió en ácido fórmico

(20 ml) y se trató con formalina (37% en peso, 1,0 g, 12,3 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora, y la solución marrón se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, con elución con CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH (95:5:1), para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (2,50 g, 96%): MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)+.

Paso 3: Preparación de ioduro de [³H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano ([³H]-DPPB)

Se combinó ioduro de [³H]metilo en tolueno (250 mCi en 0,1 ml, 85 Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) con una solución del producto obtenido en el paso 2 en diclorometano (0,788 mg, 2,96 mmol en 0,45 ml). El vial se tapó y la mezcla se dejó reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó metanol y los solventes se evaporaron para obtener 42 mCi. El producto se tomó en metanol para la purificación por HPLC.

Paso 4: Purificación por cromatografía líquida de alta presión (HPLC)

Se evaporaron aproximadamente 7 mCi de [³H]-DPPB hasta la sequedad, y se disolvió el residuo en un total de aproximadamente 4,5 ml de acetonitrilo: agua: TFA (15:85:0,1). Se aplicaron aproximadamente 0,9 ml por inyección en una columna Fenomenex Luna C18(2) (5 micrones, 250 mm x 4,6 mm de DI), usando un sistema de HPLC Agilent. El compuesto [³H]-DPPB se eluyó con una fase móvil en gradiente de 10% de B a 20% de B en 20 min, donde la Fase móvil A = ácido trifluoroacético 0,1% en agua y Fase móvil B = ácido trifluoroacético 0,1% en acetonitrilo a una velocidad de flujo de aproximadamente 1 ml/min. La detección de picos y los cromatogramas se obtuvieron con un detector de UV de longitud de onda variable Agilent definido en 275 nm. Las fracciones que contenían [³H]-DPPB se recolectaron aproximadamente a los 14 minutos, usando un recolector de fracciones Agilent. Se combinaron las fracciones y los solventes se evaporaron bajo vacío. El residuo se disolvió en etanol 200 (2 ml) para obtener 0,7 mCi.

Paso 5: Determinación de la pureza y de la actividad específica

El compuesto [³H]-DPPB se evaluó usando un sistema de HPLC Agilent serie 1100 que consiste de una bomba cuaternaria, un muestreador automático y un detector de UV con arreglo de fotodiodos. Se conectó un detector de radiactividad Packard Radiomatic A 500 al sistema de HPLC. Para la radiodetección, se usó una celda de flujo de 500 ml y una relación de 3:1 entre el cóctel de centelleo Ultima-flo M y la fase móvil de HPLC. Los análisis se efectuaron usando una columna Fenomenex Luna C¹⁸(2) (5 micrones, 250 mm x 4,6 mm DI). La fase móvil consistía de un gradiente comenzando con 10% de B y luego por rampas hasta 20% de B sobre 20 minutos seguido por aumento por rampas hasta

90% de B en 1 minuto y retención en 90% B por 9 minutos, donde la Fase móvil A = ácido trifluoroacético 0,1% en agua y Fase móvil B = ácido trifluoroacético 0,1% en acetonitrilo. La velocidad de flujo se definió en aproximadamente 1 ml/min y la detección de UV se definió en 275 nm.

Los compuestos preferidos de la invención presentaron valores de K_i de entre aproximadamente 0,1 nanomolar y aproximadamente 10 micromolar cuando fueron evaluados mediante el ensayo $[^3\text{H}]$ -MLA, y muchos presentaron un valor de K_i inferior a 1 micromolar. Otros compuestos preferidos presentaron valores de unión a $[^3\text{H}]$ -cistina de los compuestos de la invención, que variaron entre aproximadamente 0,1 y al menos 10 micromolar. Algunos compuestos preferidos presentaron una mayor potencia sobre los receptores $\alpha 7$ en comparación con los receptores $\alpha 4\alpha 2$. Para la determinación de estos compuestos preferidos, típicamente se consideró el valor de K_i medido en un ensayo MLA y el valor de K_i medido en un ensayo de unión a $[^3\text{H}]$ -cistina, de modo que en la fórmula $D = K_i^{3\text{-H-cistina}}/K_i^{\text{MLA}}$, D fuera superior a aproximadamente 50. Como alternativa, se puede usar el valor de K_i medido en el ensayo de $[^3\text{H}]$ -DPPB en lugar de K_i^{MLA} , de modo que en la fórmula $D' = K_i^{3\text{-H-cistina}}/K_i^{[3\text{H}]\text{-DPPB}}$, D' sea superior a aproximadamente 50.

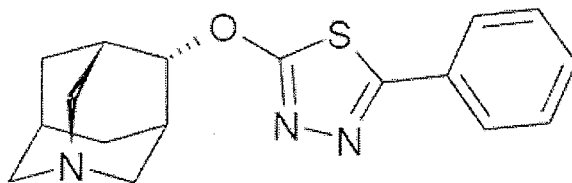
Los compuestos de la invención son ligandos de nAChR $\alpha 7$ y/o $\alpha 4\alpha 2$ que modulan la función de nAChR $\alpha 7$ y/o $\alpha 4\alpha 2$ al alterar la actividad del receptor o la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean por completo la acción de los agonistas activadores del receptor. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor nAChR $\alpha 7$, o agonistas que activan el receptor. La unión al receptor $\alpha 7$ también desencadena procesos de señalización clave que comprenden diversas quinasas y fosfatasas e interacciones de proteína-proteína que son importantes por sus efectos sobre la memoria, citoprotección, transcripción de genes y modificación de la enfermedad.

Métodos de la invención

Los compuestos y las composiciones de la invención son de utilidad para modular los efectos de los nAChR, y más particularmente los nAChR $\alpha 7$. En particular, los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para tratar o prevenir los trastornos modulados por nAChR $\alpha 7$. Típicamente, estos trastornos se pueden mejorar modulando selectivamente los nAChR $\alpha 7$ en un mamífero, preferiblemente administrando un compuesto o una composición de la invención, sola o en combinación con otro agente activo, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico.

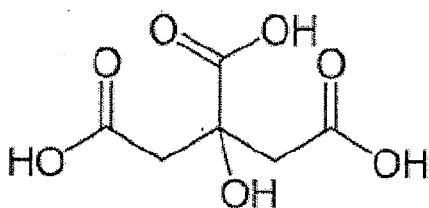
Además, la invención se relaciona con un método para tratar o prevenir condiciones, trastornos o déficits modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$

o un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4 \beta 2$, o por receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ y $\alpha 4 \beta 2$, donde la condición, el trastorno o el déficit se seleccionan del grupo que consiste en un trastorno de la memoria, un trastorno cognitivo, neurodegeneración o un trastorno del desarrollo neural, o una combinación de los anteriores, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal cristalina de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, de la fórmula (I)



(I);

en donde la sal comprende citrato diácido de la fórmula (II)



(2)

(II).

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una condición o un trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, que comprende el paso de administrar un compuesto de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano, donde la condición o el trastorno se selecciona entre un trastorno de la memoria, un trastorno cognitivo, neurodegeneración y un trastorno del desarrollo neural.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una condición o un trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, que comprende el paso de administrar un compuesto de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano, donde la condición o el trastorno se selecciona entre el trastorno de déficit atencional, el trastorno de déficit atencional con hiperactividad (ADHD), mal de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, demencia senil, demencia asociada con SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con los cuerpos de Lewy, demencia asociada con el síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico y dolor

inflamatorio.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una condición o un trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, que comprende el paso de administrar un compuesto de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano, donde la condición o el trastorno es esquizofrenia.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una condición o un trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, que comprende el paso de administrar un compuesto de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano en combinación con un antipsicótico atípico.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una condición o un trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, que comprende el paso de administrar un compuesto de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano, donde la condición o el trastorno comprende infertilidad, falta de circulación, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la cicatrización de lesiones, más particularmente la circulación alrededor de una oclusión vascular, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la vascularización de injertos de piel, isquemia, inflamación, particularmente aquellas asociadas con artritis reumática, cicatrización de lesiones y otras complicaciones asociadas con diabetes.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una condición o trastorno modulado por ambos receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ que comprende el paso de administrar el compuesto citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, en donde la condición o el trastorno se selecciona de un grupo de trastornos donde están implicados ambos receptores nicotínicos $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$. Dichos trastornos incluyen un trastorno de déficit atencional, un trastorno de déficit atencional con hiperactividad (ADHD), mal de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, demencia senil, demencia asociada con SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con los cuerpos de Lewy, demencia asociada con el síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, inflamación, artritis de diversos tipos, abandono del hábito de fumar, síndrome de abstinencia por nicotina, lesiones cerebrales traumáticas, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor provocado por la osteoartritis y los estados de dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico.

Los compuestos para el método de la invención, incluyendo, sin limitaciones,

aquellos que se especifican en los ejemplos o se nombran específicamente de otra manera, permiten modular, y a menudo, poseen afinidad por los nAChR, y más particularmente los nAChR $\alpha 7$. Como ligandos de los nAChR $\alpha 7$, los compuestos de la invención pueden ser de utilidad para el tratamiento o la prevención de una cantidad de enfermedades o condiciones mediadas por el nAChR $\alpha 7$. Además, determinados compuestos de la invención presentan afinidad por el nAChR $\alpha 7$ y afinidad por el nAChR $\alpha 4\beta 2$.

Por ejemplo, se ha demostrado que los nAChR $\alpha 7$ cumplen una función significativa en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E.D., *J. Neurobiol.* 53: 633-640, 2002). Por consiguiente, los ligandos de $\alpha 7$ son apropiados para el tratamiento de condiciones y trastornos relacionados con la memoria y/o la cognición, incluyendo, por ejemplo, un trastorno de déficit atencional, un trastorno de déficit atencional con hiperactividad (ADHD), mal de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia asociada con SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con los cuerpos de Lewy y demencia asociada con el síndrome de Down, así como los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

Además, se ha demostrado que el nAChR que contiene $\alpha 7$ participa en los efectos de citoprotección de la nicotina in vitro (Jonnala, R. B. y Buccafusco, J. J., *J. Neurosci. Res.* 66: 565-572, 2001) e in vivo (Shimohama, S. et al., *Brain Res.* 779: 359-363, 1998). Más particularmente, la neurodegeneración fundamenta diversos trastornos progresivos del CNS, incluyendo, pero en un sentido no limitativo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, así como una función disminuida del CNS debida a una lesión por traumatismo de cerebro. Por ejemplo, la función deteriorada de los nAChR $\alpha 7$ con los péptidos β -amiloideos ligados al mal de Alzheimer ha sido mencionada como un factor clave en el desarrollo de los déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., *PNAS* 98: 4734-4739, 2001). Los ligandos selectivos para $\alpha 7$ pueden afectar las vías de neuroprotección, para producir una fosforilación disminuida de la proteína tau, cuya hiperfosforilación es necesaria para la formación de haces neurofibrilares en diversas patologías relacionadas con tau, tales como el mal de Alzheimer y varias otras demencias (Bitner et al., *Soc. Neuroscience*, 2006, resumen 325,6). Se ha demostrado que la activación de los nAChR $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., *J. Biol. Chem.* 276: 13541-13546, 2001). Por ende, los ligandos selectivos que mejoran la actividad $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits debidos al mal de Alzheimer y a otras enfermedades neurodegenerativas.

Los nAChRs alfa-7 también se han relacionado con aspectos del desarrollo neural,

por ejemplo la neurogénesis del cerebro. (Falk, L. et al., *Developmental Brain Research* 142: 151-160, 2003; Tsuneki, H., et al., *J. Physiol. (Londres)* 547: 169-179, 2003; Adams, C.E., et al., *Developmental Brain Research* 139: 175-187, 2002). Como tales, los nAChRs $\alpha 4\beta 2$ pueden ser de utilidad para prevenir o tratar condiciones o trastornos asociados con un desarrollo neural deteriorado, por ejemplo esquizofrenia. (Sawa A., *Mol. Med.* 9: 3-9, 2003).

Se ha demostrado que diversos compuestos que presentan una afinidad elevada por los receptores nicotínicos neuronales (NNR) $\alpha 4\beta 2$ mejoran el desempeño con relación a la atención y la cognición en modelos preclínicos que son relevantes para el trastorno de déficit atencional con hiperactividad (ADHD), una enfermedad caracterizada por síntomas principales que comprenden hiperactividad, falta de atención e impulsividad. Por ejemplo, ABT-418, un agonista completo contra los NNR $\alpha 4\beta 2$, es eficaz en una variedad de modelos preclínicos de cognición. En una prueba clínica en 32 adultos, se demostró que ABT-418, administrado por vía transdérmica, es eficaz para tratar el ADHD en general, y los déficits de atención/cognitivos en particular (Wilens, T.E.; Biederman, J.; Spencer, T.J.; Bostic, J.; Prince, J.; Monuteaux, M.C.; Soriano, J.; Fince, C.; Abrams, A.; Rater, M.; Polisner, D. *The American Journal of Psychiatry* (1999) 156(12), 1931-1937). Del mismo modo, ABT-418 mostró señales de eficacia en una prueba piloto del mal de Alzheimer. En modelos animales en roedores y primates, se demostró que ABT-089, un agonista parcial selectivo de $\alpha 4\beta 2$, mejora los déficits de atención, aprendizaje y memoria. ABT-089 y otro agonista de $\alpha 4\beta 2$, la isproniclina, han presentado eficacia en una prueba clínica piloto. Además de la cognición, los compuestos que interactúan con el nAChR $\alpha 4\beta 2$, tales como ABT-594 y otros, también son eficaces en modelos preclínicos y clínicos de dolor. Por lo tanto, los ligandos que modulan la actividad de $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ pueden tener un espectro más amplio de eficacia terapéutica en estados de enfermedad, por ejemplo, aquellos que comprenden déficits de cognición y atención, dolor, enfermedades neurodegenerativas y otros.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por anomalías en la percepción, en la cognición y en las emociones. Hay evidencias significativas de la participación del nAChR $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Sawa A., *Mol. Med.* 9:3-9, 2003; Leonard, S. *Eur. J. Pharmacol.* 393: 237-242, 2000). Los déficits en el procesamiento sensorial (activación) constituyen una característica de la esquizofrenia. Estos déficits pueden normalizarse con ligandos nicotínicos que operan sobre el nAChR $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., *Esquizofrenia Bull.* 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., *Psychopharmacology* 136: 320-327, 1998). En estudios más recientes, se ha demostrado que la estimulación del receptor nicotínico

$\alpha 4\beta 2$ también contribuye a los efectos de la nicotina en el modelo de activación sensorial en ratones DBA/2. (Radek et al., *Psychopharmacology* (Berl). 2006 187:47-55. Por consiguiente; los ligandos de $\alpha 7$ y $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$ presentan potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

La angiogénesis, un proceso relacionado con el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, es importante en las funciones sistémicas beneficiosas, tales como cicatrización de heridas, vascularización de injertos de piel y mejora de la circulación, por ejemplo, una mayor circulación alrededor de una oclusión vascular. Se ha demostrado que los agonistas no selectivos del nAChR del tipo de la nicotina estimulan la angiogénesis (Heeschen, C. et al., *Nature Medicine* 7: 833-839, 2001). Se ha demostrado que una mayor angiogénesis comprende la activación del nAChR $\alpha 7$ (Heeschen, C. et al., *J. Clin. Invest.* 110: 527-536, 2002). Por ejemplo, condiciones mejoradas relacionadas con la inflamación, la isquemia, la isquemia cardiaca y la cicatrización de lesiones, por ejemplo, en personas diabéticas, han sido asociadas con la actividad del nAChR $\alpha 7$ (Jacobi, J., et al., *Am. J. Pathol.* 161:97-104, 2002). Por ello, los ligandos de nAChR que son selectivos para el subtipo $\alpha 7$ presentan un mayor potencial de angiogénesis, con un perfil de efectos secundarios mejorado.

Una población de los nAChR $\alpha 7$ o $\alpha 4\beta 2$ en la médula espinal modula la neurotransmisión, transmisión que ha sido asociada con los efectos de alivio del dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J.-P. *PNAS* 98:2803-2807, 2001). Los ligandos de los nAChR $\alpha 7$ y/o $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$ presentan potencial terapéutico para el tratamiento de estados de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico, así como estados de dolor crónico, incluyendo dolor inflamatorio y dolor neuropático. Más aún, los nAChR $\alpha 7$ se expresan sobre la superficie de macrófagos primarios relacionados con la respuesta de inflamación, y dicha activación del receptor $\alpha 7$ inhibe la liberación de TNF y otras citoquinas que desencadenan la respuesta de inflamación (Wang, H. et al *Nature* 421: 384-388, 2003). Entonces, los ligandos selectivos de $\alpha 7$ presentan potencial para tratar condiciones que comprenden inflamación, incluyendo aquellas asociadas con diversas formas de artritis.

La reacción del acrosoma del espermatozoide de mamífero es un proceso de exocitosis importante en la fertilización del óvulo por el espermatozoide. Se ha demostrado que la activación de un nAChR $\alpha 7$ sobre la célula del espermatozoide es esencial para la reacción del acrosoma (Son, J.H. y Meizel, S. *Biol. Reproduct.* 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los agentes selectivos para $\alpha 7$ presentan utilidad para el tratamiento de los trastornos de fertilidad.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir

una condición o un trastorno que afectan la memoria, la cognición, la neurodegeneración, el desarrollo neural y la esquizofrenia.

El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia a menudo limita la capacidad de los pacientes de operar de manera normal, un síntoma que no puede ser tratado apropiadamente con los tratamientos disponibles comúnmente, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Dicho déficit cognitivo ha sido relacionado con la disfunción del sistema colinérgico nicotínico, en particular, con una menor actividad en los receptores $\alpha 7$. (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Por consiguiente, los activadores de los receptores $\alpha 7$ pueden proveer un tratamiento útil para mejorar la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos que han sido tratados con antipsicóticos atípicos. Por lo tanto, la combinación de un ligando de nAChR $\alpha 7$ y un antipsicótico atípico ofrecería una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero en un sentido no limitativo, clozapina, risperidona, olanzapina, quetapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona y semejantes.

Los niveles reales de dosificación de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad de dichos uno o más compuestos activos que son eficaces para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y un modo de administración particulares. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la severidad de la afección bajo tratamiento y la condición e historia médica previa del paciente bajo tratamiento. Sin embargo, es propio del conocimiento de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para incrementar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado.

Cuando se la usa en el tratamiento anterior o en otros, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención puede emplearse en forma de una sal, un éster, una amida o una prodroga farmacéuticamente aceptables. Como alternativa, el compuesto puede ser administrado como una composición farmacéutica que contiene al compuesto de interés en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La frase, "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto como para tratar trastornos, con una relación de beneficio/riesgo razonable que se puede aplicar a cualquier tratamiento médico. Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz

específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico que se está empleando; la composición específica que se está empleando; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico que se está empleando; la duración del tratamiento; las drogas que se utilizan en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico que se está empleando; y otros factores bien conocidos en la ciencia médica. Por ejemplo, es propio del conocimiento de la técnica iniciar con dosis del compuesto a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para incrementar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano o animal inferior varía en un rango entre aproximadamente 0,10 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Más preferentemente, las dosis pueden variar en el rango de entre aproximadamente 0,10 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Si se deseara, la dosis diaria efectiva se puede dividir en múltiples dosis para su administración. En consecuencia, las composiciones de dosis individuales pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas hasta conformar la dosis diaria.

A modo de ejemplo, y en un sentido no limitativo, a continuación se describirán ejemplos de la presente invención.

Ejemplo 1

(4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano, base libre

Para preparar un cristal individual de una base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano, se disolvió la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano (13 mg) en 1,0 ml de 2-propanol. Se dejó que el solvente se evaporara lentamente. En el tiempo se formaron cristales individuales de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano.

Ejemplo 2

(4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano citrato diácido

Con el fin de producir la forma cristalina monohidrato, es importante desarrollar primero la forma de la sal anhidra del compuesto. Como tal, este ejemplo está dirigido al proceso para crear la sal citrato diácido anhidra. Se disolvió la base libre de (4s)-4-(5-

fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (63 mg, 0,2 mmol) en 1,0 ml de metanol. Se disolvió ácido cítrico (41 mg, 0,21 mmol) en 0,5 ml de metanol. La solución de ácido cítrico se agregó a la solución de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano bajo agitación. El vial se retiró de la placa de agitación después de la adición, y se dejó que el solvente se evaporara lentamente. El citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano cristalizó en el transcurso del tiempo.

Para preparar un cristal individual del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, se disolvió citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (20 mg) en 0,8 ml de agua/2-propanol (1:6, V/V) a 50 °C. La solución se sembró con citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido y se dejó que se enfriara a temperatura ambiente en un vial sellado. En el tiempo se formaron cristales individuales.

Ejemplo 3

(4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano citrato diácido monohidrato

La sal monohidrato se puede formar de acuerdo con el siguiente procedimiento. Primero, se disuelve el citrato diácido anhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano en 4 volúmenes de 2-propanol y 1 volumen de agua, a una temperatura de 75° C. La temperatura del solvente resultante se ajusta luego en 65° C sobre un período de tiempo no menor que 30 minutos. Una vez que la solución resultante alcanza 65° C, se agregan 6 volúmenes de 2-propanol a la solución y se mezclan por un período no menor que 30 minutos. Con el mezclado, se produce una nucleación espontánea de la solución y la temperatura de la lechada resultante se disminuye lentamente a 40° C sobre un período mayor que 2 horas. Una vez que la lechada alcanza una temperatura de 40° C, se agregan 5 volúmenes de 2-propanol a la lechada sobre un período no menor que 3 horas. Después de agregar 2-propanol a la lechada, la lechada resultante se mantiene a una temperatura de 40° C por un período de al menos 1 hora. A continuación, la temperatura de la lechada se ajusta lentamente en 5° C y se mezcla a 5° C durante al menos 1 hora. Una vez completados estos pasos, se cosechan los sólidos monohidrato por medio de una filtración.

Ejemplo 4

Formación de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano citrato diácido monohidrato

Los inventores produjeron los cristales de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano de acuerdo con el siguiente

procedimiento. Primero, se suspendieron 200 mg de anhídrido del citrato diácido (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido en aproximadamente 1,0 ml de agua. A continuación, la suspensión se selló con Parafilm y se guardó en un gabinete bajo condiciones de protección contra la luz y bajo condiciones ambientales por un tiempo suficiente como para permitir la cristalización. Después de la formación de los cristales, los inventores evaluaron los cristales mediante difracción de rayos X de un solo cristal y determinaron que el producto de cristales era citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano.

Ejemplo 5

(4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano citrato diácido monohidrato

Los inventores produjeron los cristales de citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano de acuerdo con el siguiente procedimiento. El anhídrido sólido del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano se suspendió en una mezcla de un solvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, acetonitrilo, etc.) y agua. Después de equilibrar la suspensión bajo condiciones ambientales, el compuesto anhídrido se convirtió en el compuesto monohidrato. A continuación, los inventores extrajeron el compuesto monohidrato por medio de filtración y confirmaron la estructura monohidrato por difracción de rayos X.

Ejemplo 6

Determinación de la actividad de agua crítica para la formación del citrato diácido hidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Los inventores determinaron la actividad de agua crítica para el citrato diácido monohidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano a temperatura ambiente. Específicamente, los inventores desarrollaron suspensiones del producto cristalino en mezclas de metanol y agua, con actividades de agua de 0,20, 0,15, 0,10 y 0,05, obteniendo patrones de difracción de rayos X en polvo para cada suspensión, respectivamente. Los inventores también incorporaron el patrón de difracción de rayos X en polvo para una sal cristalina monohidrato sustancialmente pura y una sal cristalina anhidra sustancialmente pura, e incorporaron todos los datos de difracción de rayos X en polvo en un único gráfico superpuesto. Los inventores incorporaron los datos en un único gráfico para determinar el punto (o rango de puntos) de actividad de agua en el cual la forma anhidra se convierte en la forma monohidrato.

Las Figuras 4(a)-4(f) ilustran los datos de difracción de rayos X en polvo para seis formulaciones diferentes. La Figura 4(a) ilustra el patrón de difracción de rayos X en

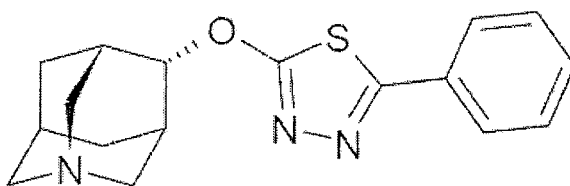
polvo para una formulación que consiste de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano cristalino monohidrato sustancialmente puro. La Figura 4(b) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para un citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido recuperado a partir de una suspensión que tiene una actividad de agua de 0,20. La Figura 4(c) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para un citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido recuperado a partir de una suspensión que tiene una actividad de agua de 0,15. La Figura 4(d) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para un citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido recuperado a partir de una suspensión que tiene una actividad de agua de 0,10. La Figura 4(e) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para un citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sólido recuperado a partir de una suspensión que tiene una actividad de agua de 0,05. La Figura 4(f) ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para una formulación que consiste de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano cristalino anhidro sustancialmente puro.

La comparación de las Figuras 4(c) y 4(d) revela un desplazamiento en el patrón de difracción de rayos X indicativo de un monohidrato hacia un patrón de difracción de rayos X indicativo de un anhidrato. El patrón ilustrado en las Figuras 4(c) y 4(d) representa los sólidos recolectados de las suspensiones con actividades de agua de 0,15 y 0,10, respectivamente. Por ello, un especialista en el arte podrá apreciar que cuando la actividad de agua del solvente usado para cristalizar el citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, es de 0,15 o mayor, el citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano existirá como la sal monohidrato. Sin embargo, si el solvente comprende una actividad de agua de 0,10 o menos, el citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano existirá como el anhidrato.

Se comprenderá que la descripción detallada precedente y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y que no deben considerarse como limitaciones del alcance de la invención, que se define únicamente mediante las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones de las realizaciones divulgadas resultarán evidentes para los especialistas en la técnica. Dichos cambios y modificaciones incluyen, en un sentido no limitativo, los que se relacionan con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones y/o métodos de uso de la invención, pueden efectuarse sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

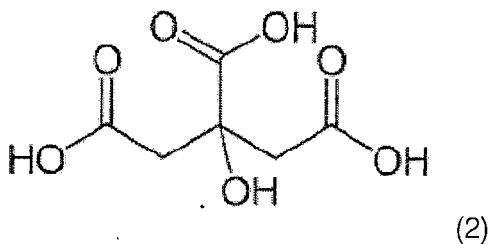
REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Una forma cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, CARACTERIZADA PORQUE el (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano está representada por la fórmula (I)



(I);

y en donde el citrato diácido está representado por la fórmula (II)



(2)

(II).

2. La forma cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el monohidrato comprende una pureza de al menos un 90% de la forma monohidrato y no más que un 10% de la forma no monohidrato.
3. La forma cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el monohidrato comprende una pureza de al menos un 95% de la forma monohidrato y no más que un 5% de la forma no monohidrato.
4. La forma cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el monohidrato comprende una pureza de al menos un 97% de la forma monohidrato y no más que un 3% de la forma no monohidrato.
5. La forma cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores en grados dos-theta de $8,4 \pm 0,20$, $11,3 \pm 0,20$, $14,2 \pm 0,20$, $15,5 \pm 0,20$, $16,4 \pm 0,20$, $16,6 \pm 0,20$, $17,2 \pm 0,20$, $19,7 \pm 0,20$, $20,7 \pm 0,20$, $21,0 \pm 0,20$, $21,2 \pm$

0,20, $21,6 \pm 0,20$, $24,8 \pm 0,20$ y $26,9 \pm 0,20$.

6. La forma cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE tiene parámetros de celda unitaria en donde a es aproximadamente 6,52 Å, b es aproximadamente 20,99 Å, c es aproximadamente 16,83 Å, α es aproximadamente 90,0°, β es aproximadamente 93,75°, y γ es aproximadamente 90,0°, el volumen es de aproximadamente 2297,52 Å³ y Z es aproximadamente 4.

7. La forma cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el monohidrato exhibe cualidades no higroscópicas cuando se evalúa mediante gravimetría dinámica de sorción de humedad, que tiene una pérdida de peso menor que aproximadamente un 0,2% a partir de humedades relativas de entre 0% y 90%.

8. Un método para tratar o prevenir condiciones, trastornos o déficits modulados por receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$, receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$, o receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, donde la condición, el trastorno o el déficit se seleccionan del grupo que consiste en un trastorno de la memoria, un trastorno cognitivo, la neurodegeneración y un trastorno del desarrollo neural, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del monohidrato cristalino de la reivindicación 1.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE la condición o el trastorno se seleccionan del grupo que consiste en el trastorno de déficit atencional, trastorno de déficit atencional con hiperactividad (ADHD), mal de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, alteración de la memoria asociada con la edad (AAMI), demencia senil, demencia asociada con el SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con los cuerpos de Lewy, demencia asociada con el síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, abandono del hábito de fumar, síndrome de abstinencia de la nicotina, trastorno esquizoafectivo, trastornos bipolares y maníacos, función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE la condición o el trastorno comprende déficits cognitivos asociados con el trastorno de hiperactividad con déficit atencional, esquizofrenia, mal de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, alteración de la memoria asociada con la edad y déficits cognitivos de la esquizofrenia.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE

además comprende administrar un compuesto que comprende el monohidrato cristalino de la reivindicación 1 en combinación con un antipsicótico atípico.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE la condición o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en infertilidad, falta de circulación, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la cicatrización de lesiones, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la vascularización de injertos de piel, isquemia, inflamación, artritis y trastornos relacionados, cicatrización de lesiones y complicaciones asociadas con la diabetes.

13. Un proceso para preparar un monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano, CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende los pasos de:

(a) disolver (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano en al menos un solvente a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 65° C y aproximadamente 85° C;

(b) ajustar la temperatura de la solución a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 55° C y aproximadamente 75° C;

(c) agregar al menos un solvente adicional a la solución y mezclar;

(d) ajustar la temperatura de las soluciones a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 50° C;

(e) agregar al menos un solvente adicional a la solución;

(f) mantener la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 50° C;

(g) ajustar la temperatura de la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente -5° C y aproximadamente 15° C;

(h) mezclar la lechada durante al menos una hora; y

(i) recuperar el monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano.

14. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (a) comprende una combinación de agua y al menos un solvente orgánico adicional, en donde la combinación comprende una actividad de agua crítica mayor o igual a 0,15.

15. El proceso de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE dicho al menos un solvente adicional se selecciona del grupo que consiste de metanol, etanol, 2-propanol, butanol, butanol acetonitrilo, acetona, formamida, dimetilformamida, tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter, diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona,

dimetilsulfóxido, nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona, trietilamina, tributilamina, trifluorotolueno y mezclas de los mismos.

16. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (a) comprende una mezcla de 2-propanol y agua.

17. El proceso de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE la mezcla de dicho al menos un solvente adicional y agua comprende una proporción de 2-propanol a agua que varía en un rango de entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 1:10.

18. El proceso de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE la mezcla de dicho al menos un solvente adicional y agua comprende una proporción de 2-propanol a agua que varía en un rango de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 7:1.

19. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE la temperatura del paso (a) varía en un rango de entre aproximadamente 70° C y aproximadamente 80° C.

20. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE la temperatura del paso (a) varía en un rango de entre aproximadamente 74° C y aproximadamente 76° C.

21. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el paso (b) comprende ajustar la temperatura de la solución a una temperatura de aproximadamente 60° C y aproximadamente 70° C.

22. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el paso (b) comprende ajustar la temperatura de la solución a una temperatura de aproximadamente 64° C y aproximadamente 66° C.

23. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (c) comprende un solvente orgánico, agua y combinaciones de los mismos.

24. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (c) se selecciona del grupo que consiste de metanol, etanol, 2-propanol, butanol, butanol acetonitrilo, acetona, formamida, dimetilformamida, tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter, diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona, dimetilsulfóxido, nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona, trietilamina, tributilamina, trifluorotolueno, agua y mezclas de los mismos.

25. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (c) comprende 2-propanol.

26. El proceso de la reivindicación 25, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de 2-propanol usada en el paso (c) comprende entre aproximadamente 2

volúmenes y aproximadamente 10 volúmenes en comparación con la cantidad de solvente usada en el paso (a).

27. El proceso de la reivindicación 25, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de 2-propanol usada en el paso (c) comprende entre aproximadamente 5 volúmenes y aproximadamente 7 volúmenes en comparación con la cantidad de solvente usada en el paso (a).

28. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el paso (d) comprende ajustar la temperatura entre aproximadamente 35° C y aproximadamente 45°C.

29. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el paso (d) comprende ajustar la temperatura entre aproximadamente 39° C y aproximadamente 41°C.

30. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (e) comprende un solvente orgánico, agua y combinaciones de los mismos.

31. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (e) se selecciona del grupo que consiste de metanol, etanol, 2-propanol, butanol, butanol acetonitrilo, acetona, formamida, dimetilformamida, tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter, diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona, dimetilsulfóxido, nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona, trietilamina, tributilamina, triflourotolueno, agua y mezclas de los mismos.

32. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (e) comprende 2-propanol.

33. El proceso de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de 2-propanol usada en el paso (e) comprende entre aproximadamente 1 volumen y aproximadamente 10 volúmenes en comparación con las cantidades de solvente usadas en los pasos (a) y (c).

34. El proceso de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de 2-propanol usada en el paso (e) comprende entre aproximadamente 4 volúmenes y aproximadamente 6 volúmenes en comparación con las cantidades de solvente usadas en los pasos (a) y (c).

35. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el paso (f) comprende ajustar la temperatura entre aproximadamente 35° C y aproximadamente 45°C.

36. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el paso (f)

comprende ajustar la temperatura entre aproximadamente 39° C y aproximadamente 41° C.

37. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el paso (g) comprende ajustar la temperatura de la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 10° C.

38. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el paso (g) comprende ajustar la temperatura de la lechada a una temperatura que varía en un rango de entre aproximadamente 4° C y aproximadamente 6° C.

39. El proceso de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE el paso (i) comprende recuperar el monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano por filtración.

40. Un proceso para preparar un monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende los pasos de:

(a) disolver (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano en aproximadamente 4 volúmenes de 2-propanol y aproximadamente 1 volumen de agua a una temperatura de aproximadamente 75° C;

(b) ajustar la temperatura de la solución a una temperatura que varía en el rango de 65° C aproximadamente;

(c) agregar aproximadamente 6 volúmenes de 2-propanol a la solución y mezclar;

(d) ajustar la temperatura en aproximadamente 40° C;

(e) agregar aproximadamente 5 volúmenes de 2-propanol a la solución;

(f) mantener la lechada a una temperatura de aproximadamente 40° C;

(g) ajustar la temperatura de la lechada a una temperatura de aproximadamente 5° C;

(h) mezclar la lechada; y

(i) recuperar el monohidrato cristalino de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano.

41. Un proceso para preparar un monohidrato cristalino del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende los pasos de:

(a) poner el citrato diácido anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano en contacto con un solvente en un recipiente de reacción;

(b) sellar el recipiente de reacción y proteger a la suspensión contra la luz bajo condiciones ambientales; y

(c) recuperar el monohidrato cristalino de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-

1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano.

42. El proceso de la reivindicación 41, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (a) comprende agua.

43. El proceso de la reivindicación 42, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de citrato diácido anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 500 mg, y la cantidad de agua comprende entre aproximadamente 0,1 ml y aproximadamente 2,0 ml.

44. El proceso de la reivindicación 42, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de citrato diácido anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano comprende entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 150 mg, y la cantidad de agua comprende entre aproximadamente 0,8 ml y aproximadamente 1,2 ml.

45. El proceso de la reivindicación 41, CARACTERIZADO PORQUE el solvente del paso (a) comprende una mezcla de un solvente orgánico y agua, en donde la mezcla comprende una actividad de agua crítica mayor o igual a 0,15.

46. El proceso de la reivindicación 45, CARACTERIZADO PORQUE el solvente orgánico comprende metanol, etanol, 2-propanol, butanol, butanol acetonitrilo, acetona, formamida, dimetilformamida, tolueno, benceno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil-ter-butiléter, diclorometano, cloroformo, hexanos, n-heptano, 2-butanona, dimetilsulfóxido, nitrometano, 1-metil-2-pirrolidona, trietilamina, tributilamina, triflourotolueno y mezclas de los mismos.

MONOHIDRATO DE DERIVADOS DE AZA-ADAMANTANO

RESUMEN

Forma cristalina monohidrato del citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano, composiciones que comprenden dicho compuesto y un proceso para preparar el compuesto.



No. 14-170493-00000-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-098843-00006-0000

Fecha: 2014-08-05 15:08:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 58

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

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

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

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

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

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

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