

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

Re P1 -ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "FORMA
NOVEDOSA DE LA (R)-N-[5-METIL-8-(4-
METILPIPERAZIN-1-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-
NAFTIL]-4-MORFOLINO BENZAMIDA".-Clase C07D
295/04.-Expediente número 03-002.180 -

1 Me refiero a mi Solicitud de Patente de 15 de Enero de 2003

2 Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación en Fase Nacional, quedando con 16 reivindicaciones

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

3 Por consiguiente anexo me permito presentar copia del capítulo reivindicatorio correspondiente a la solicitud de la referencia, que consta de 19 reivindicaciones, tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional, junto con su traducción

4 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LOREDA
T P 10 784
Código 231

CLAIMS

- 1 (R)-N-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A
- 2 (R)-N-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A according to claim 1 which is substantially crystallographically pure (R)-N-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A
- 3 (R)-N-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A according to claim 2 containing not more than 10% of any other crystalline form (R)-N-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide
- 4 (R)-N-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A according to claim 1, providing an X-ray powder diffraction pattern exhibiting substantially the following d-values and relative intensities

Form A					
d-value (Å)	Relative intensity	d-value (Å)	Relative intensity	d-value (Å)	Relative intensity
11.7	vs	4.24	vw	3.09	w
10.9	s	4.16	vw	3.03	w
8.0	w	4.10	s	2.97	w
7.4	m	3.99	w	2.90	m
7.1	w	3.96	m	2.87	w
6.3	w	3.92	vs	2.82	vw
6.2	s	3.89	m	2.79	vw
5.9	s	3.83	m	2.74	w
5.8	vw	3.80	s	2.71	w
5.6	m	3.71	m	2.66	w
5.5	vw	3.67	m	2.64	vw
5.4	m	3.65	m	2.61	vw
5.3	vs	3.61	vw	2.58	vw
5.1	vw	3.57	vw	2.53	vw
5.1	m	3.54	w	2.48	vw
4.95	vs	3.50	m	2.41	vw
4.82	s	3.45	s	2.39	vw
4.71	w	3.39	m	2.38	vw
4.60	s	3.31	s	2.36	vw
4.56	vs	3.21	m	2.34	vw
4.45	vs	3.17	m	2.28	vw
4.28	vw	3.11	m	2.27	vw

5 A process for the preparation of (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A according to claim 1, characterized by

3 (i) partly dissolving any non-Form A of (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide in organic solvent(s) optionally containing a minor amount of water and stirring until Form A is formed, or by

10 (ii) reaction crystallizing (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide or a salt different from (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide with a buffering acidic salt of hydrobromic acid in organic solvent(s) optionally containing a minor amount of water; or by

15 (iii) crystallizing from a solution of (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide in a mixture of organic solvent(s) and water whereby crystals of (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A are formed spontaneously, or when crystals are not
20 formed spontaneously, followed by 1) cooling the mixture, 2) evaporating some of the solvent or 3) mixing with a precipitating solvent whereby crystals of (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A are formed

25

6 A process according to claim 5 wherein in 1) the non-A-form of (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide is an amorphous material or (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide
30 monohydrobromide Form B

- 7 A process according to claim 5 wherein in ii) the buffering acidic salt of hydrobromic acid is an amine salt of hydrobromic acid having a pK_A of 3-7.5
- 5 8 A process according to claim 5 wherein in ii) the buffering acidic salt of hydrobromic acid is imidazole hydrobromide
- 9 A process according to claim 5 wherein in iii) the (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide has been formed either by dissolution of already isolated (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide, or has been formed in a previous process step where (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide has been formed by a chemical reaction
- 10 10 A pharmaceutical formulation comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A as defined in any one of claims 1-4 optionally in association with diluents, excipients or inert carriers
- 20 11 A pharmaceutical formulation according to claim 10 for the treatment of 5-hydroxytryptamine mediated disorders
- 25 12 A pharmaceutical formulation according to claim 11 for use in the treatment of disorders in the central nervous system and/or over active bladder or vasospasm, or for growth control of tumors
- 30 13 A pharmaceutical formulation according to claim 12 for use in the treatment of mood disorders, anxiety disorders, personality disorders, obesity, anorexia, bulimia, pre-menstrual syndrome, sexual disturbances, alcoholism, tobacco abuse, autism,

attention deficit, hyperactivity disorder, migraine, memory disorders,
pathological aggression schizophrenia, endocrine disorders, stroke, dyskinesia,
Parkinson's disease, thermoregulatory disorders, pain or hypertension

5 14 The use of a (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A defined in any of claims 1-4 in the manufacture of a medicament for the treatment of 5-hydroxytryptamine mediated disorders

10 15 The use of a (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A defined in any of claims 1-4 in the manufacture of a medicament for the treatment of disorders in the central nervous system and/or over active bladder or vasospasm, or for growth control of tumors

15

16 The use according to claim 14 in the manufacture of a medicament for the treatment of mood disorders, anxiety disorders, personality disorders, obesity, anorexia, bulimia, pre-menstrual syndrome sexual disturbances alcoholism, tobacco abuse, autism, attention deficit, hyperactivity disorder, migraine, memory disorders, pathological aggression, schizophrenia, endocrine disorders, stroke, dyskinesia, Parkinson's disease, thermoregulatory disorders, pain or hypertension

20

17 A method of treatment of 5-hydroxytryptamine mediated disorders which comprises administration of a therapeutically effective amount of (*R*)-*N*-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A as defined in any of claims 1-4, to a patient suffering from 5-hydroxytryptamine mediated disorders

25

18 A method for the treatment of disorders in the central nervous system and/or over active bladder or vasospasm or for growth control of tumors by administering to a

30

mammal including man in need of such a treatment a therapeutically effective amount of (R)-N-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide Form A as defined in any of claims 1-4

- 3 19 A method according to claim 17 for the treatment of mood disorders, anxiety disorders, personality disorders, obesity, anorexia, bulimia, pre-menstrual syndrome, sexual disturbances, alcoholism, tobacco abuse, autism, attention deficit, hyperactivity disorder, migraine, memory disorders, pathological aggression, schizophrenia, endocrine disorders, stroke, dyskinesia, Parkinson's disease, thermoregulatory disorders, pain or hypertension
- 10

85

REIVINDICACIONES

- 1 La Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida
- 2 La Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida acorde con la Reivindicación 1, la cual es la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida cristalográficamente sustancialmente pura
- 3 La Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida acorde con la Reivindicación 2, la cual contiene no más de 10% de cualquier otra forma cristalina del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida
- 4 La Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida acorde con la Reivindicación 1, la cual exhibe un patrón de difracción de rayos X en pulverizado que sustancialmente exhibe los valores *d* y las intensidades relativas siguientes

Forma A					
Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa
11,7	vs	4,24	vw	3,09	w
10,9	s	4,16	vw	3,03	w
8,0	w	4,10	s	2,97	w
7,4	m	3,99	w	2,90	m
7,1	w	3,96	m	2,87	w
6,3	w	3,92	vs	2,82	vw
6,2	s	3,89	m	2,79	vw
5,9	s	3,83	m	2,74	w
5,8	vw	3,80	s	2,71	w
5,6	m	3,71	m	2,66	w
5,5	vw	3,67	m	2,64	vw
5,4	m	3,65	m	2,61	vw
5,3	vs	3,61	vw	2,58	vw
5,1	vw	3,57	vw	2,53	vw
5,1	m	3,54	w	2,48	vw
4,95	vs	3,50	m	2,41	vw
4,82	s	3,45	s	2,39	vw
4,71	w	3,39	m	2,38	vw
4,60	s	3,31	s	2,36	vw
4,56	vs	3,21	m	2,34	vw
4,45	vs	3,17	m	2,28	vw
4,28	vw	3,11	m	2,27	vw

vs = intensidad relativa muy fuerte, s = fuerte, m = mediana, w = debil, vw = muy debil

5 Un proceso para la preparación de la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida acorde con la Reivindicación 1, caracterizado por

(i) disolución parcial de cualquier forma diferente a la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida en un solvente

organico ó en solventes orgánicos que contengan opcionalmente una cantidad muy baja de agua, y agitación hasta que se forme la Forma A, ó por

(ii) cristalización de la reacción de la (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida ó de una sal diferente al monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida con una sal ácida buferizante –amortiguadora- de ácido bromhídrico en un solvente o solventes orgánicos que opcionalmente contengan una cantidad muy baja de agua, ó por

(iii) cristalización a partir de una solución de monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida en un solvente ó mezcla de solventes orgánicos y agua mediante lo cual se forman espontáneamente cristales de la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, ó en el caso de que los cristales no se formen espontáneamente, continuar con 1) enfriamiento de la mezcla, 2) evaporación de parte del solvente ó 3) mezclado con un solvente de precipitación con lo cual se formarán los cristales de la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida

6 Un proceso acorde con la Reivindicación 5, en donde en i) la forma diferente a la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida es un material amorfo ó la Forma B del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida

7 Un proceso acorde con la Reivindicación 5 en donde en ii) la sal

ácida buferizante del ácido bromhídrico es una sal amina del ácido bromhídrico con un pK_A situado entre 3 - 7,5

- 8 Un proceso acorde con la Reivindicación 5, en donde en ii) la sal ácida buferizante del ácido bromhídrico es el bromhidrato de imidazol
- 9 Un proceso acorde con la Reivindicación 5, en donde en iii) el monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida ha sido formado previamente ya sea por disolución de un monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, ó ha sido formado en un paso previo al proceso en el cual se obtenga el monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida mediante una reacción química
- 10 Una formulación farmacéutica que comprende a manera de ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida ya definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, opcionalmente en combinación con diluentes, excipientes ó vehículos portadores inertes
- 11 Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 10 para el tratamiento de desordenes mediados por la 5-hidroxitriptamina
- 12 Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 11 de uso

en el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central y/o de la vejiga hiperactiva ó el vasoespasma, ó para el control del crecimiento de tumores

- 13 Una formulacion farmaceutica acorde con la Reivindicación 12 de uso en el tratamiento de desórdenes del estado de animo, desórdenes de ansiedad, desórdenes de la personalidad, obesidad, anorexia, bulimia, síndrome pre-menstrual, disturbios sexuales, alcoholismo, tabaquismo, autismo, deficit de atención, desorden de hiperactividad, migraña, desórdenes de la memoria, agresion patologica, esquizofrenia, desordenes endocrinos, ataques cerebrales, diskinesia, enfermedad de Parkinson, desórdenes termorregulatorios, dolor ó hipertensión
- 14 El uso de la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de desórdenes mediados por la 5-hidroxitriptamina
- 15 El uso de la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central y/o de la vejiga hiperactiva ó el vasoespasma, ó para el control del crecimiento de tumores
- 16 El uso acorde con la Reivindicación 14 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de desórdenes del estado de ánimo, desórdenes de ansiedad, desórdenes de la personalidad, obesidad, anorexia, bulimia, síndrome pre-menstrual, disturbios sexuales,

alcoholismo tabaquismo, autismo, deficit de atencion, desorden de hiperactividad, migraña, desordenes de la memoria, agresión patológica, esquizofrenia, desordenes endocrinos, ataques cerebrales, diskinesia enfermedad de Parkinson desordenes termorregulatorios dolor ó hipertensión

- 17 Un metodo de tratamiento de desórdenes mediados por la 5-hidroxitriptamina, metodo el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, ya definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, a un paciente que sufra de desordenes mediados por la 5-hidroxitriptamina
- 18 Un metodo para el tratamiento de desordenes del sistema nervioso central y/o de la vejiga hiperactiva ó del vasoespasmo, para el control del crecimiento de tumores, metodo que comprende la administracion a un mamifero -incluyendo el hombre- en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida ya definida en las Reivindicaciones 1 a 4
- 19 Un método acorde con la Reivindicación 17 para el tratamiento de desordenes del estado de ánimo, desordenes de ansiedad, desordenes de la personalidad, obesidad, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, disturbios sexuales, alcoholismo, tabaquismo, autismo, deficit de atención, desorden de hiperactividad, migraña, desórdenes de la memoria, agresión patológica, esquizofrenia, desordenes endocrinos, ataques cerebrales, diskinesia, enfermedad de Parkinson, desordenes termorregulatorios, dolor ó hipertension