

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 002180 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03002180 00000030 Folios: 77
Fecha (A/C): 2003-01-15 16:02 27
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE

① ☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre **ASTRAZENECA AB**

Dirección **S-151 85 Södertälje,
Suecia**

Nacionalidad o Domicilio **Södertälje,
Suecia**

Lugar de Constitución **Suecia**

Teléfono **3264270** Fax **6069701**

E-mail **jllcco@lloredacamacho.com**

IDENTIFICACION

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección **Calle 72 No 5-83 Piso 5o**

Teléfono **3264270** Fax **6069701**

E-mail **jllcco@lloredacamacho.com**

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número **17 159 681** TP **10 784**

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre **BERGSTRÖM Per-Olov; HEDBERG Martin LINDSTRÖM Mona STAHLÉ Erica**

Dirección **AstraZeneca R & D Södertälje S-151 85 Södertälje AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje, AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje**

Nacionalidad o Domicilio **SUECIA**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/SE01/01643**

Fecha **Julio 17, 2001**

Publicación Internacional No **WO 02/08212 A1**

Fecha **Enero 31, 2002**

⑥

Título (54) "FORMA NOVEDOSA DE LA (R)-N-[5-METIL-8-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL]-4-MORFOLINO BENZAMIDA "

⑦

Clasificación Internacional (51) **C07D 285/04**

A61K 31/5377

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

SE

Julio 20, 2000

0002729-2

⑨

Comprobante de Pago No. **02-86.436 y 03 794**

Fecha **Diciembre 24, 2002 y Enero 7, 2003**

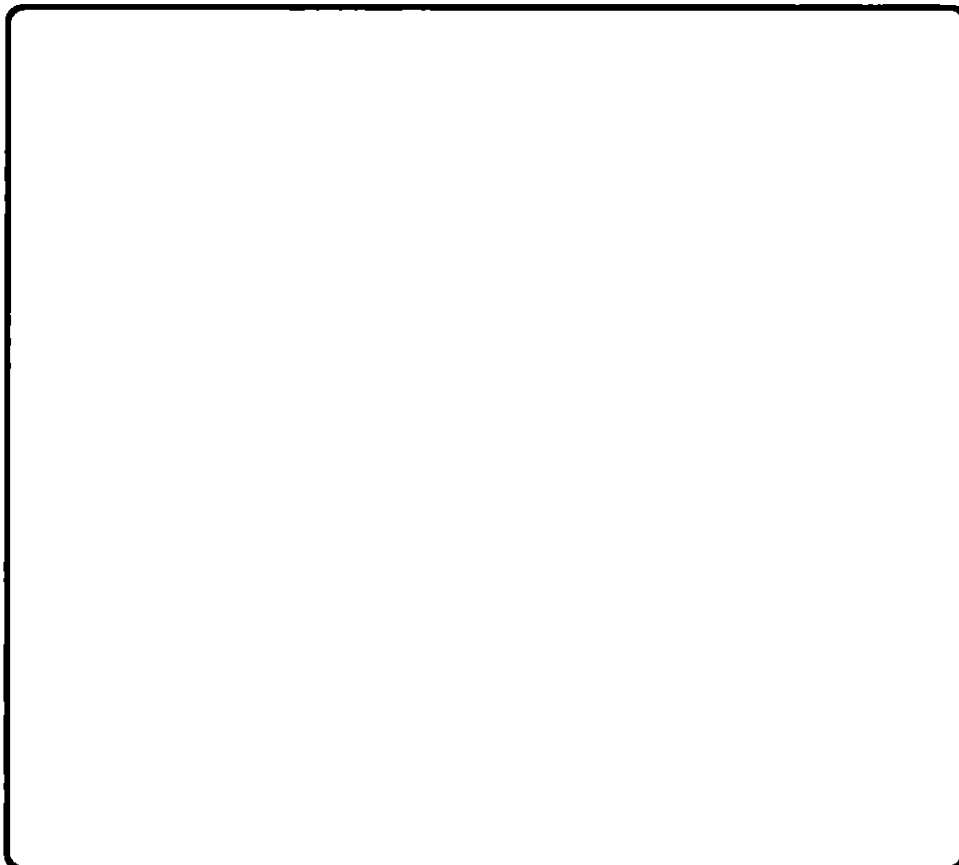
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Declaraciones (Declaraciones relativas a las exigencias nacionales mencionadas en la Regla 51 bis 1a) i) av) de acuerdo con la Regla 4 17 ii) y 4 17 iv) y su traducción al español
- ☐ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE

JOSE ANTON OLIVERA

FIRMA

C C 17 150 881 Bta T P 10 784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 63062188 63060000 Folios: 77
Fecha (AMD): 2033-01-15 16:02:27
NIT : 800175087-2 Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,436
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLCPEZA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	CONCEPTO	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83002168 80000000

Folios: 77

Fecha (AMD): 2003-01-15 16:02:27

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 794
FECHA : ENERO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LUCEZA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6302701	07/01/2003	2,001,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

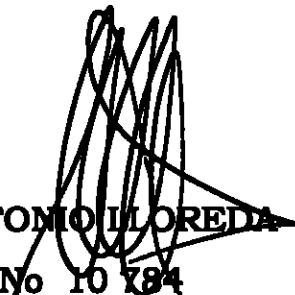
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VICENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida


JOSE ANTONIO LLOREDA

T P No 10 184

Codigo 231

TRADUCCION OFICIAL No 135

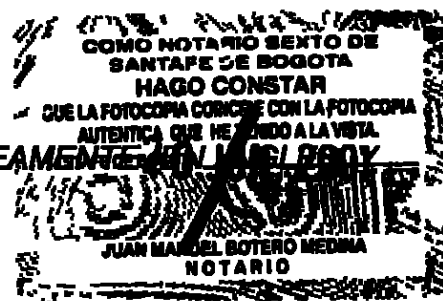
LEGALIZACION de un documento presentado simultáneamente en inglés y español PODER de representación legal otorgado a JOSÉ LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA por AstraZeneca Aktiebolag

Dado y firmado marzo 23, 2000

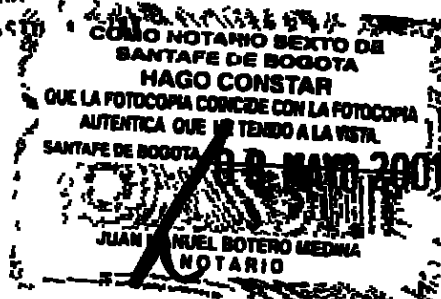
Firmado Susan Margaret Evans
Director, Jefe de Marcas

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL

Firmado (firma ilegible)
Notario Publico



Klara
Klara Salazar de Arenas
TRADUCTORA DEL
DES MIN. I. C. T. D.



REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No D 617801

Fecha mayo 15, 2000

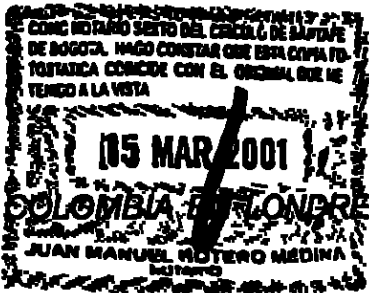
Este documento lleva la firma/sello de

Quien actua en su condición de J B Hodgson
Notario Publico

Firmado por B Amarteifio
(firma ilegible)
Pnnicipal Secretano de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y del Commonwealth



Hay sello en altorrelieve y plano de la Foreign and Commonwealth Office de Londres



CERTIFICACION DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES, EN ESPAÑOL

Firmado Jaime Lozada Perdomo
Cónsul General

Sello del Consulado General de Colombia en Londres
COMO NOTARIO SEÑTO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO PUBLICO DE ASSEN
RES MINJUSTICIA 71

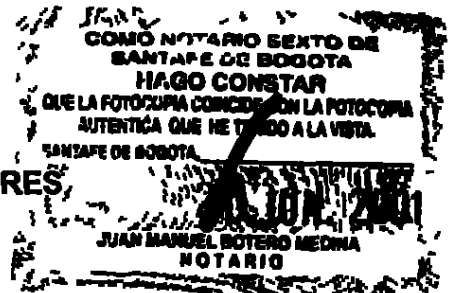
Firmado JAIME LOZADA PERDOMO
Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
SANTA FE DE BOGOTA

CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario consular **JAIME LOZADA**, bajo el número **182199** el día junio 14, 2000

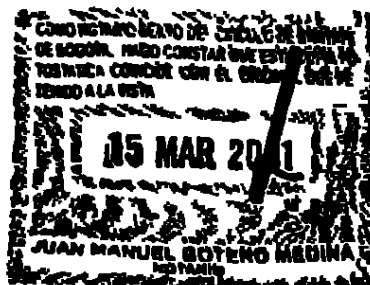
(Firma Ilegible)

JEFE DE LEGALIZACIONES
Santafé de Bogotá, D C



LA SALAMANCA DE XEN
INDUCTORA OFI
RES MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
194740
DOCUMENTO DESEMPENHA
455 UNIDADES INDICADAS



NO SE SIGUE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2009 JUN 19/10
JEFE DE LEGALIZACION
SANTAEF DE BOGOTA D C



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9893 TELEFAX 020-7637 5604
E MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

El suscrito Consul General de Colombia en Londres, vistos los documentos antes mencionados, hace constar que la fotocopia coincide con la fotocopia auténtica que he visto a la vista.

CERTIFICA

Que, J B HODGSON, Notario Publico de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por B AMARTEIFIO, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General

Que, ASTRAZENECA AKTIEBOLAG, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo a las leyes de ese país

Que, SUSAN MARGARET EVANS, en su calidad de Directora de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el Documento precedente, y su firma se encuentra autenticada por J B HODGSON, Notario Publico de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña.

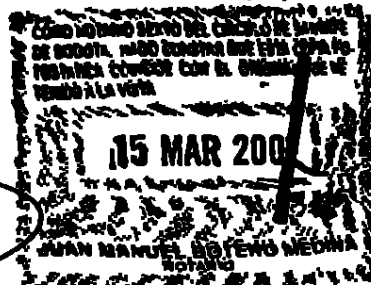
El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los diecisiete (17) días del mes de Mayo de 2000

Certificacion No 05/0681
Derechos US\$ 106,00 CANCELADOS

JAMME LOZADA PERDOMO
Cónsul General

IH



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
17 MAYO 2000
CUBA FINAL APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE PUEDE
RESPONSABILIDAD DEL T
2000 JUN 14
EFE DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA

Los abajo firmados AstraZeneca Aktiebolag, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUENAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA domiciliados en Bogotá Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No 5 83 piso 6o nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUENAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA o los apoderados que cualquiera de ellos designe quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas judiciales o de policía en todos los trámites relativos a la propiedad industrial a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado elevar solicitudes declaraciones y reclamos, formular descripciones enmiendas oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones y amparos administrativos abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición pasando los antecedentes a los tribunales quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes pudiendo transar someter a árbitros, desistir, apelar y apelar con todas las demás facultades que resulten necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUENAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro así como para sustituir el presente

Dado y firmado el 23 de Marzo de 2000

The undersigned, AstraZeneca Aktiebolag, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

of

Sodertalje, Sweden

hereby appoint JOSE LLOREDA CAMACHO and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUENAS RODRIGUEZ and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA of Bogotá Colombia, with offices in said town, Calle 72 No 5 83 Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUENAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia in all proceedings pertaining to industrial property, for which we hereby authorize them to take before the said authorities all proceedings necessary to the said end, to file petitions, declarations, oppositions, cancellations and administrative injunctions, to draw up specifications, to make amendments, oppositions and appeals to pay all installments and effect all other payments prescribed by law, to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition, to pass the case over to the courts, we authorize the agents to act on our behalf as complainants as well as defendants before the competent judges, with full power to submit to arbitrators to desist to sue to appeal in short with all such further powers as may be required and we hereby declare from now on valid and good all acts and representations and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA and/or AURA DUENAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property as well as to substitute these presents

Given and signed this 23rd Day of MARCH 2000

SUEVANS
SUSAN MARGARET EVANS
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D61801**

Date **15 MAR 2001**

HAGO CONSTA
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA

JUAN MANUEL ROTERO A FOLIA
Notario

B. Hodgson

Acting in the capacity of Notary Public



Signed by **B. Ar...**

[Handwritten signature]

HAGO CONSTA
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA

JUAN MANUEL ROTERO A FOLIA
Notario

*For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs*

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de
Condado de

A los días del mes de
comparecí personalmente
en y por el condado antes citado

a quien, doy fe de conocer y me consta que es la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of
County of

On this day of , 19 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed

CERTIFICADO NOTARIAL

Estados Unidos de América
Estado de
Condado de

A los días del mes de
comparecí personalmente
en y por el condado antes citado

a quien, doy fe de conocer y me consta que es la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of
County of

On this day of , 19 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de
Condado de

En el día 23 de Marzo de 2000 compareció Susan Margaret Evans a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Director, Jefe de Marcas de AstraZeneca Aktiebolag

la compañía nombrada en el documento, que antecede una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suecia

Suecia, domiciliada en la ciudad de Sodertalje, Suecia,

Estados Unidos de América, y legalmente constituida para un periodo de duración que aun no ha determinado; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder en nombre y en representación de la expresada Compañía es el sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of
County of

On this 23 day of March of 2000, personally came SUSAN MARGARET EVANS to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the

DIRECTOR, HEAD OF TRADE MARKS of AstraZeneca

Aktiebolag

, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Sweden, domiciled at the City of Sodertalje, Sweden, and legally constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney, that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true and correct

49
11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01/01643

A CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 C07D 295/04, C07D 413/12 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC7 C07D Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados SE, DK, FI, NO clases como arriba Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados) CHEM ABS DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA		
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9905134 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), Febrero 4, 1999 (04 02 99), página 14, líneas 19-20 y 28 (La sal HBr del compuesto de la invención es mencionado), página 98, líneas 17-18 (Producción de la sal HCL del compuesto de la invención, para	1-19
X	el cual es carente una comparación técnica en la presente solicitud, dejando el efecto técnico de la	1-19
X	invention no confirmado) —	1-19
E,X	WO 0043378 A1 (ASTRAZENECA AB), Julio 27, 2000 (27 07 00), página 6, líneas 9-11, página 23, líneas 25-31, página 24, líneas 1-12, página 29, líneas 18-20 — —	1-19
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes		
* Categorías especiales de documentos citados. A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) O documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica & documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional Noviembre 13, 2001		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 16-11 2001
Nombre y dirección de correo de ISA/ Swedish Patent Office Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +468 666 02 86		Funcionario autorizado Per Renström/E6 Tel No. +468 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01/01643

Castilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones

- 1

☒ Reivindicaciones Nos. 17-19
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber

Ver próxima hoja
- 2

☐ Reivindicaciones Nos
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente
- 3

☐ Reivindicaciones No
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Castilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así

- 1

☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables
- 2

☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales
- 3

☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos
- 4

☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones Nos

- Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01/01643

Las reivindicaciones 17-19 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por métodos de terapia/ diagnóstico practicados sobre el cuerpo humano o animal/Regla 39 1 (iv) Sin embargo, una búsqueda ha sido realizada para estas reivindicaciones La búsqueda ha sido basada sobre los efectos alegados de los compuestos/composiciones

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/SE01/01643

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 9905134 A1	04/02/99	AU	8370398	A	16/02/99
		BR	9811042	A	15/08/00
		CN	1270585	T	18/10/00
		EE	200000041	A	16/10/00
		EP	1000048	A	17/05/00
		HR	980404	A	30/04/99
		HU	0004334	A	28/03/01
		NO	20000356	A	27/03/00
		PL	338563	A	06/11/00
		SE	9702799	D	00/00/00
		SK	188399	A	11/07/00
		TR	200000229	T	00/00/00
		ZA	9806588	A	25/01/99
WO 0043378 A1	27/07/00	AU	2337400	A	07/08/00
		NO	20013601	D	00/00/00
		SE	9900190	D	00/00/00
		US	6228857	B	08/05/01

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/SE 01/01643

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07D 295/04, C07D 413/12
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07D

Documents selected other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and where practicable search terms used)

CHEM ABS DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 9905134 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 February 1999 (04 02 99), page 14, lines 19-20 and 28 (The HBr salt of the compound of the invention is mentioned), page 98, lines 17-18 (Production of the HCl salt of the compound of the invention, to	1-19
X	which a technical comparison is lacking in the present request, rendering the technical effect of the	1-19
X	invention unconfirmed)	1-19
	--	
E,X	WO 0043378 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 July 2000 (27 07 00), page 6, lines 9-11, page 23, lines 25-31, page 24, lines 1-12, page 29, lines 18-20	1-19
	--	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C

☒ See patent family annex

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- L earlier application or patent but published on or after the international filing date
- document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underline the principle or theory underlying the invention
- X- document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y- document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- & document member of the same patent family

Date of the international search report

13 November 2001

Date of mailing of the international search report

16-11-2001

Name and mailing address of the ISA,
Swedish Patent Office
Box 5055 S 102 42 STOCKHOLM
Facsimile No +46 8 666 02 86

Authorized officer

Per Renström/EÖ
Telephone No +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE01/01643

19
16

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☒ Claims Nos. 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
see next sheet
- 2 ☐ Claims Nos.
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically
- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all
searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this international search report is
restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE01/01643

Claims 17-19 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39 1 (iv)
Nevertheless, a search has been executed for these claims
The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/10/01

International application No
PCT/SE 01/01643

Patent document cited in search report				Publication date		Patent family member(s)		Publication date	
WO	9905134	A1	04/02/99	AU	8370398	A		16/02/99	
				BR	9811042	A		15/08/00	
				CN	1270585	T		18/10/00	
				EE	200000041	A		16/10/00	
				EP	1000048	A		17/05/00	
				HR	980404	A		30/04/99	
				HU	0004334	A		28/03/01	
				NO	20000356	A		27/03/00	
				PL	338563	A		06/11/00	
				SE	9702799	D		00/00/00	
				SK	188399	A		11/07/00	
				TR	200000229	T		00/00/00	
				ZA	9806588	A		25/01/99	
WO	0043378	A1	27/07/00	AU	2337400	A		07/08/00	
				NO	20013601	D		00/00/00	
				SE	9900190	D		00/00/00	
				US	6228857	B		08/05/01	

21
18

3

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Enero 31 de 2002 (31 01 2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/08212 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 295/04, TM TR, TT TZ, UA, UG US UZ, VN YU, ZA, ZW
413/12

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/SE01/01643 ✓

(22) Fecha de Registro Internacional Julio 17 de 2001 (17 07 2001)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad

0002729-2 Julio 20 de 2000 (20.07.2000) SE

(71) Solicitante (Para todos los Estados designados excepto (Estados Unidos de América) ASTRAZENECA AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) BERGSTRÖM, Per-Olov [SE/SE] AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HEDBERG, Martin [SE/SE] AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). LINDSTRÖM, Mona [SE/SE] AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). STAHLÉ, Erika [SE/SE] AstraZeneca R & D Södertälje S-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agentes. ASTRAZENECA AB, Global Intellectual Property S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacionales) AE, AG AL, AM AT AU AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ

(84) Estados Designados (regionales) Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eursadeca (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17

en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii) para los siguientes estados: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Eursadeca (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

Publicado

con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título "FORMA NOVEDOSA DE LA (R)-N-[5-METIL-8-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL]-4-MORFOLINOBENZAMIDA"

(57) Resumen Esta invención se refiere a una forma novedosa de un antagonista del receptor h5-HT_{1B} de la serotonina, especialmente una forma novedosa de una sal de (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida designada como el monohidrato de la (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, forma A. La invención también se refiere a procesos para la producción de dicha forma A, dicha forma tiene uso potencial luego de una apropiada formulación farmacéutica en tratamiento médico, preferiblemente en trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC), sobre la vejiga activa o vasoespasmio, o el control de crecimiento de tumores

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
31 January 2002 (31 01 2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/08212 A1(51) International Patent Classification⁷ C07D 295/04,
413/12SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW

(21) International Application Number PCT/SE01/01643

(22) International Filing Date 17 July 2001 (17 07 2001)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
0002729 2 20 July 2000 (20 07 2000) SE(71) Applicant (for all designated States except US) AS-
TRAZENECA AB [SE/SE] S 151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only) BERGSTRÖM,
Per-Olov [SE/SE] AstraZeneca R & D Södertälje,
S 151 85 Södertälje (SE); HEDBERG Martin [SE/SE]
AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje
(SE); LINDSTRÖM Mona [SE/SE] AstraZeneca R
& D Södertälje, S 151 85 Södertälje (SE); STÄHLE,
Erica [SE/SE] AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE).(74) Agent ASTRAZENECA AB Global Intellectual Prop-
erty S 151 85 Södertälje (SE)(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SI, SK

Declarations under Rule 4.17

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MA, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SI, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZW) Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM) European patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, EE, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GIV,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- of inventorship (Rule 4.17(h)) for US only
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published

- with international search report

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 02/08212 A1

(54) Title NOVEL FORM OF (R)-N-[5-METHYL-8-(4-METHYLPIPERAZIN-1-YL)-1,2,3,4-TETRAHYDRO-2-NAPHTHYL]-4-MORPHOLINOBENZAMIDE

(57) Abstract This invention relates to a novel form of a serotonin 5-HT_{1B} receptor antagonist, namely a novel form of a salt of (R)-N-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide referred to as (R)-N-[5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-morpholinobenzamide monohydrobromide form A. The invention also relates to processes for preparation of said form A which form has a potential use after suitable pharmaceutical formulation in medical treatment, preferably in CNS disorders, overactive bladder or vasospasm or growth control of tumors.

24
21

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100120-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/SE01/01643	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17 07 2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20 07 2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D 295/04, C07D 413/12		
Solicitante AstraZeneca AB et al		

1	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2	Este REPORTE consta de un total de <u> 6 </u> páginas, incluyendo la carátula ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas
3	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☒ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☒ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
Fecha de presentación de la demanda 22.01.2002	Fecha de terminación de este reporte 23.10.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar Patent-och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Facsimile No 08-667 72 88	Funcionario autorizado Per Renström/BS Teléfono No 08-782 25 00

I Bases del reporte

1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional *

- ☒ la solicitud internacional segun se presentó originalmente
☐ la descripción

Páginas _____ , según se presentaron originalmente
Páginas _____ , presentadas con la demanda

Páginas _____ , registradas con la carta _____
de

- ☐ las reivindicaciones

Páginas _____ , según se presentaron originalmente
Páginas _____ , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

Páginas _____ , presentadas con la demanda

Páginas _____ , presentadas con la carta _____
de

- ☐ los dibujos

Páginas _____ , según se presentaron originalmente

Páginas _____ , presentadas con la demanda

Páginas _____ , presentadas con la carta _____
de

- ☐ la secuencia que enumera parte de la especificación

Páginas _____ , según se presentaron originalmente

Páginas _____ , presentadas con la demanda

Páginas _____ , registradas con la carta _____
de

2 Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48 3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55 3)

3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia.

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

4 ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos _____
☐ los dibujos, páginas _____

5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo

14 a las que se hace referencia en este informe como "registradas originalmente" y se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Norma 70 16 y 70 17)

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este informe

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud internacional No PCT/SE01/01643
III No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	
1 Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con	
☐ toda la solicitud internacional ☒ las reivindicación Nos <u>17-19</u>	
Porque	
☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos <u>17-19</u> Se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar) Ver Regla PCT 67 1 (iv) Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, como también métodos de diagnóstico	
☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique)	
☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa	
☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos	
2 Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas	
☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar	
☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar	

27
24

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL		Solicitud internacional No PCT/SE01/01643	
V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación			
1 Afirmación			
Novedad (N)	Reivindicaciones	1-16	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-16	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-16	SI
	Reivindicaciones		NO
2 Citaciones y explicaciones (Regla 70 7)			
Documentos relevantes			
D1 WO 9905134 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 de Febrero 1999 (04 02 99)			
De D1 (página 98, líneas 16-23) la sal de clorhidrato que corresponde al compuesto de la invención es conocida, en una forma de sal no específica En D1 (página 14, líneas 19-20 y 28) la sal de bromhidrato, de la cual la invención de acuerdo con las reivindicaciones 1-16 constituye una forma específica, es también considerada			
El problema a ser resuelto por la presente invención se establece para obtener una solubilidad en agua satisfactoria, una estabilidad satisfactoria contra el calor, un carácter no higroscópico y una buena estabilidad contra la luz. En la descripción está un estudio comparativo de la estabilidad de la nueva forma de sal contra el calor y la luz, en forma sólida y en solución acuosa, comparado con la estabilidad de la base libre También se presenta una comparación de carácter higroscópico entre las nuevas formas de sal de monobromhidrato Ninguno de estos estudios confirma que la nueva forma de sal tenga alguna ventaja sobre la técnica anterior conocida más cercana, esto es la sal de clorhidrato en D1			
Sin embargo, dado que el solicitante ha mostrado en otro estudio comparativo que la solubilidad en agua de la nueva forma de sal bromhidrato denominada forma A es superior (casi dos veces) comparada con la de la sal monoclórhidrato químicamente similar, y que la nueva forma de sal es mucho menos higroscópica (20 veces) y que tiene un punto de fusión más alto (74 grados celcius) que la sal monoclórhidrato conocida, el nivel inventivo de la presente invención es confirmado satisfactoriamente			
Por consiguiente, la presente invención de acuerdo a las reivindicaciones 1-16 es novedosa, se considera que involucra un nivel inventivo y es industrialmente aplicable			

28
 25

VI Algunos documentos citados

1 Algunos documentos publicados (Regla 70 10)

Solicitud No Patente No	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)
WO 0043378 A1	27 07 2000	14 01 2000	22 01 1999

2 Revelaciones no escritas (Regla 70 9)

Clase de revelación no escrita	Fecha de la revelación no escrita (día/mes/año)	Fecha de la revelación escrita referente a la revelación no escrita (día/mes/año)

29
26

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud internacional No PCT/SE01/01643
VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional.	
Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción La expresión "Forma A" no es definida satisfactoriamente en las presentes reivindicaciones 1-3 y 5-19	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100120-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SE01/01643	International filing date (day/month/year) 17 07 2001	Priority date (day/month/year) 20 07 2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 295/04, C07D 413/12		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2 This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3 This report contains indications relating to the following items

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 01 2002	Date of completion of this report 23 10 2002
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Per Renström/BS Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)

L. Basis of the report

1 With regard to the elements of the international application-*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description
pages _____ as originally filed
pages _____ filed with the demand
pages _____ filed with the letter of _____
- ☐ the claims
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings
pages _____, as originally filed
pages _____ filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description
pages _____ as originally filed
pages _____ filed with the demand
pages _____ filed with the letter of _____

2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23 1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3 With regard to any nucleotide and/or amine acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig _____

5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application,

☒ claims Nos 17-19

because

☒ the said international application, or the said claims Nos 17-19
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)

See PCT Rule 67 1 (iv) Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1 Statement**

Novelty (N)	Claims	<u>1-16</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-16</u>	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-16</u>	YES
	Claims		NO

2 Citations and explanations (Rule 70 7)**Relevant documents**

D1 WO 9905134 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 February 1999 (04 02 99)

From D1 (page 98, lines 16-23) the hydrochloride salt corresponding to the compound of the invention is known, in an unspecified salt form. In D1 (page 14, lines 19-20 and 28) the hydrobromide salt, of which the invention according to claims 1-16 constitutes a specific form, is also considered.

The problem to be solved by the present invention is said to be to obtain a satisfying water solubility, a satisfying stability against heat, a non-hygroskopic character and a good stability against light. In the description is a comparative study of the stability of the new salt form against heat and light, in solid form and in water solution, compared to the stability of the free base. There is also presented a comparison of hygroscopic character between new salt forms of the monohydrobromide. None of these studies confirms that the new salt form has any advantages over the closest known prior art, i.e. the hydrochloride salt in D1.

However, since the applicant has shown in another comparative study that the water solubility of the new hydrobromide salt form called Form A is superior (almost twice) compared to that of the chemically similar monohydrochloride salt, and that the new salt form is much (20 times) less hygroscopic and has a much higher (74 degrees Celsius) melting point than the known monohydrochloride salt, the inventive step of the present invention is satisfactorily confirmed.

Thus, the present invention according to claims 1-16 is novel, is considered to involve an inventive step and is industrially applicable.

VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 0043378 A1	27 07 2000	14 01 2000	22 01 1999

2 Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

~~25~~
32

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made

The expression "Form A" is not satisfactorily defined in the present claims 1-3 and 5-19

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho confiado por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

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

FORMA NOVEDOSA DE LA (R) -N-[5-METIL-8-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL]-4-MORFOLINOBENZAMIDA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD

Esta invención se refiere a una forma novedosa de un antagonista del receptor $h5-HT_{1B}$ de la serotonina, especialmente una forma novedosa de una sal de (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida designada como el monohidrato de la (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, forma A. La invención también se refiere a procesos para la producción de dicha forma A, dicha forma tiene uso potencial luego de una apropiada formulación farmacéutica en tratamiento médico, preferiblemente en trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC), sobre la vejiga activa o vasoespasmo, o el control de crecimiento de tumores.

Forma Novedosa de la (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una forma novedosa de un antagonista del receptor $h5-HT_{1B}$ de la serotonina, esto es, una forma novedosa de una sal de la (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida designada como el monobromhidrato de la (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma A

La presente invención también se refiere a procesos para la producción de dicha Forma A, Forma la cual posee un uso potencial en tratamientos médicos luego de una apropiada formulación farmacéutica

Estado Anterior de la Técnica

La [5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, sus enantiómeros (R)- y (S) y el racemato así como también sus métodos de preparación, se revelan en la patente WO 99/05134

Antecedentes de la Invención

Es evidente que diversos desórdenes del sistema nervioso central tales como la depresión, la ansiedad, etc., involucran disturbios de los neurotransmisores noradrenalina (NA) y/o 5-hidroxitriptamina (5-HT), esta última conocida como serotonina. Se cree que las drogas que con mayor frecuencia se usan en el tratamiento de la depresión actúan mejorando la neurotransmisión de uno ó de ambos agonistas fisiológicos antes mencionados. Se sabe que el mejoramiento de la neurotransmisión de la 5-HT fundamentalmente afecta el estado de ánimo deprimido y la ansiedad, mientras que el mejoramiento de la neurotransmisión de la noradrenalina, afecta los síntomas de retardo que ocurren en pacientes deprimidos

Se cree que la actividad de la serotonina, ó 5-HT, está involucrada en varios tipos diferentes de desordenes psiquiatricos. Por ejemplo, se ha inferido que un incremento en la actividad de la 5-HT está asociado con la ansiedad, mientras que una disminucion en la liberacion de 5-HT esta asociada con la depresión. La serotonina ha sido ademas implicada en condiciones tan diversas como lo son los desórdenes en la alimentacion, desórdenes gastrointestinales, como también desordenes en la regulacion cardiovascular y del comportamiento sexual.

El compuesto *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (tanto sus enantiómeros como su racemato) exhibe una solubilidad en agua extremadamente baja y una rata de liberación lenta la cual es pH dependiente, v.g., la rata es diferente en el estómago y los intestinos. Desde el punto de vista de la formulacion farmaceutica, es muy difícil disolver la base de una manera suficientemente rápida y mantenerla disuelta en el jugo gastrico hasta que se absorba una suficiente cantidad de sustancia.

Resumen de la Invención

El objeto de la invención es proporcionar una forma novedosa de una sal de la *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, esto es, la Forma A del monobromhidrato de la *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, la cual constituye una modificacion cristalina específica del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida.

Otro objeto de la presente invencion es un proceso el cual reproduciblemente produce monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma A. Por otra parte, se ha revelado que el monobromhidrato de la *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-

morfolinobenzamida puede cristalizar en otras formas cristalinas, por ejemplo, en la Forma B

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 una forma cristalina modificada del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma A la cual presenta varias propiedades ventajosas

- presenta una satisfactoria solubilidad en agua,
- presenta una satisfactoria estabilidad térmica,
- no es higroscópica,
- presenta una excelente estabilidad frente a la exposición a la luz

Puede predecirse que tales propiedades conduzcan a una satisfactoria estabilidad química y a una prolongada vida de almacenamiento tanto para la sustancia pura como para las formas de dosificación farmacéuticas que contengan el monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma A. Consecuentemente, los empaques podrán ser menos exigentes, en particular respecto de la permeabilidad frente al agua y el paso de la luz. Los empaques pueden por lo tanto fabricarse de materiales menos complicados y ambientalmente más amigables, por ejemplo, pueden fabricarse empaques tipo blister hechos en materiales translúcidos con lo cual las tabletas pueden ser visibles y el empaque total será más pequeño que en el caso de los blisters de aluminio.

Características de la Forma A del monobromhidrato de la (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida

La forma novedosa de una sal de la *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida de la invención, v.g., la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-

il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, puede distinguirse de las otras formas por métodos tales como la Difractometría de rayos X en pulverizado (XRPD, sigla en Inglés de Powdered rays X diffractometry)

Descripción Detallada de la Invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona por lo tanto la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, preferiblemente, la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida cristalográficamente sustancialmente pura. Una forma cristalográficamente pura es una modificación cristalina que, en el grado en que lo permita el juzgamiento por mediciones de XRPD, no contiene picos de otras modificaciones cristalinas. El término "Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida cristalográficamente sustancialmente pura" deberá por lo tanto entenderse como la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida que contiene apenas pequeñas cantidades de cualquier otra forma cristalina del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, preferiblemente no más de 10% y mejor aun no más del 3%, de cualquier otra forma cristalina del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida. El término "forma" en este contexto, es equivalente al término "modificación cristalina".

La Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida puede caracterizarse gracias al patrón de difracción de rayos X en pulverizado, presentado a continuación

42
39

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 = muy fuerte
s = fuerte
m = mediana
w = debil
vw = muy débil

Preparacion 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

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a 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

Dicha Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida

puede prepararse bajo condiciones controladas a partir de una mezcla de uno o mas solventes orgánicos. Se prefiere usar una mezcla de solventes orgánicos que sea miscible en agua. La proporción optima de los solventes orgánicos en la mezcla para obtener la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida depende fuertemente de las características de los solventes organicos escogidos y de las condiciones del proceso v.g., la temperatura, la presión y la solubilidad del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida en cada uno de los solventes, así como también en la mezcla de solventes, y depende tambien de su contenido de agua.

Específicamente, la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida puede prepararse mediante

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

(ii) cristalización de la reacción de la (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-

11)-1,2,3,4-tetrahydro-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-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida con una sal acida buferizante de ácido bromhídrico en un solvente o solventes organicos que opcionalmente contengan una cantidad muy baja de agua, o por

(iii) cristalización a partir de una solución de monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida en un solvente o mezcla de solventes organicos y agua mediante lo cual se forman espontaneamente cristales de la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, o en el caso de que los cristales no se formen espontaneamente. 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 formaran los cristales de la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida

El método (i) corresponde a una transformacion de polimorfos en una mezcla pastosa. Cualquier forma diferente a la A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, v g , un material amorfo ó por ejemplo la Forma B del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, es objeto inicialmente de una disolución parcial en un solvente ó solventes orgánicos que opcionalmente contengan una pequeña cantidad de agua, a lo cual sigue la agitación hasta que se forme la Forma A deseada. El proceso comprende una transformacion en la mezcla pastosa sin que ocurra una disolución completa del material de partida. Tal transformacion puede ocurrir, tal como es conocido en este campo de la técnica, cuando exista una forma con una estabilidad termodinámica más alta que la encontrada a las condiciones prevalentes. La fuerza impulsora del proceso es la forma normalmente de menor solubilidad de la forma más estable.

El metodo (ii) por su parte, es una cristalización de la reacción en un solvente o solventes orgánicos los cuales opcionalmente contienen una pequeña cantidad de agua, con una sal ácida buferizante de ácido bromhídrico, preferiblemente una sal amina del ácido bromhídrico con un pK_A de 3 – 7,5, y con mayor preferencia bromhidrato de imidazol. El material de partida es, v.g., la *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida ó una sal diferente al monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida. La composición de la mezcla resultante despues de la adición del reactante deberá ser tal que contenga la proporción de solvente o de solventes organicos –los cuales opcionalmente contienen una pequeña cantidad de agua- requerida para la formacion 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. La cristalización podrá comenzar espontáneamente, aunque resulta preferible agregar semillas de monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma A.

El método (iii) es una cristalización a partir de una solución del 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. La solución de partida de monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida puede formarse ya sea por disolución del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida ya aislado, o puede formarse en una etapa previa al proceso en donde 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. La solución puede volverse supersaturada con respecto 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 debido a la solubilidad más baja de esta forma y la cristalización de la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-

46
43

metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida puede por lo tanto ocurrir de manera espontánea. Sin embargo, si la solución original se encuentra sub-saturada con respecto a la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida la cristalización puede inducirse disminuyendo la solubilidad de la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida en el sistema v.g., por enfriamiento de la mezcla, por evaporación de parte del solvente o solventes o mediante el mezclado con, v.g., adición, de algún solvente de precipitación. El contenido de agua en la mezcla final es crucial, y el ajuste de la proporción requerida de solvente/agua puede efectuarse en cualquier momento durante el proceso, v.g., antes o durante el mezclado con un solvente de precipitación.

Cuando el material de partida para la cristalización del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida corresponde a un monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida ya aislado (por ejemplo, un material amorfo o la Forma B) el proceso a seguir puede describirse con más detalle como sigue:

Se disuelve el monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida en uno o más solventes orgánicos, preferiblemente solventes orgánicos polares, con mayor preferencia etanol. Con el fin de disolver el material de partida completamente puede ser útil calentar los solventes o agregar una pequeña cantidad de agua al sistema solvente. La cantidad preferida de solvente es de 2 - 20 mL/g de monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, con mayor preferencia 3 - 15 mL/g. Resulta preferible agitar la mezcla total, v.g., que sea agitada durante la disolución. El agua puede agregarse antes o durante el mezclado con un solvente de precipitación. Se prefiere agregar toda el agua requerida antes del mezclado con el solvente de precipitación, en donde la

44

proporción entre el agua y el solvente orgánico antes de la adición del solvente de precipitación en el sistema solvente resultantes puede situarse entre 1 l 000 y 1 l 2, preferiblemente de 1 l 000 a 1 l 20, dependiendo de los solventes orgánicos usados

La cristalización 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 puede lograrse mediante el mezclado con un solvente de precipitación específico a una temperatura hasta la del punto de ebullición de la mezcla de solventes específica. Se prefiere que la temperatura de la mezcla durante el mezclado con el solvente de precipitación se encuentre entre 0 y 80°C, con mayor preferencia entre 20°C y 75°C, y en cuanto al solvente de precipitación, preferiblemente éste debe encontrarse a temperatura ambiente antes del mezclado. Se prefiere agregar el solvente de precipitación sobre la solución de monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida. El solvente de precipitación puede agregarse continuamente o discontinuamente preferiblemente continuamente en el transcurso de un periodo de hasta 12 horas. Como solvente de precipitación puede usarse un solvente orgánico, preferiblemente un solvente no polar, v.g., acetona, etil metilcetona, isobutil metilcetona, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, con mayor preferencia, acetato de etilo. La cantidad de solvente de precipitación deberá ser tal que la concentración de monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida presente en la mezcla resultante sea mayor que la solubilidad. La proporción preferida de solvente de precipitación versus la solución de monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida deberá encontrarse en el rango situado entre 1 l y 10 l en volumen. El contenido de agua en la mezcla final deberá preferiblemente ser inferior al 5% en volumen, de otra forma el rendimiento podría ser inaceptablemente bajo o podría no formarse la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida deseada.

45-48

La cristalización puede comenzar espontáneamente aunque frecuentemente se ha encontrado que resulta aconsejable agregar semillas de la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida después de la primera adición de solvente de precipitación, a fin de inducir la cristalización y obtener una más alta rata de cristalización y por lo tanto un tiempo de proceso más corto. El mezclado, v g , agitación, se efectúa preferiblemente tanto durante el mezclado del solvente de precipitación y la solución del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, y durante el proceso de cristalización. La cristalización deberá continuar por cierto periodo a fin de garantizar que la cristalización sea tan completa como sea posible, v g , 1 - 30 horas, preferiblemente 5 - 12 horas.

Los cristales de la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida pueden separarse de la solución, v g , por filtración ó centrifugación, a lo cual seguirá un lavado con un líquido de lavado, preferiblemente una mezcla de solventes en la cual el monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma A exhiba una muy baja solubilidad, con mayor preferencia el solvente de precipitación. La proporción preferida entre el líquido de lavado versus la cantidad de producto va desde 1:1 a 10:1 en peso. Resulta preferible enfriar la mezcla pastosa a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente antes de efectuar la separación de los cristales. Los cristales de la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida separados deberán luego secarse hasta peso constante, v g , a una temperatura entre 30°C y 60°C, preferiblemente a presión reducida, durante v g , 10 - 120 horas. El producto obtenido del proceso de precipitación puede comprender cristales en forma de barras, agujas o cristales aglomerados ó una mezcla de barras, agujas y en aglomerados de la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida.

49
46

Los anteriores métodos revelados para la preparación del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma A son reproducibles y dan lugar a una sustancia sustancialmente pura y cristalina. El proceso de cristalización de la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida satisface los criterios y especificaciones farmacéuticas y pueden reducir la variabilidad lote/lote de la droga en cuanto, v.g., cristalinidad. Las condiciones de filtración y secado son favorables para la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida.

En un aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto obtenible mediante un proceso como el antes descrito ó, en un sentido más amplio, el monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma A comprende tal compuesto.

Uso terapéutico de la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona el uso de la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida en terapia a manera de un antagonista ó agonista parcial del receptor 5-HT_{1B} , para el tratamiento o prevención de desórdenes del sistema nervioso central (SNC), v.g., para el tratamiento o prevención de aquellos desórdenes y disturbios fisiológicos mediados por la 5-hidroxitriptamina. Puede, por ejemplo usarse en desórdenes del estado de ánimo, especialmente en episodios de depresión importantes, distimia, desorden afectivo estacional, fases depresivas del desorden bipolar, desórdenes de ansiedad tales como el desorden obsesivo

50
47

compulsivo, desorden pánico con ó sin agorafobia, fobia social, fobia específica, desorden de ansiedad generalizado, desorden por estrés post-traumático, desórdenes de control de los impulsos, v g , tricotelomania, desórdenes de la personalidad, desórdenes del sueño, desórdenes en la alimentación, e g. obesidad, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual incluyendo desorden disfórico premenstrual, disturbios sexuales, desórdenes del tipo de abuso y/o dependencia de drogas, v g , alcoholismo, tabaquismo, autismo, desorden de déficit de atención, desorden de hiperactividad, migraña, desórdenes de la memoria, v g , deterioro de la memoria asociado con la edad, demencia presenil y senil como por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, agresión patológica, esquizofrenia, desórdenes endocrinos, v g , hiperprolactinemia, accidentes cerebrovasculares, diskinesia, enfermedad de Parkinson, desórdenes de la termorregulación, dolor, hipertensión, desórdenes urinarios tales como vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, inestabilidad del detrusor, vejiga neurogénica, hiperreflexia del detrusor, enuresis nocturna, v g , mojado de la cama, en niños, aumento de la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia subita, incontinencia por estrés, incontinencia mixta, vejiga inestable secundaria a prostatitis o a cistitis intersticial, vasoespasmo, y para control del crecimiento de tumores, v g , carcinoma pulmonar

Formulaciones Farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida a manera de ingrediente activo opcionalmente en combinación con diluentes, excipientes ó vehiculos portadores inertes

La Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida puede ir formulada para su administración en una forma conveniente y la invención tambien abarca las composiciones farmacéuticas que comprendan tal forma cristalina

en particular de uso en medicina humana. Se prefiere la administración oral, si bien otros tipos de administración tales como la rectal o parenteral, como también la dérmica, nasal, traqueal, bronquial, o vía inhalación son de interés.

Entre los ejemplos de formulaciones se mencionan las tabletas, capsulas, pellets, granulados, suspensiones, soluciones y supositorios, formulaciones las cuales pueden exhibir propiedades de liberación inmediata o modificada. Las composiciones farmacéuticas se preparan usando técnicas de por sí bien conocidas. Preferiblemente, la dosis diaria del ingrediente activo varía entre 1 mg y 400 mg, y puede administrarse de 1 a 4 veces al día.

EJEMPLOS DE LA INVENCION

Ejemplo 1

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, a partir de la (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida mediante cristalización de la reacción.

A una mezcla pastosa de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida en etanol (493 g, 1,1 mol, 2,5 L), se agrega una mezcla en etanol (2,5 L) a 65 °C de imidazol (82 g, 1,2 mol) y HBr en ácido acético (33 % en peso, 124 g, 1,5 mol). Después de que se disuelva todo el material adicionado, se filtra la solución clara y luego se calienta a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfría a 65 °C y se siembra con cristales de monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida.

Forma A A partir de 65 °C se inicia un perfil de enfriamiento a una tasa (velocidad) de enfriamiento de 7-8 °C/h hasta que la temperatura llegue a -10 °C. Luego, la mezcla pastosa se agita durante 8 hrs a -10 °C antes de que los cristales sean filtrados y lavados con etanol frío. Se seca bajo vacío.

(50 °C) para producir así 533 g (92 %) 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,

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 6,92-7,08 (m, 1 H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 3,61-4,07 (m, 5 H), 2,42-3,61 (m, 16 H), 2,84 (s, 3 H), 2,00-2,20 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 1,63-1,88 (m, 1 H) Para caracterización adicional, véase más adelante

Ejemplo 2

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, mediante transformación dentro de una mezcla pastosa:

El monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida crudo (10,9 kg, 20,6 moles) se agita en isopropanol (IPA, 80 L) a 60 °C durante 19 hrs y luego se enfría a temperatura ambiente antes de la filtración. Se seca bajo vacío a 50 °C para producir así 10,8 kg (99 % de rendimiento) 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

Ejemplo 3

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, mediante recristalización a partir del monobromhidrato *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, crudo

Al monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida crudo (98 g, 0,22 moles) se agrega etanol (0,57 L) y agua (28,5 mL) a temperatura ambiente y se obtiene una mezcla pastosa. Luego, la mezcla pastosa se calienta a 80 °C temperatura a la cual todos los sólidos se disuelven. La solución es luego

enfriada a 70 °C antes de agregar lentamente a la solución acetato de etilo (0,25 L) Se siembran cristales de monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma A, a lo cual sigue la adición de acetato de etilo (1,15 L) y la solución es enfria a -10 °C en el transcurso de 6 h La mezcla pastosa se agita a -10 °C durante 5 h antes de filtrar los cristales y secarlos bajo vacío a 50 °C para producir así 88 g de monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, puro, Forma A

EJEMPLO DE UN METODO PARA GENERAR OTRA MODIFICACION DE LA FORMA CRISTALINA MODIFICADA DEL MONOBROMHIDRATO DE (*R*)-*N*-[5-METIL-8-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL]-4-MORFOLINO BENZAMIDA

Preparación de la Forma B del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida a partir del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida crudo

Al monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, crudo (0,8 g, 1,5 mmol), se agrega etanol (18 mL) y se disuelve todo a 70 °C Luego, la solución se enfría a 5 °C y se agita a 5 °C durante 2,5 h Los cristales se filtran y se secan a 40 °C bajo vacío Esto produce 0,7 g de monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, Forma B

CARACTERIZACION DE LAS FORMAS A Y B DEL MONOBROMHIDRATO DE (*R*)-*N*-[5-METIL-8-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL]-4-MORFOLINO BENZAMIDA

Difracción de Rayos X en Pulverizado (XRPD)

54
51

El análisis de difracción de rayos x se realizó siguiendo los métodos estandar, referencia de los cuales se pueden encontrar en v g, Kitaigorodsky, A I (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York, Bunn C W (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London, ó en Klug, H P & Alexander, L E (1974), rayos X Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York

En las Figuras 1 y 2 aparecen los patrones de difracción de rayos X en pulverizado (XRPD) para las Formas A y B del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, obtenidos según la geometría de Bragg-Brentano

Los valores d y las intensidades relativas se muestran en la Tabla 1. Ambas formas son altamente cristalinas tal como se determinó con base en los difractogramas XRPD

Tabla 1.

Valores d de la difracción de rayos X en pulverizado e intensidades relativas, calculados luego de su obtención usando rendijas predeterminadas, para las Formas A y B del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida. Las intensidades relativas se definen como muy fuertes (vs) intensidad relativa superior al 50 %, fuertes (s) intensidades relativas entre 25 -50 %, medianas (m), entre 10-25 %, débiles (w) entre 5 - 10 % y muy débiles (vw) hasta 5%

Forma A		Forma B	
Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa
11,7	vs	14,7	vw
10,9	s	8,9	vs
8,0	w	7,9	vw
7,4	m	7,3	m
7,1	w	6,6	m

55
52

6,3	w	6,2	vs
6,2	s	5,9	w
5,9	s	5,8	s
5,8	vw	5,6	vs
5,6	m	4,97	m
5,5	vw	4,87	s
5,4	m	4,68	w
5,3	vs	4,64	w
5,1	vw	4,44	s
5,1	m	4,41	s
4,95	vs	4,37	m
4,82	s	4,33	m
4,71	w	4,24	w
4,60	s	4,19	m
4,56	vs	4,09	m
4,45	vs	3,96	vs
4,28	vw	3,89	w
4,24	vw	3,82	s
4,16	vw	3,77	s
4,10	s	3,65	w
3,99	w	3,56	s
3,96	m	3,50	w
3,92	vs	3,48	m
3,89	m	3,43	w
3,83	m	3,38	m
3,80	s	3,32	w
3,71	m	3,26	w
3,67	m	3,22	m
3,65	m	3,12	w
3,61	vw	3,09	w
3,57	vw	3,04	w
3,54	w	3,02	vw
3,50	m	2,97	w
3,45	s	2,93	w
3,39	m	2,86	w
3,31	s	2,77	vw

8
53

3,21	m	2,65	vw
3,17	m	2,55	vw
3,11	m	2,49	vw
3,09	w	2,41	vw
3,03	w	2,37	vw
2,97	w	2,34	w
2,90	m	2,31	vw
2,87	w		
2,82	vw		
2,79	vw		
2,74	w		
2,71	w		
2,66	w		
2,64	vw		
2,61	vw		
2,58	vw		
2,53	vw		
2,48	vw		
2,41	vw		
2,39	vw		
2,38	vw		
2,36	vw		
2,34	vw		
2,28	vw		
2,27	vw		

vs = muy fuerte
s = fuerte
m = mediana
w = débil
vw = muy débil

Los datos de la XRPD para la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida pueden ajustarse a los de una celda unitaria primitiva ortorrombica con las siguientes dimensiones de celda

a = 21,88 Å
b = 23,37 Å
c = 10,13 Å

57
54

El grupo espacial, segun se determina con base en las ausencias sistematicas es $P2_12_12_1$

El volumen de la celda unitaria es de $5180 \text{ \AA}^3$

Los datos de la XRPD para la Forma B del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida pueden ajustarse a los de una celda unitaria primitiva ortorr6mbica que tenga las siguientes dimensiones de celda

$$a = 9,89 \text{ \AA}$$

$$b = 29,23 \text{ \AA}$$

$$c = 9,40 \text{ \AA}$$

El volumen de la celda unitaria es de $2720 \text{ \AA}^3$

Se encontro que la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida corresponde a un anhidrato, segun analisis termogravimetrico (TGA) Por otra parte, dicha forma no sorbe cantidades sustanciales de agua, segun se determino por la sorci6n din6mica de vapor (DVS, sigla en Ingles de Dynamic Vapour Sorption), 0,8% a una HR (humedad relativa) del 80% y 25°C

En cuanto a la Forma B del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, se encontro que corresponde a un monohidrato, segun se determino usando una combinacion de analisis TGA y DVS La titulaci6n de Karl Fischer verifica la presencia de agua Aunque la forma B puede desorber agua cuando se seca, esto conduce a otra modificaci6n cristalina, y facilmente resorbe agua de nuevo para dar lugar a la Forma B

ESTABILIDAD

Se estudio la estabilidad de la [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-

58
55

tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (=“Base” en las Tablas presentadas mas adelante) y 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 (= “Forma A” en las Tablas presentadas más adelante), a manera de una sustancia medicamentosa en si y en soluciones a diferentes niveles de pH después de la exposición a la luz diurna y a elevadas temperaturas

RESUMEN DE RESULTADOS

Los resultados de las pruebas de estabilidad de la sustancia medicamentosa se presentan en la Tabla 2 Las sustancias tal como se obtienen son muy estables, tanto en presencia de la luz de día y a 90°C No existen diferencias significativas entre la pureza medida por HPLC de la [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (=Base) y la 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 (=Forma A) a las condiciones de prueba

Se prepararon tres soluciones a partir de cada lote de sustancia medicamentosa Una solución en agua pura, una en HCl 0,1 mM (pH 4,1) y otra en HCl 0,1 M (pH 1,1) El contenido de [5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (=Base) se determinó por HPLC, y todos los resultados se calcularon en función de la base Los resultados se presentan en las Tablas 3-5

La estabilidad a pH 1,1 y pH 4,1 es excelente y similar tanto para la [5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (=Base) como para la Forma A del monobromhidrato de (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (=Forma A), excepto a 60°C en donde la Base es menos estable que la Forma A (cambios más pronunciados a pH 4,1 que a pH 1,1)

En las soluciones en agua pura (sin ajuste del pH), la Base es menos estable que la Forma A a temperatura ambiente. La condición de los 60 °C es el único caso en donde la sal es menos estable que la Base.

La conclusión es que desde el punto de vista de la estabilidad química, la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (=Forma A) es más estable o presenta una estabilidad similar a la de la [5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (=Base) en todas las soluciones sometidas a prueba (excepto en el caso de la solución en agua a 60°C). La estabilidad respecto a la temperatura y la luz diurna, demostró ser igual tanto para la [5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (=Base) como para la Forma A del monobromhidrato de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (=Forma A).

Tabla 2. Estabilidad de la droga según medición de pureza por HPLC (100% sustancias relacionadas). RT = Temperatura ambiente.

Tiempo	Base Luz diurna, RT	Forma A Luz diurna, RT	Base 90 °C	Forma A 90 °C
Inicio	100 %	99,7 %	100 %	99,7 %
2 días	n a	n a	99,9 %	99,6 %
8 días	99,9 %	99,6 %	99,9 %	99,6 %
14 días	99,9 %	99,5 %	99,9 %	99,5 %
21 días	99,9 %	99,5 %	99,9 %	99,6 %
30 días	99,9 %	99,5 %	99,9 %	99,4 %

66
57

Tabla 3. Ensayo de estabilidad de las soluciones en agua. Todos los valores corresponden a mg de base/mL.

Tiempo	Base Luz diurna, RT	Forma A Luz diurna, RT	Base Oscuridad RT	Forma A Oscuridad RT	Base 60 °C	Forma A 60 °C	Base 5 °C	Forma A 5 °C
Inicio	0 00698 (100 %)	0,0248 (100 %)	0 00698 (100 %)	0,0248 (100 %)	0,00698 (100 %)	0,0248 (100 %)	0,00698 (100 %)	0 0248 (100 %)
2 días	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	105 %	84 %	n.a.	n.a.
8 días	95 %	100 %	94 %	99 %	104 %	81 %	101 %	101 %
14 días	94 %	101 %	94 %	99 %	106 %	76 %	101 %	100 %
23 días	91 %	100 %	95 %	97 %	102 %	82 %	102 %	99 %

Tabla 4. Solución en HCl 0,1 mM, pH 4,1 Todos los valores se expresan en mg de base/mL

Tiempo	Base Luz diurna RT	Forma A Luz diurna RT	Base Oscuridad RT	Forma A Oscuridad RT	Base 60 °C	Forma A 60 °C	Base 5 °C	Forma A 5 °C
Inicio	0,0443 (100 %)	0,0490 (100 %)	0,0443 (100 %)	0,0490 (100 %)	0,0443 (100 %)	0,0490 (100 %)	0,0443 (100 %)	0 0490 (100 %)
2 días	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	96 %	97 %	n.a.	n.a.
8 días	n.a.	n.a.	99 %	99 %	93 %	93 %	100 %	100 %
14 días	98 %	99 %	98 %	99 %	67 %	90 %	99 %	100 %
23 días	98 %	97 %	97 %	98 %	57 %	81 %	99 %	100 %

Tabla 5. Solución en HCl 0,1 M, pH 1,1 Todos los valores se encuentran en mg de base/mL

Tiempo	Base Luz diurna RT	Forma A Luz diurna RT	Base Oscuridad RT	Forma A Oscuridad RT	Base 60 °C	Forma A 60 °C	Base 5 °C	Forma A 5 °C
Inicio	0,479 (100 %)	0,504 (100 %)	0,479 (100 %)	0,504 (100 %)	0,479 (100 %)	0,504 (100 %)	0,479 (100 %)	0,504 (100 %)
2 días	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	98 %	100 %	n.a.	n.a.
8 días	n.a.	n.a.	100 %	101 %	96 %	97 %	99 %	100 %
14 días	100 %	100 %	100 %	99 %	91 %	95 %	100 %	100 %
23 días	98 %	98 %	98 %	98 %	83 %	88 %	97 %	98 %

67
58**Solubilidad en agua**

Se determino que la solubilidad en agua 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 es de 6,4 mg/mL calculada en función de la base libre, segun analisis HPLC, valor el cual es satisfactorio para los propositos de las formulaciones farmacéuticas. Bajo las mismas condiciones, la solubilidad de la *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida es de 0,034 mg/mL.

Conclusiones

La caracterización usando técnicas del estado sólido revela que 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 cristalina, no higroscópica y presenta una solubilidad satisfactoria en agua. Se estudio la estabilidad química de la droga tal como se obtiene y en soluciones a diferentes niveles de pH despues de la exposición a la luz diurna y a elevadas temperaturas. Con base en estos experimentos, puede concluirse que la Forma A del monobromhidrato de *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida posee por lo menos una estabilidad similar a la de la *(R)*-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, con la excepción de las soluciones en agua a 60 °C.

62
59**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 = débil, vw = muy débil

5 Un proceso para la preparacion 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 Reivindicacion 1, caracterizado por

(i) disolucion 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, o 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) evaporacion 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

- 65
62
- 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-tetrahydro-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-tetrahydro-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-tetrahydro-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-tetrahydro-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 desórdenes mediados por la 5-hidroxitriptamina

- 12 Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 11 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
- 13 Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 12 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, déficit de atención, desorden de hiperactividad, migraña, desórdenes de la memoria, agresión patológica, esquizofrenia, desordenes endocrinos, ataques cerebrales, diskinesia, enfermedad de Parkinson, desórdenes termorregulatorios, dolor ó hipertensión
- 14 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, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de desórdenes mediados por la 5-hidroxitriptamina
- 15 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, para 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 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 14 para la

manufactura de un medicamento para el tratamiento de desordenes del estado de ánimo, 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, agresión patológica, esquizofrenia, desórdenes endocrinos, ataques cerebrales, diskinesia, enfermedad de Parkinson, desórdenes termorregulatorios, dolor ó hipertension

FIGURA 1

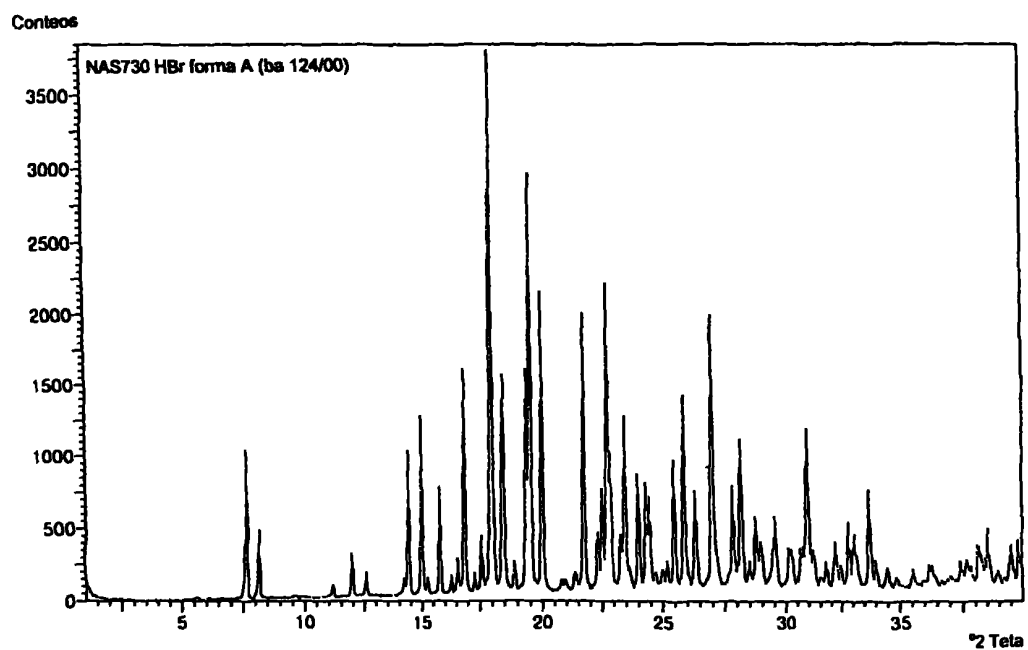
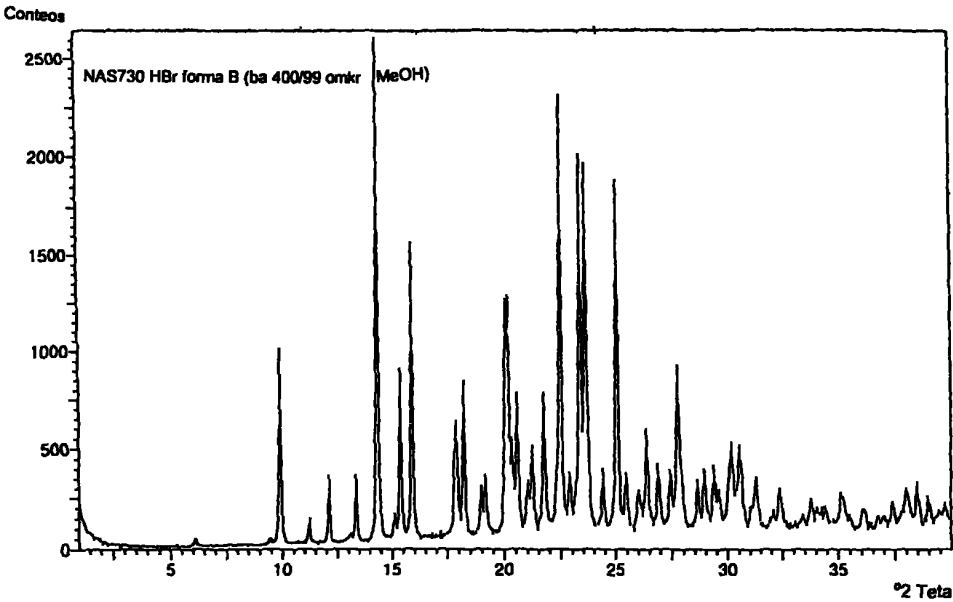


FIGURA 2



Casilla No VIII(iv) DECLARACIÓN DE INVENTOR (sólo para efectos de la designación de los Estados Unidos de América)

La declaración debe cumplir el siguiente escrito estandarizado establecido en la Sección 214 ver Notas de las Casillas Nos VIII VIII (i) a (v) (en general) y las Notas específicas de la Casilla No VIII (iv) Si esta Casilla no se usa, esta hoja no deberá incluirse en la solicitud

Declaración de inventor (Reglas 4 17(iv) y 51bis.1(a)(iv))

para efectos de la designación de los Estados Unidos de América

Declaro por el presente que me considero el inventor original, primero y único (si abajo solo se indica un inventor) o conjunto (si abajo se indica más de un inventor) de la materia objeto que se reivindica y respecto de la cual se pretende obtener una patente

Esta declaración se emite en relación con la solicitud internacional respecto de la cual forma parte (si se presenta una declaración con la solicitud)

Esta declaración se emite en relación con la solicitud internacional NO PCT/SE01/01643 (si se suministra declaración en aplicación de la Regla 26(ter))

Declaro por el presente que mi residencia, dirección de correspondencia y ciudadanía están indicadas al lado de mi nombre

Declaro por el presente que he revisado y entiendo el contenido de la solicitud internacional antes mencionada, incluyendo las reivindicaciones de dicha aplicación He identificado en la petición de dicha solicitud, de conformidad con la Regla PCT 4 10, cualquier reivindicación sobre prioridad extranjera, y abajo he identificado, bajo el título "Solicitudes

Anteriores", por número de solicitud, país o Miembro de la Organización Mundial de Comercio, la fecha, mes y año de presentación, cualquier solicitud de patente o certificado de inventor presentado en un país distinto a los Estados Unidos de América, incluyendo cualquier solicitud internacional de PCT que designe al menos un país distinto a los Estados Unidos de América que tenga fecha de presentación anterior a la solicitud donde se reivindica prioridad extranjera

Solicitudes anteriores 0002729-2 SE Julio 20 de 2000

Por el presente reconozco mi deber de divulgar información que sea por mí conocida como material para la patentabilidad de la manera descrita por 37 C F R. § 1 56, incluyendo las solicitudes de continuación en parte, información material que se haya encontrado disponible entre la fecha de presentación de la solicitud anterior y la fecha de presentación internacional PCT de la solicitud de continuación en parte

Por el presente declaro que todas las afirmaciones realizadas en este documento que son de mi conocimiento son verdaderas y que todas las afirmaciones realizadas con base en información y credibilidad se consideran ciertas, y adicionalmente, éstas afirmaciones fueron realizadas con el conocimiento de que las declaraciones falsas intencionales y las realizadas de manera similar son castigadas mediante multa o prisión, o ambas, bajo la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que tales declaraciones falsas intencionales pueden poner en peligro la validez de la solicitud o de cualquier patente expedida con fundamento en ésta.

Nombre BERGSTRÖM, Per-Olov

Residencia Johanneshov, Suecia

72
69

3

Dirección de Correspondencia AstraZeneca R&D Södertälje
S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad Sueca

Firma del Inventor (Firma)	Fecha 2001-08-29
<i>(si no esta contenido en la solicitud, o si la declaracion esta corregida o añadida bajo la Regla 26ter despues de la presentación de la solicitud internacional La firma debera ser la del inventor no la del apoderado)</i>	<i>(de la firma que no este contenida en la solicitud, o de la declaracion que esta corregida o añadida bajo la Regla 26ter después de la presentacion de la solicitud internacional)</i>

Nombre HEDBERG, Martin

Residencia Södertälje, Suecia

Dirección de Correspondencia AstraZeneca R&D Södertälje
S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad Sueca

Firma del Inventor (Firma)	Fecha 2001-08-29
<i>(si no esta contenido en la solicitud o si la declaracion esta corregida o añadida bajo la Regla 26ter despues de la presentación de la solicitud internacional La firma deberá ser la del inventor no la del apoderado)</i>	<i>(de la firma que no este contenida en la solicitud o de la declaracion que esta corregida o añadida bajo la Regla 26ter después de la presentacion de la solicitud internacional)</i>

X Esta declaracion continua en la siguiente pagina "Continuacion de Casilla No VIII (iv)

Formato PCT/RO/101 (hoja de declaración (iv))(Marzo de 2001) Ver Notas de formato de solicitud

Continuación de Casilla No VIII (i) a (v) DECLARACIÓN

Si el espacio es insuficiente en cualquiera de las Casillas Nos VIII(iv) a (v) para el suministro de toda la informacion, incluso en caso de que se deban nombrar mas de dos inventores en la Casilla No VIII (iv), en tal situacion, escribir Continuacion de la Casilla No VIII ' (indicar el numero del asunto de la Casilla) y suministrar la informacion de la misma forma como se exigiria para efectos de la Casilla en la cual no fue suficiente el espacio Si se requiere espacio adicional respecto de dos o mas declaraciones, se debera utilizar una casilla de continuacion separada para cada una de dichas declaraciones Si no se utiliza esta Casilla, no se debera incluir esta hoja en la solicitud

Continuación de Casilla No VIII (iv)**Nombre** LINDSTRÖM, Mona**Residencia** Södertälje, Suecia**Dirección de Correspondencia** AstraZeneca R&D Södertälje

S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad Sueca**Firma del Inventor (Firma)****Fecha** 2001-09-13**Nombre** STAHLÉ, Erica**Residencia** Södertälje, Suecia**Dirección de Correspondencia** AstraZeneca R&D Södertälje

S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad Sueca

Firma del Inventor (Firma)

Fecha 2001-08-29

Formato PCT/RO/101 (hoja de declaración (iv))(Marzo de 2001)

Ver Notas de formato de solicitud

**Casilla No VIII (ii) DECLARACIÓN DERECHO PARA SOLICITAR Y OBTENER
LA CONCESIÓN DE UNA PATENTE**

Declaración sobre el derecho del solicitante, desde la fecha de presentación internacional, para solicitar y obtener la concesión de una patente (Reglas 4 17(ii) y 51bis 1(a)(ii)), en caso de que no sea apropiada la declaración bajo la Regla 4 17(iv)

En relación con esta solicitud internacional PCT/SE01/01643,

AstraZeneca AB tiene derecho a solicitar y obtener la concesión de una patente en virtud de lo siguiente

(ii) AstraZeneca AB tiene derecho como empleador de los inventores BERGSTRÖM, Per-Olov, HEDBERG, Martín, LINDSTRÖM, Mona y STAHL, Enca

Esta declaración se realiza para efectos de todas las designaciones, salvo la designación de los Estados Unidos de América.

Formato PCT/RO/101 (hoja de declaración (iv))(Marzo de 2001)

Ver Notas de formato de solicitud

Box No. VIII (iv) **DECLARATION OF INVENTORSHIP** (only for the purposes of the designation of the United States of America)

The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214, see Notes to Boxes Nos VIII, VIII (i) to (iv) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America**

I hereby declare that I believe I am the original first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No PCT/ SE01/01843 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter)

I hereby declare that my residence mailing address, and citizenship are as stated next to my name

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below under the heading 'Prior Applications,' by application number, country or Member of the World Trade Organization day, month and year of filing any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications 0002728-2 SE, 20 July 2000

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name **BERGSTRÖM, Per-Olov**

Residence **Johanneshov Sweden**
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address **AstraZeneca R&D Södertälje**
S-151 85 Södertälje Sweden

Citizenship **Swedish**

Inventor's Signature *Per-Olov Bergström*
(if not contained in the request or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Date **2001-08-29**
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name **HEDBERG Martin**

Residence **Södertälje Sweden**
(city and either US state if applicable, or country)

Mailing Address **AstraZeneca R&D Södertälje**
S-151 85 Södertälje, Sweden

Citizenship **Swedish**

Inventor's Signature *Martin Hedberg*
(if not contained in the request or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application The signature must be that of the inventor not that of the agent)

Date **2001-08-29**
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)"

Continuation of Box No VIII (i) to (v) DECLARATION

If the space is insufficient in any of Boxes Nos VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv) in such case, write "Continuation of Box No. VIII" (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Continuation of Box No VIII (iv) {

Name LINDSTRÖM, Mona

Residence Södertälje, Sweden

Mailing Address AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Sweden

Citizenship Swedish

Inventor's signature



Date

010913

Name STÄHLE, Erica

Residence Södertälje Sweden

Mailing Address AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Sweden

Citizenship Swedish

Inventor's signature



Date

2001-08-29

Sheet No

Box No VIII (u) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212 see Notes to Boxes Nos. VIII VIII (y to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (u). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4 17(ii) and 51bis 1(a)(ii)) in a case where the declaration under Rule 4 17(iv) is not appropriate

in relation to this international application, PCT/SE01/01643,

AstraZeneca AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following

(ii) AstraZeneca AB is entitled as employer of the inventors, BERGSTRÖM, Per-Olov, HEDBERG, Martin, LINDSTRÖM, Mona and STÄHLE, Enca

This declaration is made for the purposes of all designations, except the designation of the United States of America

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)"

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente ☒ 1
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripcion de la invencion ☒ 3
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 68
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 243

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representacion gráfica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicacion de que se solicita el registro de un Esquema de trazado ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Superintendencia y Comercio
Radicacion : 03002100 00000000 Folios: 77
Fecha (MM): 2000-01-15 16:02:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NPCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2 3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia



Folio 79

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA.	Radicación No	03-2180
	Solicitud Internacional	PCT/SE2001/001643
	Fecha inicio fase nacional	20/02/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	874
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 31 JUL. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202051

531