



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-90378

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO ^{farmaco} **SAL CITRATO DE 3,8,14-TRIAZATETRACILO
[10.3.1.0 .0] NEMADEN-2(11),3,5,7,9-PENTAENO
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LAS
MISMAS.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A 61K 31/495**

71. SOLICITANTE **Pfizer Products Inc.**

DOMICILIO **Eastern Point Road, Groton, Connecticut
06340, Estados Unidos de América**

74. APODERADO **CARLOS R. CLARTE.**

22. BOGOTÁ, D. C. **10 OCTUBRE, 2003.**

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 090378 00

Eradicación: 03090378 00000000 Folios: 149
Fecha (AMD): 2003-10-10 10:57:05
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DAVID EVERETT BOGLE, PETER ROBERT ROSE, GLENN ROBERT WILLIAMS.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/01437

Fecha Abril 26, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/092089

Fecha Noviembre 21, 2002

6 Título (54)

SAL CITRATO DE 5, 8, 14-TRIAZATETRACICLO [10.3.1.0] HEXADECA-2 (11), 3, 5, 7, 9-PENTAENO
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LAS MISMAS

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/495, A61P 27/00

8 Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 14, 2001

(31) Número de Solicitud

60/290,861

9 Comprobante de pago No. 72.441

Fecha 10-06-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

2

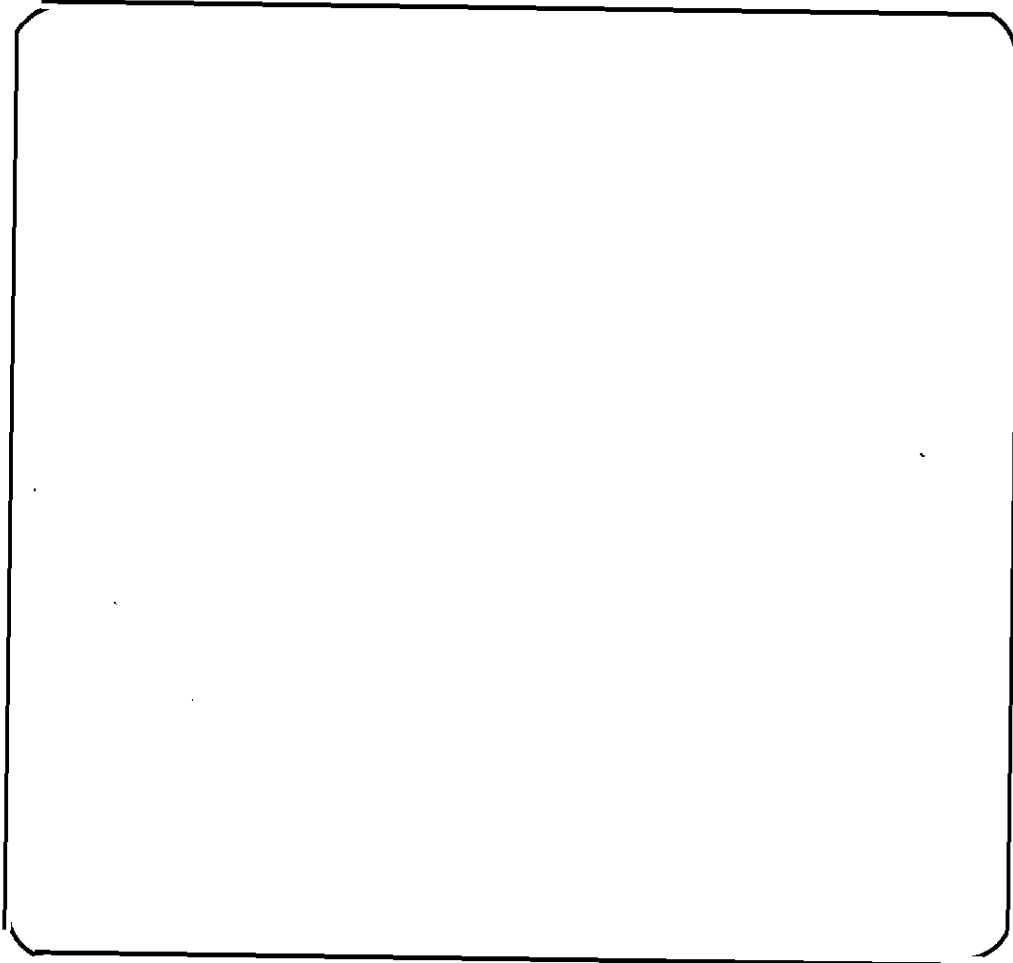
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ 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
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C.

74.782.747 de Btá

T.P. 74.295

13
3

Radicación : 03090378 00000000 Folios: 149
Fecha (AMB): 2003-10-10 10:57:05
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 72,441
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

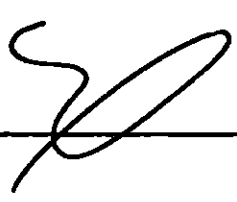
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13988274	06/10/2003	4,950,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CESIÓN A PFIZER PRODUCTS INC.

CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por PFIZER PRODUCTS INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en SALES DE TARTRATO DE 5,8,14, TRIAZATETRACICLO [10.3.1.02,11.04,9]- HEXADEC-2 (11),3,5,7,9- PENTAENO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LAS MISMAS en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

David Everett Bogle - Groton, Connecticut, Estados Unidos, 25 marzo de 2002-

Peter Robert Rose - Groton, Connecticut, Estados Unidos, 26 marzo de 2002-

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, fecha ilegible- 2002 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman. Sello Notario Público en alto relieve.

En el reverso

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones Notario Público
4. Lleva el sello de tal Notario Público
- CERTIFICADO 5. En Londres
6. El 1 de mayo de 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. H020684
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de A. Walakira - Por Secretario de Estado

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

CESIÓN A PFIZER PRODUCTS INC.

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por PFIZER PRODUCTS INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en SALES DE TARTRATO DE 5,8,14, TRIAZATETRACICLO [10.3.1.02,11.04,9]- HEXADECA-2 (11),3,5,7,9- PENTAENO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LAS MISMOs en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Glen Robert Williams - Oakville- Ontario- fecha 04 - 01 - 02.

Es traducción con copia para el traductor. Bogota, Sept. 25- 2003

Marlen Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in TARTRATE SALTS OF 5,8,14-TRIAZATETRACYCLO[10.3.1.0²,11.04,9]-
HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

David Everett Bogle
Place, date and signature - David Everett BOGLE

25 March 2002

Groton, Connecticut, USA

Peter Robert Rose
Place, date and signature - Peter Robert ROSE

26 March 2002

Groton, Connecticut, USA

Place, date and signature - Glenn Robert WILLIAMS

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

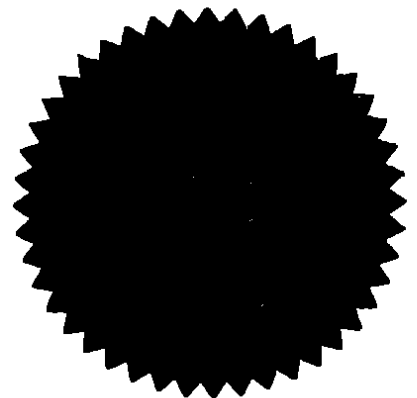
This

30th

Day Of

March 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 01 May 2002
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **H020684**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: A. Walekirs



A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. Walekirs".

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in TARTRATE SALTS OF 5,8,14-TRIAZATETRACYCLO[10.3.1.02,11.04,9]-HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Place, date and signature - David Everett BOGLE

Place, date and signature - Peter Robert ROSE

for 04/01/02 or
04/01/02
04/01/02

Place, date and signature - Glenn Robert WILLIAMS

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

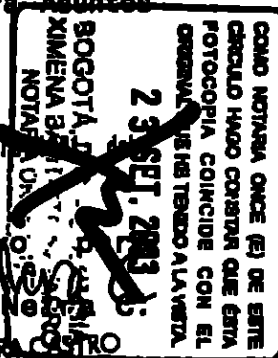
CERTIFICADO

5. En Londres 8. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, el documento debe presentarse en sección consular de la misión que representa al país.

Es traducción fiel del inglés, con copia confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Archivo
Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

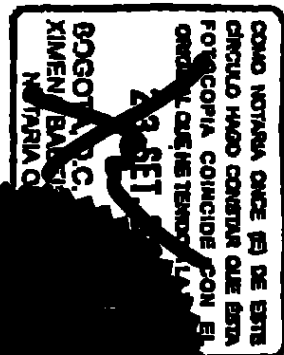
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, asistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

10 1/10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in

NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc., having its principal place of business located in Groton, Connecticut, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado

New York

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

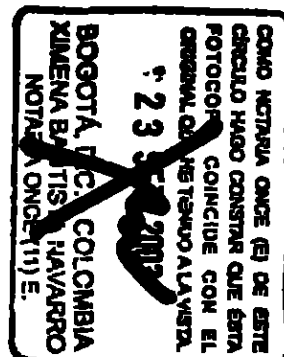
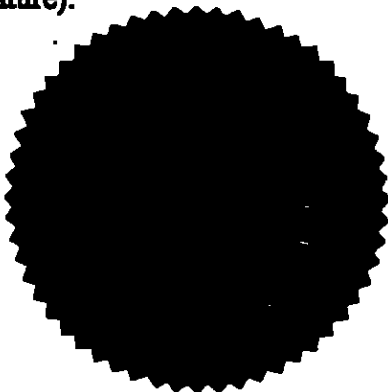
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HUNNE ENCALL AND FREEMAN



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni du Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/Londres 6. On/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210435**

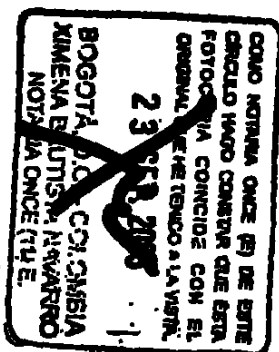
9. Stamp: 10. Signature: **R. Bowden**
timbre:



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Bowden'.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



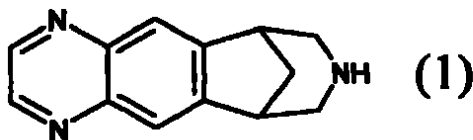
(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092089 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/495, A61P 27/00, 29/00, C07D 471/08 // (C07D 471/08, 223:00, 221:00)
- (74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (21) International Application Number: PCT/IB02/01437
- (22) International Filing Date: 26 April 2002 (26.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/290,861 14 May 2001 (14.05.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BOGLE, David, Everett [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). ROSE, Peter, Robert [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). WILLIAMS, Glenn, Robert [US/CA]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (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, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TARTRATE SALTS OF 5,8,14-TRIAZATETRACYCLO [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-HEXADEC-2(11),3,5,7,9-PENTAENE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

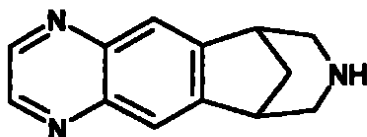


(57) Abstract: The present invention is directed to the tartrate salts of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene of formula (1), and pharmaceutical compositions thereof. The present invention in particular is directed to the L-tartrate salt, and further to the various polymorphs of the L-tartrate salt, including two distinct anhydrous polymorphs (referred to herein as Forms A and B) and a hydrate polymorph (referred to herein as Form C). In addition, the present invention is also directed to the D-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene and the various polymorphs thereof; as well as the D,L-tartrate salt thereof and its polymorphs, and the meso-tartrate salt thereof and its polymorphs.

WO 02/092089 A1

TARTRATE SALTS OF 5,8,14-TRIAZATETRACYCLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENE

The present invention is directed to the tartrate salts of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene:



5

and pharmaceutical compositions thereof. The present invention in particular is directed to the L-tartrate salt, and further to the various polymorphs of the L-tartrate salt, including two distinct anhydrous polymorphs (referred to herein as Forms A and B) and a hydrate polymorph (referred to herein as Form C). In addition, the present invention is also directed to the D-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene and the various polymorphs thereof, as well as the D,L-tartrate salt thereof and its polymorphs, and the meso-tartrate salt thereof and its polymorphs.

The compound, 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, binds to neuronal nicotinic acetylcholine specific receptor sites and is useful in modulating cholinergic function. This compound is useful in the treatment of inflammatory bowel disease (including but not limited to ulcerative colitis, pyoderma gangrenosum and Crohn's disease), irritable bowel syndrome, spastic dystonia, chronic pain, acute pain, celiac sprue, pouchitis, vasoconstriction, anxiety, panic disorder, depression, bipolar disorder, autism, sleep disorders, jet lag, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cognitive dysfunction, drug/toxin-induced cognitive impairment (e.g., from alcohol, barbiturates, vitamin deficiencies, recreational drugs, lead, arsenic, mercury), disease-induced cognitive impairment (e.g., arising from Alzheimer's disease (senile dementia), vascular dementia, Parkinson's disease, multiple sclerosis, AIDS, encephalitis, trauma, renal and hepatic encephalopathy, hypothyroidism, Pick's disease, Korsakoff's syndrome and frontal and subcortical dementia), hypertension, bulimia, anorexia, obesity, cardiac arrhythmias, gastric acid hypersecretion, ulcers, pheochromocytoma, progressive supranuclear palsy, chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on, or addictions to nicotine (and/or tobacco products), alcohol, benzodiazepines, barbiturates, opioids or cocaine), headache, migraine, stroke, traumatic brain injury (TBI), obsessive-compulsive disorder (OCD), psychosis, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, dyslexia, schizophrenia, multi-infarct dementia, age-related cognitive decline, epilepsy, including petit mal absence epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Tourette's Syndrome, particularly, nicotine dependency, addiction and withdrawal; including use in smoking cessation therapy.

The tartrate salts of this invention may also be used in a pharmaceutical composition in combination with an antidepressant such as, for example, a tricyclic antidepressant or a

35

serotonin reuptake inhibiting antidepressant (SRI), in order to treat both the cognitive decline and depression associated with AD, PD, stroke, Huntington's chorea or traumatic brain injury (TBI); in combination with muscarinic agonists in order to stimulate both central muscarinic and nicotinic receptors for the treatment, for example, of ALS, cognitive dysfunction, age-related cognitive decline, AD, PD, stroke, Huntington's chorea and TBI; in combination with neurotrophic factors such as NGF in order to maximize cholinergic enhancement for the treatment, for example, of ALS, cognitive dysfunction, age-related cognitive decline, AD, PD stroke, Huntington's chorea and TBI; or in combination with agents that slow or arrest AD such as cognition enhancers, amyloid aggregation inhibitors, secretase inhibitors, tau kinase inhibitors, neuronal anti-inflammatory agents and estrogen-like therapy.

Compounds that bind to neuronal nicotinic receptor sites, including 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, and its hydrochloride salt, are referred to in WO 99/35131, published July 15, 1999 (corresponding to U.S. Ser. No. 09/402,010, filed September 28, 1999 and 09/514,002, filed February 25, 2000). The foregoing applications, owned in common with the present application and incorporated herein by reference in their entirety, generically recite pharmaceutically acceptable acid addition salts for the compounds referred to therein.

The L-tartrate salt of the present invention exhibits properties, including those of high solid-state stability and compatibility with certain drug product formulation excipients, that render it superior to previously known salts of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene. Further, the D-tartrate and D,L-tartrate salts exhibit properties that also make them appropriate for drug product formulation use.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a powder X-ray diffraction of the anhydrous L-tartrate salt Form A of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figure 2 is the powder X-ray diffraction of the anhydrous L-tartrate salt Form B of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figure 3 is the powder X-ray diffraction of the L-tartrate salt hydrate Form C of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figure 4A is the calculated powder X-ray diffraction pattern of the anhydrous Form B L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta). Figure 4B is the calculated powder X-ray diffraction pattern of the Form C L-tartrate salt hydrate of 5,8,14-triazatetra-

13
1/13

cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figure 5A is the calculated powder X-ray diffraction pattern (lower trace) laid over the observed X-ray diffraction pattern (upper trace) for the anhydrous Form B L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta). Figure 5B is the calculated powder X-ray diffraction pattern (lower trace) laid over the observed X-ray diffraction pattern (upper trace) for the Form C L-tartrate salt hydrate of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figure 6 is the overlay of the powder X-ray diffraction patterns of the Form A (lower trace), Form B (middle trace) and Form C (upper trace) L-tartrate salts of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figures 7A, 7B and 7C are the solid state ¹³C NMR spectra of the L-tartrate salts of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene Forms A, B and C, respectively, as measured by cross-polarization magic angle spinning (CPMAS) at 295 K on a Bruker 7mm wide-bore magic angle spinning (WB MAS) probe positioned in a Bruker Avance DRX 500 MHz NMR Spectrometer. Peaks marked with asterisks (*) are spinning sidebands which are displaced at multiples of the spinning frequencies along both sides of the real peaks (centerbands).

Figure 8A is the X-ray crystal structure (absolute configuration) for the anhydrous Form B L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene. Figure 8B is the X-ray crystal structure (absolute configuration) for the Form C L-tartrate salt hydrate of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene.

Figure 9A, 9B and 9C are the differential scanning calorimetric traces for the L-tartrate salts Forms A, B and C, respectively, of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene.

Figure 10A and 10B are the powder X-ray diffraction patterns of the D,L-tartrate salt Forms X and Y, respectively, of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figure 11A and 11B are the differential scanning calorimetric traces for the D,L-tartrate salts Forms X and Y, respectively, of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to the tartrate salts of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene. The tartrate salts of the invention include the L-tartrate, D-tartrate, D,L-tartrate and meso-tartrate salts.

5 In particular, the present invention relates to the L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene.

10 In one embodiment of the invention, the L-tartrate of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene is the anhydrous L-tartrate salt, referred to herein as Form A. The L-tartrate Form A is characterized by the principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2 θ and d-spacings as measured with copper radiation (within the margins of error indicated):

Angle 2 θ ($\pm$ 0.2)	d-value (Å) ($\pm$ 0.2)
8.1	14.5
12.2	7.2
13.0	6.8
14.7	6.0
16.8	5.3
19.4	4.6
21.9	4.1
24.6	3.6

15 The L-tartrate crystal Form A is characterized in that it has a onset of melt at about 223 °C as measured by differential scanning calorimetry at a heating rate of 5 degrees per minute. The L-tartrate Form A is also characterized in that when examined by solid state ¹³C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques, it exhibits the following principal resonance peaks ($\pm$ 0.1ppm) downfield from 100 ppm (adamantane standard 29.5 ppm): 178.4, 149.3, 147.4, 145.1, and 122.9 ppm.

20 In another embodiment of the invention, the L-tartrate of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene is another anhydrous L-tartrate salt polymorph, referred to herein as Form B. The L-tartrate salt Form B is characterized by the principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2 θ and d-spacings as measured with copper radiation (within the margins of error indicated):

Angle 2 θ ($\pm$ 0.2)	d-value ($\text{\AA}$) ($\pm$ 0.2)
5.9	15.0
12.8	6.9
14.4	6.1
15.3	5.8
16.9	5.2
17.2	5.2
21.8	4.1
23.8	3.7
25.1	3.5

The L-tartrate salt Form B has a single crystal x-ray structure (absolute configuration) as set forth in Figure 8A. Further, the Form B forms orthorhombic crystals belonging to the P2(1)2(1)2(1) space group. Form B is further characterized in having an onset of melting at about 215 °C as measured by differential scanning calorimetry at a heating rate of 5 degrees per minute. Further, Form B of the invention is also characterized in having an aqueous solubility of about 156 mg/ml and a native pH of about 3.3 in aqueous solution. In addition, Form B has a hygroscopicity of approximately 0.2% at 90% relative humidity.

The L-tartrate Form B is also characterized in that when examined by solid state ^{13}C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques, it exhibits the following principal resonance peaks ($\pm$ 0.1ppm) downfield from 100 ppm (adamantane standard 29.5 ppm): 179.2, 178.0, 147.4, 145.2, 144.4, 124.8 and 122.5 ppm.

In another embodiment of the invention, the L-tartrate of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0 ^{2,11} .0 ^{4,8}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene is the hydrate L-tartrate salt, referred to herein as Form C. The L-tartrate Form C is characterized by the principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2θ and d-spacings as measured with copper radiation (within the margins of error indicated):

Angle 2 θ ($\pm$ 0.2)	d-value ($\text{\AA}$) ($\pm$ 0.2)
5.9	15.1
11.8	7.5
16.5	5.4
21.2	4.2
23.1	3.8
23.8	3.7
26.5	3.4

The hydrate L-tartrate crystal Form C has a single crystal structure as set forth in Figure 8B. Further, the hydrate Form C forms monoclinic crystals belonging to the P2(1) space group. Form C is further characterized in having an onset of a solid-solid transition at

about 72 °C and an onset of melting transition at about 220 °C. Because Form B converts to the hydrate Form C upon contact with 100% relative humidity, Form C has the same aqueous solubility as Form B.

5 The L-tartrate Form C is also characterized in that when examined by solid state ¹³C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques, it exhibits the following principal resonance peaks (± 0.1ppm) downfield from 100 ppm (adamantane standard 29.5 ppm): 179.0, 176.1, 147.5, 144.5 and 124.6 ppm.

10 A further embodiment of the invention is directed to the D-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentene. In particular, the present invention is directed to the three D-tartrate salt polymorphs (referred to here as Forms A', B' and C') which exhibit the same x-ray diffraction characteristics, hygroscopicity, water content and thermal characteristics as Forms A, B and C of the L-tartrate salt.

15 In another embodiment, the present invention relates to the D,L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentene, and in particular, two polymorphs, an anhydrous form (herein referred to as Form X) and a hydrate form (herein referred to as Form Y).

The D,L-tartrate Form X is characterized by the principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2θ and d-spacings as measured with copper radiation (within the margins of error indicated):

Angle 2θ (± 0.2)	d-value (Å) (± 0.2)
6.0	14.6
11.9	7.4
15.0	5.9
17.1	5.2
22.1	4.0
24.5	3.6

20 The D,L-tartrate Form X is further characterized in having an onset of a melting transition at about 212 °C.

The D,L-tartrate Form Y is characterized by the principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2θ and d-spacings as measured with copper radiation (within the margins of error indicated):

11/15
15

Angle 2 θ ($\pm$ 0.2)	d-value ($\text{\AA}$) ($\pm$ 0.2)
6.2	14.2
12.0	7.4
15.2	5.8
18.1	4.9
24.0	3.7
25.1	3.5

The D,L-tartrate Form Y is further characterized in having an onset of a solid-solid transition at about 131 °C and an onset of melting transition at about 217 °C.

Another embodiment of the invention relates to a pharmaceutical composition comprising at least one of polymorphic Forms A, B or C, preferably Form B, of the L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, for use in the treatment of inflammatory bowel disease (including but not limited to ulcerative colitis, pyoderma gangrenosum and Crohn's disease), irritable bowel syndrome, spastic dystonia, chronic pain, acute pain, celiac sprue, pouchitis, vasoconstriction, anxiety, panic disorder, depression, bipolar disorder, autism, sleep disorders, jet lag, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cognitive dysfunction, drug/toxin-induced cognitive impairment (e.g., from alcohol, barbiturates, vitamin deficiencies, recreational drugs, lead, arsenic, mercury), disease-induced cognitive impairment (e.g., arising from Alzheimer's disease (senile dementia), vascular dementia, Parkinson's disease, multiple sclerosis, AIDS, encephalitis, trauma, renal and hepatic encephalopathy, hypothyroidism, Pick's disease, Korsakoff's syndrome and frontal and subcortical dementia), hypertension, bulimia, anorexia, obesity, cardiac arrhythmias, gastric acid hypersecretion, ulcers, pheochromocytoma, progressive supramuscular palsy, chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on, or addictions to nicotine (and/or tobacco products), alcohol, benzodiazepines, barbiturates, opioids or cocaine), headache, migraine, stroke, traumatic brain injury (TBI), obsessive-compulsive disorder (OCD), psychosis, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, dyslexia, schizophrenia, multi-infarct dementia, age-related cognitive decline, epilepsy, including petit mal absence epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and Tourette's Syndrome. Another more preferred embodiment of the invention is wherein the pharmaceutical composition is useful in the treatment of nicotine dependency, addiction and withdrawal; most preferably, for use in smoking cessation therapy.

The present invention further relates to pharmaceutical compositions for the uses described in the foregoing paragraph comprising any one of the D-tartrate salt of, the D,L-tartrate salt of, or the meso-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene.

The present invention further relates to a method of treating inflammatory bowel disease (including but not limited to ulcerative colitis, pyoderma gangrenosum and Crohn's disease), irritable bowel syndrome, spastic dystonia, chronic pain, acute pain, celiac sprue, pouchitis, vasoconstriction, anxiety, panic disorder, depression, bipolar disorder, autism, sleep disorders, jet lag, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cognitive dysfunction, drug/toxin-induced cognitive impairment (e.g., from alcohol, barbiturates, vitamin deficiencies, recreational drugs, lead, arsenic, mercury), disease-induced cognitive impairment (e.g., arising from Alzheimer's disease (senile dementia), vascular dementia, Parkinson's disease, multiple sclerosis, AIDS, encephalitis, trauma, renal and hepatic encephalopathy, hypothyroidism, Pick's disease, Korsakoff's syndrome and frontal and subcortical dementia), hypertension, bulimia, anorexia, obesity, cardiac arrhythmias, gastric acid hypersecretion, ulcers, pheochromocytoma, progressive supranuclear palsy, chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on, or addictions to nicotine (and/or tobacco products), alcohol, benzodiazepines, barbiturates, opioids or cocaine), headache, migraine, stroke, traumatic brain injury (TBI), obsessive-compulsive disorder (OCD), psychosis, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, dyskinesia, schizophrenia, multi-infarct dementia, age-related cognitive decline, epilepsy, including petit mal absence epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and Tourette's Syndrome comprises administering to a subject in need of treatment a therapeutically effective amount of any of Forms A, B or C of the L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, preferably Form B. Another more preferred embodiment of the invention relates to a method of treatment for nicotine dependency, addiction and withdrawal, in particular for use in smoking cessation therapy activity, comprising the administration of any of Forms A, B or C of the L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, preferably Form B, to a subject in need thereof.

The present invention further relates to methods of treatment described in the foregoing paragraph comprising the administration of any of the D-tartrate salt, the D,L-tartrate salt or the meso-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene to a subject in need thereof.

The term "treating" as used herein, refers to, and includes, reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing a disease, disorder or condition, or one or more symptoms thereof; and the term "treatment" refers to the act of treating, as defined above.

The invention also relates to a process for the preparation of the Form A of L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene comprising the steps of

(i) contacting 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene in a suitable solvent with between 1 and 2 equivalents of L-tartaric acid; and

(ii) collecting the crystals formed.

A preferred embodiment of this invention relates to the above process wherein 1.1 equivalents of L-tartaric acid is employed and the tartaric acid is added to a solution containing the free base. A preferred mode of practicing this process is wherein the contact step is allowed to proceed for less than 2 hours. A more preferred embodiment of this invention relates to the above process wherein the contact step (i.e., step "(i)" above) is allowed to proceed above 45 °C. Another preferred embodiment of this invention relates to the above process wherein the suitable solvent is selected from the group consisting of a (C₁-C₆)alkyl alcohol, a (C₁-C₆)alkyl ketone or a (C₁-C₆)alkyl ether, acetonitrile and (C₁-C₆)alkyl esters (e.g., ethyl acetate, isopropyl acetate, etc.). More preferably, the suitable solvent is ethanol or methanol.

The invention further relates to a process for the preparation of Form A' of the D-tartrate salt comprising steps (i) and (ii) referred to above for making Form A of the L-tartrate salt, but using D-tartaric acid in step (i) in place of L-tartaric acid.

The invention also relates to a process for the preparation of Form B of L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene comprising the steps of:

(i) contacting 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene in a suitable solvent with about 1 to about 2.3 equivalents of L-tartaric acid; and

(ii) collecting the crystals formed.

A preferred embodiment of this invention relates to the above process wherein about 1.1 to about 2.2 equivalents, more preferably 1.1 equivalents, of L-tartaric acid is employed and the free base in solution is added to a solution containing L-tartaric acid. A preferred mode of practicing this process is wherein the contact step is allowed to proceed for a minimum of 1 hours; more preferably, for at least 2 hours; most preferably, longer than 12 hours. A preferred embodiment is wherein the suitable solvent is selected from the group consisting of a (C₁-C₆)alkyl alcohol, a (C₁-C₆)alkyl ketone or a (C₁-C₆)alkyl ether, acetonitrile and (C₁-C₆)alkyl esters (e.g., ethyl acetate, isopropyl acetate, etc.). More preferably, the suitable solvent is methanol or ethanol, most preferably methanol.

The invention further relates to a process for the preparation of Form B' of the D-tartrate salt comprising steps (i) and (ii) referred to above for making Form B of the L-tartrate salt, but using D-tartaric acid in step (i) in place of L-tartaric acid.

Another aspect of the present invention relates to a process for the preparation of the Form C of the L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene comprising the steps of:

(i) contacting either of Form A or Form B of the L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene with water; and

(ii) collecting the crystals formed.

A preferred embodiment of this invention relates to the above process wherein the contacting of step (i) comprises slurrying either of Forms A or B with water with subsequent addition of an organic solvent to promote precipitation of the Form C product. A more preferred embodiment of the process is wherein the organic solvent use to promote precipitation is methanol, ethanol or acetonitrile.

The invention further relates to a process for the preparation of Form C' of the D-tartrate salt comprising steps (i) and (ii) referred to above for making Form C of the L-tartrate salt but using Forms A' or B' of the D-tartrate salt in step (i) in place of Forms A or B of the L-tartrate salt.

The present invention further relates to a process for the preparation of Form X of the D,L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene comprising the steps of:

- (i) contacting 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene in a suitable solvent with about 1 to about 2.3 equivalents of D,L-tartaric acid; and
(ii) collecting the crystals formed.

A preferred embodiment of this invention relates to the above process wherein about 2.2 equivalents of D,L-tartaric acid is employed and the free base in solution is added to a solution containing D,L-tartaric acid. A preferred mode of practicing this process involves allowing the contact step to proceed for a minimum of 2 hours; more preferably, for at least 12 hours; and most preferably, at least 24 hours.

Another preferred embodiment of this invention relates to the above process for preparing Form X wherein the suitable solvent is anhydrous or nearly anhydrous and is selected from the group consisting of a (C₁-C₆)alkyl alcohol, a (C₁-C₆)alkyl ketone or a (C₁-C₆)alkyl ether, acetonitrile and (C₁-C₆)alkyl esters (e.g., ethyl acetate, isopropyl acetate, etc.). More preferably, the suitable solvent is ethanol.

The present invention further relates to a process for the preparation of Form Y of the D,L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene comprising the steps of:

- (i) contacting 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene in a suitable solvent with about 1 to about 2.3 equivalents of D,L-tartaric acid; and
(ii) collecting the crystals formed.

A preferred embodiment of this invention relates to the above process wherein about 2.2 equivalents of D,L-tartaric acid is employed and the free base in solution is added to a solution containing D,L-tartaric acid. A preferred mode of practicing this process involves allowing the contact step to proceed for a minimum of 2 hours; more preferably, for at least 12 hours; most preferably, for at least 24 hours.

Another preferred embodiment of this invention relates to the above process for preparing Form Y wherein the suitable solvent is selected from the group consisting of a (C₁-C₈)alkyl alcohol, a (C₁-C₈)alkyl ketone or a (C₁-C₈)alkyl ether, acetonitrile and (C₁-C₈)alkyl esters (e.g., ethyl acetate, isopropyl acetate, etc.) admixed with water. More preferably, the suitable solvent is ethanol admixed with water; most preferably, 20% aqueous ethanol.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compound, 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene is a nicotinic partial agonist for the treatment of a number of CNS diseases, disorders and conditions including, in particular, nicotine dependency, addiction and withdrawal.

Although in general the salts of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene are all crystalline, the majority of such salts are so significantly hygroscopic as to render them poor candidates for pharmaceutical formulation use. The L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene is very slightly hygroscopic, has high aqueous solubility and is high melting. These characteristics, combined with its relative inertness towards common excipients, make it highly suitable for pharmaceutical formulation use. The D-tartrate salt, the D,L-tartrate salt and the meso-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene also exhibit favorable characteristics.

The L-tartrate salt exists as three possible forms: two anhydrous forms and one hydrate form. Of the two anhydrous forms, Form A and Form B, Form A is the kinetic polymorph, which will convert under appropriate conditions to the thermodynamically favored Form B. The hydrate L-tartrate salt Form C is a monohydrate and is relatively stable under ambient conditions. It will maintain its one equivalent of water under vacuum at moderate temperatures for at least a day (e.g., for 24 hours in a 45 °C vacuum oven), but eventually over time (i.e., 48 hours or more) will lose water and convert to the anhydrous Form B. Form B is the most stable of the polymorphs at low humidity. Accordingly, Form B would appear to be the most appropriate and most stable polymorph of the L-tartrate salts of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene for pharmaceutical formulation use.

As noted above, Form A is the anhydrous kinetic polymorph, which converts under appropriate conditions to the thermodynamically-favored Form B. Form A is obtainable from a synthesis involving, e.g., contacting the free base of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene with approximately one equivalent of L-tartaric acid in methanol or ethanol, allowing little or no time for equilibration. Form A is observed as the resulting product initially from the combination of the 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene free base and L-tartaric acid, but Form B begins to form on

continued or prolonged agitation of the reaction mixture. The rate of formation of Form B may be accelerated by using at least a two-fold or more stoichiometric excess of L-tartaric acid (i.e., faster with 2.2 equivalents of L-tartaric acid present than with only 1.1 equivalents) and allowing the reaction to proceed for longer than two hours, preferably for at least a day or more. Conversion to Form B is ordinarily complete after about 5 hours using 2.2 equivalents. In contrast, the conversion may require more than 20 hours using 1.1 equivalents. In any case, conversion to Form B is usually complete under most conditions after 48 hours at 20-25 °C.

The temperature of the L-tartrate salt formation reaction also influences whether Form A or Form B is isolated, since Forms A and B appear to be thermally interconvertible. Running the salt formation reaction above 45 °C give Form A. Conversely, formation of the salt below 45 °C results in the formation of predominantly Form B. Also, stirring Form A in methanol below 40 °C results in the formation of Form B.

Although any number of solvents may be used, including most lower alcohols, Form B is obtained in high yield preferably using methanol, which permits a high filtration rate of the crystalline material and allows the formation of Form B directly. The solubility of both the free base and L-tartaric acid are higher in methanol than in other lower alkyl alcohols.

The rate of formation of Form B may also be accelerated by employing the specific order of addition wherein the 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene free base is added to the solution of L-tartaric acid. To maximize the virtual concentration of L-tartaric acid present in the reaction, the methanolic solution of free base may be added to a solution containing either 1.1 or more equivalents of L-tartaric acid at 20 °C. The desired anhydrous Form B may then be isolated directly and the polymorph conversion completed in less than 2 hours.

One optimized procedure for making the anhydrous Form B comprises charging a speck-free vessel with between 1.1 and 2.2 equivalents of L-tartaric acid and methanol (4 to 50 volumes), and stirring this mixture until dissolved and speck-free filtering the resulting solution into a crystallization vessel. 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene free base (1.0 equivalents) and methanol (4 to 50 volumes) are stirred in a vessel until dissolved at 0 to 50 °C, more preferably at 20 to 25 °C. The resulting solution of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene free base is then added over about a period of time ranging from 1 minute to 2 hours, more preferably over about 30 minutes, to the L-tartaric acid solution. The product was allowed to stir at 0 to 40 °C, more preferably at 20 to 25 °C, for between 1 and 48 hours, more preferably for about 1 hour, and then isolated by filtration. The product is dried generally under vacuum at 20 to 60 °C, more preferably at 35 to 45 °C, to give Form B of the L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene.

1/18
12

Both anhydrous Forms A and B can be converted to the monohydrate Form C by exposing either to a relative humidity (RH) of 100% or slurrying either of them in water. Form C is most readily obtained from either of Forms A or B by dissolving either in water at 20 to 50 °C followed by addition of an organic solvent in which the salt is not soluble, preferably methanol, ethanol or acetonitrile, and allowing the mixture to stir for between 1 and 30 minutes, preferably about 10 minutes. Upon filtering off the Form C which precipitates out as a white salt, the Form C salt may be air dried.

Noteworthy is that when exposed to conditions of 100% RH, Form B will convert to Form C within 2 days. Conversely, however, Form C readily converts to Form B upon exposure to 0% relative humidity conditions in roughly the same period of time. Hydrate Form C will however more slowly dehydrate upon exposure to conditions of less than 50% RH. Experiments at 23% and 43% RH have verified this phenomena. Nonetheless, both Forms B and C appear to be relatively stable over a several month period at RH greater than 60%, as experiments at 75% and 87% relative humidity have shown.

Further, Form A can be obtained from Form C by dissolving Form C in a hot organic solvent, preferably ethanol, at or near its reflux point, preferably at about 75 °C, and allowing it to stir for from 10 minutes to 3 hours, preferably 30 minutes. Hot filtering the mixture allows the collection of crystals which upon drying in a vacuum oven at 45 °C yields Form A.

The D-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene has three polymorphs (Forms A', B' and C'), which exhibit the same x-ray diffraction characteristics, hygroscopicity, water content and thermal characteristics as the corresponding Forms A, B and C, respectively, of the L-tartrate salt; and are made in an identical manner as the corresponding L-tartrate salt polymorphs, with the exception that D-tartaric acid is employed in those procedures in place of L-tartaric acid.

The preparation of the anhydrous polymorph (Form X) of the D,L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene involves the steps of dissolving 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene in a suitable solvent, preferably anhydrous ethanol, with about 1 to about 2.3 equivalents of D,L-tartaric acid, preferably 2.2 equivalents, at 20 °C to solvent reflux temperature for at least 2 hours, more preferably for at least 12 hours, most preferably at least 24 hours; collecting the crystals formed, washing the product with solvent and air drying it. The hydrate polymorph (Form Y) of the D,L-tartrate salt may be made in an analogous fashion but with the use of a solvent admixed with water, preferably an ethanol and water mixture, more preferably 20% aqueous ethanol. In addition, the meso-tartrate may be made in an analogous fashion to the D,L-tartrate.

Differential Scanning Calorimetry

The solid state thermal behavior of Forms A, B and C of the L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene were investigated by differential scanning calorimetry (DSC). The traces for Forms A, B and C are shown in Figures 9A, 9B and 9C, respectively. The DSC thermograms were obtained on a Mettler Toledo DSC 821[®] (STAR[®] System). Generally, samples between 1 and 10 mg were prepared in crimped aluminum pans with a small pinhole. The measurements were run at a heating rate of 5 °C per minute in the range of 30 to 300 °C.

As seen in Figure 9A, the L-tartrate salt Form A exhibits an onset of melt transition at 223 °C with a melting peak accompanied by decomposition at 225 °C measured at a rate of 5 °C per minute. As seen in Figure 9B, the L-tartrate salt Form B exhibited an onset of melt transition at 215 °C with a melting peak accompanied by decomposition at 218 °C measured at a rate of 5 °C per minute. As seen in Figure 9C, the L-tartrate salt hydrate Form C exhibits a solid-solid transition onset at 73 °C with a peak at 76 °C. This solid-solid transition is believed to correspond to the loss of water from the crystal lattice. A melt transition onset is also observed at 220 °C, with a peak at 223 °C accompanied by decomposition.

The solid state thermal behavior of Forms X and Y of the D,L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene were also investigated by DSC. As seen in Figure 11A, the D,L-tartrate salt Form X (anhydrous) exhibits an onset of melting transition at 212 °C. In Figure 11B, the differential scanning calorimetric trace for the D,L-tartrate salt Form Y indicates an exhibits a solid-solid transition onset at 131 °C with a peak at 137 °C. This solid-solid transition is believed to correspond to or to be associated with the loss of water from the crystal lattice. A melt transition onset for Form Y is also observed at 217 °C and is accompanied by decomposition.

One of skill in the art will however note that in DSC measurements there is a certain degree of variability in actual measured onset and peak temperatures which is dependant on rate of heating, crystal shape and purity, and a number of measurement parameters.

Powder X-ray Diffraction Patterns

The powder x-ray diffraction patterns for both Forms A, B and C of the L-tartrate salt were collected using a Bruker D5000 diffractometer (Bruker AXS, Madison, Wisconsin) equipped with copper radiation (CuK_α), fixed slits (1.0, 1.0, 0.6 mm), and a Kevex solid state detector. Data was collected from 3.0 to 40.0 degrees in two theta (2θ) using a step size of 0.04 degrees and a step time of 1.0 seconds.

The x-ray powder diffraction pattern of the L-tartrate salt Form A was conducted with a copper anode with wavelength 1 at 1.54056 and wavelength 2 at 1.54439 (relative intensity: 0.500). The range for 2θ was between 3.0 to 40.0 degrees with a step size of 0.04 degrees, a step time of 1.00, a smoothing width of 0.300 and a threshold of 1.0.

19 ~~1/19~~

The diffraction peaks at diffraction angles (2θ) in a measured powder X-ray diffraction analysis for the Form A are shown in Table I. The relative intensities, however, may change depending on the crystal size and morphology. The actual measured powder diffractogram is displayed in Figure 1.

5 **Table I. Powder X-ray Diffraction Pattern for L-Tartrate Form A with Intensities and Peak Locations of Diffraction Lines.**

Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)
6.1	14.5	73.3	20.6	4.3	16.8	30.8	2.9	5.6
11.8	7.5	6.1	21.9	4.1	100.0	32.0	2.8	5.8
12.2	7.2	15.8	22.6	3.9	9.1	32.5	2.8	8.9
13.0	6.8	23.9	23.9	3.7	13.4	34.0	2.6	6.0
14.7	6.0	14.6	24.6	3.6	29.2	34.6	2.6	6.9
16.8	5.3	99.5	27.2	3.3	10.5	35.2	2.5	8.8
17.6	5.0	11.7	27.7	3.2	6.1	37.0	2.4	6.9
18.3	4.8	7.0	28.8	3.1	8.0	37.5	2.4	8.6
19.0	4.7	14.4	29.4	3.0	5.3	38.2	2.4	6.5
19.4	4.6	28.4	29.8	3.0	15.9	-	-	-

Table II sets forth the 2θ, d-spacings and relative intensities representative of Form A. The numbers as listed are computer-generated.

10 **Table II. Intensities and Peak Locations Representative of L-Tartrate Form A.**

Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)
6.1	14.5	73.3
12.2	7.2	15.8
13.0	6.8	23.9
14.7	6.0	14.6
16.8	5.3	99.5
19.4	4.6	28.4
21.9	4.1	100.0
24.6	3.6	29.2

15 The x-ray powder diffraction pattern of the salt Form B was measured with the same equipment and under that same parameters used above for the measurement of Form A. The diffraction peaks at diffraction angles (2θ) in a measured powder X-ray diffraction analysis for the Form B are shown in Table III. Again, the relative intensities, however, may

20 4/20

Table V. Powder X-ray Diffraction Pattern for L-Tartrate Form C with Intensities and Peak Locations of Diffraction Lines.

Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)
5.9	15.1	85.5	23.8	3.7	78.5	32.1	2.8	8.7
11.8	7.5	49.4	26.1	3.4	11.6	33.5	2.7	5.9
13.1	6.8	14.4	26.5	3.4	65.8	35.8	2.5	10.0
14.5	6.1	9.2	27.0	3.3	9.8	36.0	2.5	13.0
16.6	5.4	97.4	27.9	3.2	5.8	37.0	2.4	5.7
17.5	5.1	10.0	28.9	3.1	9.5	37.9	2.4	11.5
18.8	4.7	7.0	29.3	3.0	27.3	-	-	-
20.3	4.4	8.2	29.9	3.0	33.0	-	-	-
21.2	4.2	100.0	31.3	2.9	6.7	-	-	-
23.1	3.8	35.0	31.6	2.8	9.0	-	-	-

Table VI sets forth the 2θ, d-spacings, and relative intensities representative of Form C. The numbers as listed are computer-generated.

5

Table VI. Intensities and Peak Locations Representative of L-Tartrate Form C.

Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)
5.9	15.1	85.5
11.8	7.5	49.4
16.5	5.4	97.4
21.2	4.2	100.0
23.1	3.8	35.0
23.8	3.7	78.5
26.5	3.4	65.8

10

As shown in Figure 6, the overlay of the observed x-ray powder diffraction patterns for L-tartrate salt Forms A, B and C shows some x-ray powder diffraction peak shifting and that each Form has a distinctive powder pattern fingerprint.

15

The x-ray powder diffraction pattern of the D,L-tartrate salt Form X (anhydrous) was measured with the same equipment and under that same parameters used above for the measurement of Form A, L-tartrate salt. The diffraction peaks at diffraction angles (2θ) in a measured powder X-ray diffraction analysis for the Form X are shown in Table VII. Again, the relative intensities, however, may change depending on the crystal size and morphology. The actual measured powder diffractogram is displayed in Figure 10A.

Table VII. Powder X-ray Diffraction Pattern for D,L-Tartrate Form X with Intensities and Peak Locations of Diffraction Lines.

Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)
6.0	14.6	100.0	18.3	4.8	10.3	27.5	3.2	3.7
10.9	8.1	3.8	18.7	4.8	4.8	28.2	3.2	4.4
11.5	7.7	13.0	19.6	4.5	6.0	31.8	2.8	11.7
11.9	7.4	38.0	22.1	4.0	49.5	37.2	2.4	4.0
13.8	6.5	18.4	24.5	3.6	24.5	37.3	2.4	3.7
14.1	6.3	8.8	25.3	3.6	4.3			
15.0	5.9	27.6	25.8	3.5	3.9			
17.1	5.2	49.2	26.4	3.4	11.8			

Table VIII sets forth the 2θ, d-spacings, and relative intensities representative of Form X. The numbers as listed are computer-generated.

5

Table VIII. Intensities and Peak Locations Representative of D,L-Tartrate Form X.

Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)
6.0	14.6	100.0
11.9	7.4	38.0
15.0	5.9	27.6
17.1	5.2	49.2
22.1	4.0	49.5
24.5	3.6	24.5

10

The x-ray powder diffraction pattern of the D,L-tartrate salt Form Y (hydrate) was measured with the same equipment and under that same parameters used above for the measurement of Form A, L-tartrate salt. The diffraction peaks at diffraction angles (2θ) in a measured powder X-ray diffraction analysis for the Form Y are shown in Table IX. Again, the relative intensities, however, may change depending on the crystal size and morphology. The actual measured powder diffractogram is displayed in Figure 10B.

21 1/24

Table IX. Powder X-ray Diffraction Pattern for D,L-Tartrate Form Y with Intensities and Peak Locations of Diffraction Lines.

Angle 2 θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2 θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2 θ	d-value (Å)	I (rel.)
4.1	21.4	5.2	17.3	5.1	18.6	26.1	3.4	8.5
6.2	14.2	100.0	18.1	4.9	32.2	27.5	3.2	17.9
10.9	8.1	7.8	18.7	4.7	7.1	29.3	3.0	7.4
11.5	7.7	23.1	19.9	4.5	24.7	29.7	3.0	8.4
12.0	7.4	39.1	21.1	4.2	7.0	30.3	2.9	11.7
12.5	7.1	4.6	21.7	4.1	11.0	31.5	2.8	17.4
13.5	6.5	16.6	22.5	4.0	5.4	35.8	2.5	6.4
14.4	6.1	14.7	23.2	3.8	12.2	36.7	2.4	4.5
15.0	5.9	16.4	24.0	3.7	52.7	37.3	2.4	4.6
15.2	5.8	32.7	25.1	3.5	75.1	39.1	2.3	6.4
15.6	5.7	9.6	25.5	3.5	10.3			

Table X sets forth the 2 θ , d-spacings and relative intensities of Form Y. The numbers as listed are computer-generated.

5 Table X. Intensities and Peak Locations Representative of D,L-Tartrate Form Y.

Angle 2 θ	d-value (Å)	I (rel.)
6.2	14.2	100.0
12.0	7.4	39.1
15.2	5.8	32.7
18.1	4.9	32.2
24.0	3.7	52.7
25.1	3.5	75.1

Single Crystal X-ray Analysis

Single crystals for the L-tartrate salt Forms B and C were obtained and investigated by X-ray diffraction. For each form, a representative crystal was surveyed and a 1Å data set (maximum $\sin \Theta/\lambda=0.5$) was collected on a Siemens R4RA/v diffractometer. Atomic scattering factors were taken from the International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. IV, pp. 55, 99 and 149 (Birmingham: Kynoch Press, 1974). Single crystal X-ray data were collected at room temperature. All crystallographic calculations were facilitated by the SHELXTL™ system (SHELXTL™ Reference Manual, Version 5.1, Bruker AXS, Madison, WI 1997). The pertinent crystal data collection and refinement are summarized in Table XI below for Form B and in Table XII below for Form C.

For both Forms, the trial structure was obtained by direct methods and was then refined routinely. A difference map revealed two waters of crystallization – one for each salt molecule. Hydrogen positions were calculated wherever possible. The hydrogens on nitrogen and oxygen were located by difference Fourier techniques. The hydrogen parameters were added to the structure factor calculations but were not refined. The shifts calculated in the final cycles of least squares refinement were all less than 0.1 of the corresponding standard deviations. For Form B, the final R-index was 3.25%. For Form C, the final R-index was 3.47%. A final difference Fourier revealed no missing or misplaced electron density. The refined structure was plotted using the SHELXTL plotting package and is shown in Figure 8A (Form B) and 8B (Form C). The absolute configuration was based on the use of L(+)-tartaric acid.

Table XIII sets forth the atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Form B. Table XIV lists the observed bond lengths [$\text{\AA}$] and angles [$^\circ$] for Form B. In Table XV, the anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Form B are set forth to allow calculation of the anisotropic displacement factor exponent which has the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$. Finally, in Table XVI, below, hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Form B are listed.

Table XVII sets forth the atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Form C. Table XVIII lists the observed bond lengths [$\text{\AA}$] and angles [$^\circ$] for Form C. In Table XIX, the anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Form C are set forth to allow calculation of the anisotropic displacement factor exponent which has the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$. Finally, in Table XX, below, hydrogen Coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Form C are listed.

22 4/22

Table XL Crystal Structure Data and Measurement Parameters: L-Tartrate Salt Form B

Parameter	L-Tartrate Form B
Empirical formula	$C_{12}H_{14}N_3^+C_4H_4O_6^-$
Formula weight	361.35
Crystal System	Orthorhombic
Space Group	P2(1)2(1)2(1)
Crystal Size, mm ³	0.01 x 0.06 x 0.10
a	7.0753(5) Å
b	7.7848(5) Å
c	29.870(2) Å
α	90°
γ	90°
β	90°
Volume	1645.21(19) Å ³
Density calc'd, ρ	1.459 g/cm ³
Z	4
Temperature	298(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Absorption coefficient	0.844 mm ⁻¹
F(000)	760
Reflections collected	3490
Independent reflections	1318 [R(int) = 0.0542]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	1318 / 0 / 251
Goodness-of-fit on F ²	0.856
Final R indices [$>2\sigma(I)$]	R1 = 0.0325, wR2 = 0.0638
Absolute structure parameter	0.0031(3)
Largest diff. peak and hole	0.115 and -0.150 e.Å ⁻³

Table XII. Crystal Structure Data and Measurement Parameters: L-Tartrate Salt Form C

Parameter	L-Tartrate Hydrate Form C
Empirical formula	$C_{13}H_{14}N_2^+C_4H_4O_6^- \cdot H_2O$
Formula weight	379.37
Crystal System	Monoclinic
Space Group	P2(1)
Crystal Size, mm ³	0.04 x 0.38 x 0.30
X-ray Code	F811
a	7.5120 Å
b	29.854 Å
c	7.671 Å
α	90°
γ	90°
β	90.40°
Volume	1720.3 Å ³
Density calc'd, ρ	1.485 g/cm ³
Z	4
Temperature	298(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Absorption coefficient	0.974 mm ⁻¹
F(000)	600
Reflections collected	1983
Independent reflections	1817 [R(int) = 0.0224]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	1817 / 0 / 528
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0347, wR2 = 0.0834
Absolute structure parameter	0.0(3)
Largest diff. peak and hole	0.188 and -0.230 e Å ⁻³

23 ~~10~~

Table XIII. Atomic Coordinates ($\times 10^4$) And Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For Form B. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_i tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(1)	8211(8)	10638(7)	12233(1)	81(1)
C(2)	8968(8)	9093(11)	12235(2)	72(2)
C(3)	8083(11)	7829(8)	12047(2)	75(2)
N(4)	8431(8)	7715(8)	11853(1)	64(1)
C(5)	5824(9)	8313(8)	11834(2)	50(1)
C(6)	6502(8)	10752(9)	12025(2)	49(1)
C(7)	5878(8)	12398(7)	11985(1)	48(1)
C(8)	4007(8)	12557(8)	11762(2)	41(1)
C(9)	3107(7)	11097(7)	11572(1)	42(1)
C(10)	3890(8)	9495(7)	11805(1)	49(1)
C(11)	2865(7)	14122(6)	11634(1)	44(1)
C(12)	891(8)	13347(8)	11573(1)	53(1)
C(13)	1397(7)	11888(6)	11315(1)	48(1)
C(14)	3510(6)	14823(6)	11182(1)	43(1)
N(15)	3597(5)	13405(5)	10838(1)	39(1)
C(16)	1962(6)	12183(5)	10838(1)	46(1)
C(20)	7858(9)	6393(6)	10523(1)	37(1)
O(21)	9522(5)	6116(4)	10803(1)	47(1)
O(22)	6680(4)	5324(4)	10349(1)	47(1)
C(23)	7033(6)	8162(5)	10823(1)	32(1)
O(24)	5082(4)	8318(4)	10542(1)	44(1)
C(25)	8083(6)	9486(5)	10339(1)	31(1)
O(26)	7783(4)	9178(4)	9873(1)	35(1)
C(27)	7520(6)	11321(6)	10485(2)	35(1)
O(28)	7085(4)	11855(4)	10852(1)	43(1)
O(29)	7881(4)	12417(4)	10148(1)	47(1)

Table XIV. Bond lengths [Å] and angles [°] for L-Tartarate Form B.

Bond Lengths			
N(1)-C(2)	1.316(6)	C(11)-C(12)	1.532(6)
N(1)-C(6)	1.362(6)	C(12)-C(13)	1.547(6)
C(2)-C(3)	1.413(7)	C(13)-C(16)	1.531(5)
C(3)-N(4)	1.314(7)	C(14)-N(15)	1.510(5)
N(4)-C(5)	1.370(6)	N(15)-C(16)	1.498(5)
C(5)-C(10)	1.411(6)	C(20)-O(21)	1.221(5)
C(5)-C(6)	1.403(7)	C(20)-O(22)	1.288(5)
C(6)-C(7)	1.412(6)	C(20)-C(23)	1.525(6)
C(7)-C(8)	1.361(6)	C(23)-O(24)	1.420(5)
C(8)-C(9)	1.421(6)	C(23)-C(25)	1.521(5)
C(8)-C(11)	1.511(6)	C(25)-O(26)	1.428(6)
C(9)-C(10)	1.368(6)	C(25)-C(27)	1.526(6)
C(9)-C(13)	1.504(6)	C(27)-O(28)	1.227(5)
C(11)-C(14)	1.526(5)	C(27)-O(29)	1.281(5)
Bond Angles			
C(2)-N(1)-C(6)	115.0(5)	C(14)-C(11)-C(12)	107.9(3)
N(1)-C(2)-C(3)	123.9(5)	C(11)-C(12)-C(13)	100.2(3)
N(4)-C(3)-C(2)	121.8(5)	C(9)-C(13)-C(16)	110.0(4)
C(3)-N(4)-C(5)	116.0(5)	C(9)-C(13)-C(12)	100.8(4)
N(4)-C(5)-C(10)	118.3(6)	C(16)-C(13)-C(12)	108.2(4)
N(4)-C(5)-C(6)	121.5(6)	N(15)-C(14)-C(11)	110.6(4)
C(10)-C(5)-C(6)	120.2(6)	C(16)-N(15)-C(14)	115.7(3)
N(1)-C(6)-C(5)	121.8(6)	N(15)-C(16)-C(13)	111.2(3)
N(1)-C(6)-C(7)	117.8(6)	O(21)-C(20)-O(22)	126.1(5)
C(5)-C(6)-C(7)	120.3(5)	O(21)-C(20)-C(23)	119.4(5)
C(6)-C(7)-C(8)	119.0(5)	O(22)-C(20)-C(23)	114.5(5)
C(7)-C(8)-C(9)	120.7(5)	O(24)-C(23)-C(25)	108.5(3)
C(7)-C(8)-C(11)	131.5(5)	O(24)-C(23)-C(20)	114.8(4)
C(9)-C(8)-C(11)	107.7(4)	C(25)-C(23)-C(20)	108.6(3)
C(10)-C(9)-C(8)	121.2(5)	O(26)-C(25)-C(23)	111.0(3)
C(10)-C(9)-C(13)	129.8(5)	O(26)-C(25)-C(27)	111.2(3)
C(8)-C(9)-C(13)	108.7(5)	C(23)-C(25)-C(27)	112.0(4)
C(9)-C(10)-C(5)	118.6(5)	O(28)-C(27)-O(29)	125.4(4)
C(8)-C(11)-C(14)	110.7(4)	O(28)-C(27)-C(25)	119.8(4)
C(8)-C(11)-C(12)	101.6(4)	O(29)-C(27)-C(25)	114.7(4)

24 12/21

Table XV. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For Form B. (The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$).

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N(1)	63(4)	70(4)	50(3)	12(2)	-2(3)	8(3)
C(2)	54(4)	114(6)	49(4)	20(4)	-3(3)	8(5)
		)				
C(3)	79(5)	78(5)	66(4)	14(4)	-6(4)	30(5)
N(4)	78(4)	54(4)	60(3)	8(3)	-9(3)	13(3)
C(5)	65(4)	45(4)	39(3)	5(3)	-3(3)	6(4)
C(6)	41(4)	69(5)	36(3)	8(3)	-9(3)	1(4)
C(7)	51(4)	56(5)	38(3)	3(3)	-2(3)	-5(4)
C(8)	45(4)	41(4)	38(3)	4(3)	1(3)	-3(4)
C(9)	46(4)	40(4)	40(3)	12(3)	9(3)	-4(4)
C(10)	54(4)	52(5)	41(3)	8(3)	-5(3)	-14(4)
C(11)	49(3)	43(3)	38(3)	-1(3)	1(3)	-1(3)
C(12)	45(4)	63(4)	50(3)	6(3)	7(3)	3(3)
C(13)	42(3)	49(3)	48(3)	11(3)	-3(3)	-4(3)
C(14)	43(3)	39(3)	46(3)	-3(3)	2(2)	-1(3)
N(15)	35(3)	41(3)	40(2)	7(2)	3(2)	-2(2)
C(16)	42(3)	51(3)	44(3)	6(3)	-4(3)	-2(3)
C(20)	48(4)	30(4)	33(3)	9(3)	10(3)	-6(4)
O(21)	30(2)	41(2)	68(2)	3(2)	-5(2)	7(2)
O(22)	44(2)	22(2)	73(2)	-5(2)	-2(2)	2(2)
C(23)	26(3)	28(3)	42(3)	0(2)	7(2)	0(3)
O(24)	33(2)	33(2)	68(2)	-10(2)	4(2)	1(2)
C(25)	35(3)	25(3)	32(3)	-7(2)	-1(2)	4(3)
O(26)	35(2)	32(2)	38(2)	-5(1)	3(2)	-1(2)
C(27)	22(3)	40(4)	42(4)	-7(3)	-8(3)	1(3)
O(28)	53(2)	36(2)	41(2)	-7(2)	2(2)	2(2)
O(29)	74(2)	27(2)	41(2)	5(2)	7(2)	4(2)

Table XVI. Hydrogen Coordinates ($\times 10^4$) And Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For Form B.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	10149	8958	12387	80
H(3A)	8710	8576	12082	80
H(7A)	6264	13354	12108	80
H(10A)	3292	8548	11480	80
H(11A)	2887	15004	11888	80
H(12A)	76	14082	11398	80
H(12B)	295	13097	11858	80
H(13A)	372	10840	11321	80
H(14A)	2638	15704	11082	80
H(14B)	4748	15344	11213	80
H(15A)	3800(70)	14000(80)	10578(14)	80
H(15B)	4880(70)	12850(80)	10887(14)	80
H(18A)	2302	11158	10872	80
H(18B)	894	12713	10888	80
H(23A)	7270	8427	10839	80
H(24A)	4880(70)	7400(80)	10401(15)	80
H(25A)	9419	9355	10397	80
H(28A)	6710(70)	9120(70)	9841(17)	80
H(29A)	7180(80)	13930(80)	10298(14)	80

Table XVII. Atomic Coordinates ($\times 10^4$) And Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For Form C. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_i tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(1)	-159(7)	10186(3)	-1642(7)	45(1)
C(2)	-239(10)	10333(3)	-58(10)	52(2)
C(3)	1241(10)	10448(3)	959(9)	50(2)
N(4)	2878(7)	10415(3)	368(8)	42(1)
C(5)	3033(8)	10257(3)	-1310(8)	33(2)
C(6)	1520(7)	10141(3)	-2302(8)	30(2)
C(7)	1723(7)	9967	-4007(7)	32(2)
C(8)	3381(7)	9902(3)	-4622(7)	25(1)
C(9)	4905(7)	10018(3)	-3648(7)	25(1)
C(10)	4759(8)	10194(3)	-2018(8)	38(2)
C(11)	6537(7)	9881(3)	-4655(7)	31(2)
C(12)	7003(7)	9395(3)	-4191(7)	33(2)
N(13)	5380(8)	9102(3)	-4292(8)	27(1)
C(14)	4292(7)	9171(3)	-5822(7)	29(1)
C(15)	4011(7)	9868(3)	-6277(7)	28(1)
C(16)	5826(8)	9887(3)	-6550(8)	41(2)
C(1X)	1541(7)	7444(3)	-5834(8)	23(1)
O(2X)	1182(4)	7444(2)	-7182(5)	36(1)
O(3X)	361(5)	7474(2)	-4418(5)	38(1)
C(4X)	3467(6)	7425(3)	-4997(7)	24(1)
O(5X)	3649(5)	7280(2)	-3247(5)	32(1)
C(6X)	4262(7)	7861(3)	-5336(7)	25(1)
O(7X)	3348(4)	8230(2)	-4482(5)	28(1)
C(8X)	6296(7)	7900(3)	-4948(7)	22(1)
O(8X)	7172(5)	7580(2)	-5428(5)	37(1)
O(10X)	6935(5)	8241(2)	-4266(5)	35(1)
O(1W)	3226(6)	7996(2)	-624(5)	37(1)
N(51)	3483(6)	6295(3)	3311(7)	43(1)
C(52)	3598(9)	6141(3)	4822(9)	47(2)
C(53)	2144(9)	6031(3)	5890(8)	45(2)
N(54)	494(7)	6065(3)	5313(7)	43(1)
C(55)	289(8)	6228(3)	3651(7)	30(1)
C(56)	1799(7)	6340(3)	2642(8)	30(2)
C(57)	1574(8)	6528(2)	950(8)	32(2)
C(58)	-85(8)	6593(3)	320(7)	27(1)
C(59)	-1609(7)	6472(2)	1339(7)	25(1)
C(60)	-1436(7)	6295(3)	2985(9)	35(2)
C(61)	-3249(8)	6621(3)	334(8)	32(2)
C(62)	-3717(7)	7097(3)	850(7)	33(2)
N(63)	-2068(8)	7382(3)	720(6)	26(1)
C(64)	-1014(7)	7329(3)	-916(6)	29(1)
C(65)	-765(7)	6828(3)	-1308(7)	30(1)
C(66)	-2599(8)	6612(3)	-1584(7)	36(2)
C(1Y)	-2999(7)	8596(3)	27(7)	26(1)
O(2Y)	-3633(5)	8257(2)	745(5)	35(1)
O(3Y)	-3884(5)	8934(2)	-462(5)	34(1)
C(4Y)	-986(6)	8611(3)	-356(7)	20(1)
O(5Y)	-53(4)	8261(2)	523(5)	28(1)
C(6Y)	-163(7)	9070(3)	-16(7)	23(1)
O(7Y)	-328(5)	9219(2)	1725(5)	33(1)
C(8Y)	1746(7)	9048(3)	-658(8)	24(1)
O(9Y)	2954(5)	9023(2)	572(5)	36(1)
O(10Y)	2085(5)	9039(2)	-2208(5)	37(1)
O(2W)	54(6)	8500(2)	4066(5)	38(1)

Table XVII. Bond lengths [Å] and angles [°] for L-Tartrate Form C.

Bond Lengths (Form C)			
N(1)-C(2)	1.294(8)	N(51)-C(52)	1.320(8)
N(1)-C(6)	1.369(7)	N(51)-C(56)	1.375(7)
C(2)-C(3)	1.396(10)	C(52)-C(53)	1.365(9)
C(3)-N(4)	1.316(8)	C(53)-N(54)	1.317(8)
N(4)-C(5)	1.377(8)	N(54)-C(55)	1.373(8)
C(5)-C(6)	1.407(8)	C(55)-C(60)	1.410(8)
C(5)-C(10)	1.421(9)	C(55)-C(56)	1.417(8)
C(6)-C(7)	1.417(8)	C(56)-C(57)	1.424(8)
C(7)-C(8)	1.349(8)	C(57)-C(58)	1.355(8)
C(8)-C(9)	1.407(8)	C(58)-C(59)	1.431(8)
C(8)-C(15)	1.526(8)	C(58)-C(65)	1.514(8)
C(9)-C(10)	1.362(8)	C(59)-C(60)	1.360(8)
C(9)-C(11)	1.511(8)	C(59)-C(61)	1.515(8)
C(11)-C(12)	1.534(8)	C(61)-C(62)	1.518(9)
C(11)-C(16)	1.545(8)	C(61)-C(66)	1.539(8)
C(12)-N(13)	1.501(7)	C(62)-N(63)	1.511(7)
N(13)-C(14)	1.504(6)	N(63)-C(64)	1.508(6)
C(14)-C(15)	1.525(8)	C(64)-C(65)	1.537(8)
C(15)-C(16)	1.528(8)	C(65)-C(66)	1.533(8)
C(1X)-O(2X)	1.216(6)	C(1Y)-O(3Y)	1.259(7)
C(1X)-O(3X)	1.295(6)	C(1Y)-O(2Y)	1.254(7)
C(1X)-C(4X)	1.518(7)	C(1Y)-C(4Y)	1.543(8)
C(4X)-O(5X)	1.417(6)	C(4Y)-O(5Y)	1.424(6)
C(4X)-C(6X)	1.517(8)	C(4Y)-C(6Y)	1.526(8)
C(6X)-O(7X)	1.419(7)	C(6Y)-O(7Y)	1.413(7)
C(6X)-C(8X)	1.541(7)	C(6Y)-C(8Y)	1.521(8)
C(8X)-O(10X)	1.240(7)	C(8Y)-O(10Y)	1.219(6)
C(8X)-O(9X)	1.267(7)	C(8Y)-O(9Y)	1.306(7)
Bond Angles (Form C)			
C(2)-N(1)-C(6)	115.5(6)	C(52)-N(51)-C(56)	115.6(5)
N(1)-C(2)-C(3)	124.4(7)	N(51)-C(52)-C(53)	123.4(6)
N(4)-C(3)-C(2)	122.2(6)	N(54)-C(53)-C(52)	123.6(6)
C(3)-N(4)-C(5)	115.6(5)	C(53)-N(54)-C(55)	116.0(5)
N(4)-C(5)-C(6)	121.1(6)	N(54)-C(55)-C(60)	119.6(5)
N(4)-C(5)-C(10)	119.0(5)	N(54)-C(55)-C(56)	120.4(5)
C(6)-C(5)-C(10)	119.8(6)	C(60)-C(55)-C(56)	120.0(5)
N(1)-C(6)-C(5)	121.3(6)	N(51)-C(56)-C(55)	121.0(6)
N(1)-C(6)-C(7)	118.9(5)	N(51)-C(56)-C(57)	118.8(5)
C(5)-C(6)-C(7)	119.9(5)	C(55)-C(56)-C(57)	120.1(5)
C(8)-C(7)-C(6)	118.8(5)	C(58)-C(57)-C(56)	119.0(5)
C(7)-C(8)-C(9)	121.9(5)	C(57)-C(58)-C(59)	120.4(5)
C(7)-C(8)-C(15)	130.5(5)	C(57)-C(58)-C(65)	131.4(5)
C(9)-C(8)-C(15)	107.4(5)	C(59)-C(58)-C(65)	107.9(5)
C(10)-C(9)-C(8)	120.9(5)	C(60)-C(59)-C(58)	121.9(5)
C(10)-C(9)-C(11)	130.2(5)	C(60)-C(59)-C(61)	130.8(5)
C(8)-C(9)-C(11)	108.7(5)	C(58)-C(59)-C(61)	107.1(5)
C(9)-C(10)-C(5)	118.7(5)	C(59)-C(60)-C(55)	118.7(5)
C(9)-C(11)-C(12)	108.9(5)	C(59)-C(61)-C(62)	109.2(5)
C(9)-C(11)-C(16)	101.6(5)	C(59)-C(61)-C(66)	102.4(5)
C(12)-C(11)-C(16)	107.9(5)	C(62)-C(61)-C(66)	109.8(5)
N(13)-C(12)-C(11)	110.8(5)	N(63)-C(62)-C(61)	109.8(5)
C(14)-N(13)-C(12)	113.6(4)	C(64)-N(63)-C(62)	114.9(4)
Bond Angles (Form C)			

26 1/16

N(13)-C(14)-C(15)	110.8(4)	N(63)-C(64)-C(65)	110.6(4)
C(16)-C(15)-C(14)	108.6(5)	C(58)-C(65)-C(66)	101.8(4)
C(16)-C(15)-C(8)	101.6(4)	C(58)-C(65)-C(64)	109.1(4)
C(14)-C(15)-C(8)	109.8(4)	C(66)-C(65)-C(64)	108.9(5)
C(15)-C(16)-C(11)	99.7(4)	C(65)-C(66)-C(61)	99.3(4)
O(2X)-C(1X)-O(3X)	123.7(5)	O(3Y)-C(1Y)-O(2Y)	125.2(5)
O(2X)-C(1X)-C(4X)	121.2(5)	O(3Y)-C(1Y)-C(4Y)	116.1(5)
O(3X)-C(1X)-C(4X)	115.1(5)	O(2Y)-C(1Y)-C(4Y)	118.7(5)
O(5X)-C(4X)-C(6X)	113.4(4)	O(5Y)-C(4Y)-C(6Y)	112.3(4)
O(5X)-C(4X)-C(1X)	114.0(4)	O(5Y)-C(4Y)-C(1Y)	111.8(4)
C(6X)-C(4X)-C(1X)	107.5(4)	C(6Y)-C(4Y)-C(1Y)	112.7(4)
O(7X)-C(6X)-C(4X)	112.0(4)	O(7Y)-C(6Y)-C(8Y)	114.1(4)
O(7X)-C(6X)-C(8X)	111.8(4)	O(7Y)-C(6Y)-C(4Y)	113.9(4)
C(4X)-C(6X)-C(8X)	113.7(4)	C(8Y)-C(6Y)-C(4Y)	106.7(4)
O(10X)-C(8X)-O(9X)	125.6(5)	O(10Y)-C(8Y)-O(9Y)	123.7(5)
O(10X)-C(8X)-C(6X)	119.3(5)	O(10Y)-C(8Y)-C(6Y)	121.4(5)
O(9X)-C(8X)-C(6X)	115.1(5)	O(9Y)-C(8Y)-C(6Y)	114.9(5)

Table XIX. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For Form C. (The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$).

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N(1)	42(4)	46(4)	46(4)	-8(3)	4(3)	0(3)
C(2)	53(5)	51(5)	52(5)	-5(4)	9(4)	3(4)
C(3)	63(5)	40(4)	49(4)	-2(4)	19(4)	11(4)
N(4)	59(4)	30(3)	37(3)	-8(3)	-7(3)	11(3)
C(5)	44(4)	19(3)	35(4)	1(3)	-8(3)	9(3)
C(6)	27(3)	25(4)	39(4)	1(3)	3(3)	3(3)
C(7)	30(4)	36(4)	30(4)	-1(3)	-10(3)	4(3)
C(8)	28(4)	27(3)	19(3)	1(2)	-4(3)	3(3)
C(9)	27(3)	20(3)	29(4)	4(3)	-9(3)	0(3)
C(10)	33(4)	32(4)	44(4)	-8(3)	-14(3)	-4(3)
C(11)	30(3)	26(4)	38(4)	0(3)	-1(3)	-6(3)
C(12)	22(3)	44(4)	34(3)	0(3)	0(3)	0(3)
N(13)	27(3)	32(3)	21(3)	1(2)	0(2)	1(2)
C(14)	26(3)	34(4)	27(3)	-4(3)	-11(3)	-1(3)
C(15)	24(3)	29(4)	30(3)	7(3)	-5(3)	-2(3)
C(16)	42(4)	41(4)	39(4)	5(3)	7(3)	-2(3)
C(1X)	23(3)	19(3)	28(4)	-1(3)	8(3)	1(3)
O(2X)	28(2)	56(3)	25(2)	-7(2)	-2(2)	-1(2)
O(3X)	19(2)	69(3)	26(2)	8(2)	5(2)	2(2)
C(4X)	19(3)	30(3)	24(3)	5(3)	-1(2)	1(3)
O(5X)	29(2)	34(2)	33(2)	5(2)	-5(2)	8(2)
C(6X)	20(3)	28(3)	26(3)	-1(3)	2(2)	1(3)
O(7X)	21(2)	25(2)	36(2)	-3(2)	5(2)	4(2)
C(8X)	21(3)	30(4)	16(3)	-2(3)	1(2)	5(3)
O(9X)	19(2)	43(3)	49(3)	-10(2)	-1(2)	4(2)
O(10X)	26(2)	35(3)	45(2)	-10(2)	-7(2)	-1(2)
O(1W)	28(2)	47(3)	35(2)	-9(2)	1(2)	-1(2)
N(51)	29(3)	47(4)	54(4)	7(3)	-3(3)	8(3)
C(52)	44(4)	46(4)	51(5)	11(4)	-9(4)	4(3)
C(53)	50(5)	48(4)	35(4)	2(3)	-4(3)	10(4)
N(54)	53(4)	40(3)	37(3)	4(3)	5(3)	8(3)
C(55)	34(4)	28(3)	27(3)	5(3)	4(3)	3(3)
C(56)	28(4)	25(3)	36(4)	-5(3)	2(3)	2(3)
C(57)	30(4)	34(4)	32(4)	4(3)	7(3)	3(3)
C(58)	32(4)	24(4)	24(3)	-1(3)	5(3)	-1(3)
C(59)	22(3)	21(3)	33(4)	0(3)	1(3)	-2(3)
C(60)	25(3)	32(4)	49(4)	3(3)	10(3)	-3(3)
C(61)	26(3)	30(4)	40(4)	2(3)	-6(3)	-6(3)
C(62)	25(3)	35(4)	38(4)	4(3)	0(3)	-2(3)
N(63)	25(3)	27(3)	27(3)	-2(2)	5(2)	1(2)
C(64)	36(3)	33(4)	18(3)	2(3)	8(3)	1(3)
C(65)	35(3)	33(4)	21(3)	-5(3)	3(3)	6(3)
C(66)	42(4)	32(4)	33(4)	-6(3)	-6(3)	2(3)
C(1Y)	23(3)	38(4)	17(3)	-1(3)	-6(2)	0(3)
O(2Y)	21(2)	42(3)	43(2)	11(2)	5(2)	-2(2)
O(3Y)	19(2)	41(3)	44(3)	11(2)	3(2)	8(2)
C(4Y)	18(3)	22(3)	21(3)	3(2)	-1(2)	4(3)
O(5Y)	21(2)	31(2)	30(2)	3(2)	-2(2)	4(2)
C(6Y)	23(3)	30(3)	17(3)	4(3)	1(2)	7(3)
O(7Y)	32(2)	37(3)	31(3)	-3(2)	6(2)	7(2)
C(8Y)	23(3)	16(3)	33(4)	3(3)	-2(3)	-4(2)

22 1/27

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O(9Y)	19(2)	61(3)	27(2)	-9(2)	-6(2)	5(2)
O(10Y)	28(2)	57(3)	24(2)	4(2)	6(2)	1(2)
O(2W)	32(2)	50(3)	35(3)	7(2)	-2(2)	3(2)

Table XX. Hydrogen Coordinates ($\times 10^4$) And Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For Form C.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	-1358	10368	435	80
H(3)	1068	10546	2094	80
H(7)	732	9899	-4680	80
H(10)	5770	10272	-1377	80
H(11)	7541	10088	-4476	80
H(12A)	7898	9284	-4890	80
H(12B)	7499	9383	-3021	80
H(13X)	5710(100)	8750(30)	-4280(90)	80
H(13Y)	4880(100)	9130(30)	-3380(100)	80
H(14A)	3147	9025	-5787	80
H(14B)	4897	9035	-6803	80
H(15)	3202	9720	-7264	80
H(16A)	5715	10190	-6898	80
H(16B)	6570	9712	-7324	80
H(3XX)	-980(110)	7490(30)	-4900(90)	80
H(4X)	4082	7208	-5730	80
H(5XX)	3350(100)	7550(30)	-2800(100)	80
H(8X)	4144	7938	-6589	80
H(7XX)	3230(100)	8210(30)	-3240(100)	80
H(1WX)	2080(110)	8070(30)	-390(90)	80
H(1WY)	4280(110)	8050(30)	-270(100)	80
H(52)	4720	6106	5423	80
H(53)	2329	5927	7019	80
H(57)	2559	6805	286	80
H(60)	-2435	6220	3610	80
H(61)	-4250	6416	511	80
H(62A)	-4647	7211	87	80
H(62B)	-4158	7101	2035	80
H(63X)	-2480(100)	7730(30)	650(90)	80
H(63Y)	-1300(100)	7380(30)	1730(100)	80
H(64A)	141	7470	-772	80
H(64B)	-1620	7471	-1889	80
H(65)	16	6777	-2307	80
H(66A)	-2509	6308	-2010	80
H(66B)	-3358	6788	-2329	80
H(4Y)	-880	8553	-1607	80
H(6YX)	-140(100)	8240(30)	1670(100)	80
H(6Y)	-797	9288	-757	80
H(7YX)	-100(110)	9020(30)	2280(100)	80
H(9YX)	4230(110)	8990(30)	40(90)	80
H(2WX)	1040(110)	8370(30)	4630(100)	80
H(2WY)	-990(110)	8380(30)	4830(100)	80

28 ~~11/08~~

The powder X-ray diffraction patterns for Forms B and C were calculated from the respective single crystal data gathered for each L-tartrate salt form via the use of the XFOG and XPOW computer programs provided as part of the SHELXTL™ computer library. The calculated powder pattern for Form B is shown in Figure 4A. The calculated powder pattern for Form C is shown in Figure 4B.

A comparison of the observed Form B powder pattern and the calculated pattern results are displayed in the overlaid powder X-ray diffraction pattern of Figure 5A. The lower pattern trace corresponds to the calculated powder pattern (from single crystal results) and the upper pattern corresponds to a representative experimental powder pattern. The general match between the two patterns indicates the agreement between powder sample and the corresponding single crystal structure.

A comparison of the observed Form C powder pattern and the calculated pattern results are displayed in the overlaid powder X-ray diffraction pattern of Figure 5B. The lower pattern trace corresponds to the calculated powder pattern (from single crystal results) and the upper pattern corresponds to a representative experimental powder pattern. The general match between the two patterns indicates the agreement between powder sample and the corresponding single crystal structure.

Solid State NMR

Forms A, B and C of the L-tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene were characterized by solid state NMR techniques. Approximately 300 mg of a sample was tightly packed into 7mm ZrO spinner. The ¹³C spectra were collected using cross-polarization magic angle spinning (CPMAS) at 295 K on Bruker 7mm WB MAS probe positioned into a wide-bore Bruker Avance DRX 500 MHz NMR spectrometer. The samples were spun at 7 kHz. The cross-polarization contact time was set to 1 ms. The total of 512 scans were acquired for most of the samples resulting in approximately 30 minute acquisition times. The spectra were referenced using external sample of adamantane with the most upfield methyl signal set to 29.5 ppm.

The resulting ¹³C CPMAS spectra of Forms A, B and C are shown in Figures 7A, 7B and 7C, respectively. The samples behaved reasonably well from the point of view of solid state spectra quality. The resolution was good and the sensitivity was acceptable. The spectra features of all the compounds differ substantially from each other suggesting that solid state NMR can easily resolve the minor physical/chemical differences between the samples.

All the peaks marked with asterisks (*) are spinning sidebands in Figure 7A, 7B and 7C. The spinning sidebands are displaced at multiple of the spinning frequencies along both sides of the real peaks (centerbands). The spinning speed was set to 7 kHz which at the 500 MHz magnet translates into 55.7 ppm. The sideband intensities depend on the spinning

speed (the higher the speed the lower the sideband intensity) and on the size of the anisotropic contribution of the chemical shielding for the given carbon. They can be easily distinguished from centerbands by variable spinning speed experiments. Carbonyl and aromatic sites tend to have very intense sidebands due to their large chemical shielding anisotropies. CH and CH₂ type of carbons give origin to relatively small spinning sidebands. Methyl groups (CH₃) usually don't generate any sidebands.

The major resonance peaks (those downfield from 100 ppm; ± 0.1 ppm) for the solid state carbon spectrum of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene L-tartrate salt Forms A, B and C are listed in Table XXI.

10 Table XXI. Major Solid State ¹³C-NMR Resonance Peaks For 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene L-Tartrate Salt Forms A, B and C (Only Peaks Downfield from 100 ppm Listed) (Adamantane 29.5 ppm Standard).

FORM A ¹³ C (ppm) Solid	FORM B ¹³ C (ppm) Solid	FORM C ¹³ C (ppm) Solid
178.4	179.2	179.0
149.3	178.0	176.1
147.4	147.4	147.5
145.1	145.2	144.5
122.9	144.4	124.6
	124.8	
	122.5	

The L-tartrate, the D-tartrate, the D,L-tartrate and the meso-tartrate salts of the invention (hereafter "the active salts") can be administered via either the oral, transdermal (e.g., through the use of a patch), intranasal, sublingual, rectal, parenteral or topical routes. Transdermal and oral administration are preferred. These salts are, most desirably, administered in dosages ranging from about 0.01 mg up to about 1500 mg per day, preferably from about 0.1 to about 300 mg per day in single or divided doses, although variations will necessarily occur depending upon the weight and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of about 0.001 mg to about 10 mg per kg of body weight per day is most desirably employed. Variations may nevertheless occur depending upon the weight and condition of the persons being treated and their individual responses to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval during which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active salts can be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by any of the several routes previously indicated. More

29

particularly, the active salts can be administered in a wide variety of different dosage forms, e.g., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, transdermal patches, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents. In addition, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the active compound is present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

10 For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc can be used for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various combinations thereof.

For parenteral administration, a solution of an active salt in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8), if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

It is also possible to administer the active salts topically and this can be done by way of creams, a patch, jellies, gels, pastes, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

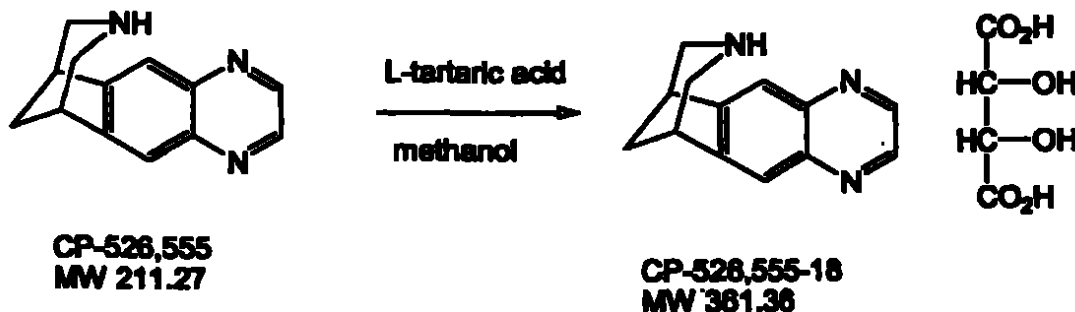
EXAMPLES

The following examples illustrate the methods and compounds of the present invention. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific Examples.

5

Example 1

L-Tartrate Salt of 5,8,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (Anhydrous Polymorph, Form B)



A speck-free vessel was charged with L-tartaric acid (780 grams, 1.1 equiv.) and methanol (7.5 L). The contents of the vessel were stirred until solution and speck free filtered into the crystallization vessel. 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene free base (992 grams) and methanol (7.5 L) were dissolved in the vessel; the mixture was maintained at between 20 to 25 °C. The solution of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene free base was added over about 45 minutes to the L-tartaric acid solution through a filter to render the solution speck and fiber free. The product was allowed to stir at 20 to 25 °C overnight and isolated by filtration. The product was dried under vacuum at 35 to 45 °C to give 1618.4 grams (95.4%) of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene L-tartrate salt Form B (MW 361.36). M.p. 210.5 °C; verified as Form B by powder x-ray diffraction.

20

Example 2

L-Tartrate Salt of 5,8,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (Anhydrous Polymorph, Form A)

A reactor was charged with 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene free base (2 g; 0.0095 mole, 1.0 equiv.) and methanol (60 mL, 30 mL/g). The mixture was stirred at 20 to 25 °C until completely dissolved. A second reactor containing a solution of L-tartaric acid (1.55 g, 0.0103 mole, 1.1 equiv.) dissolved in methanol (60 mL, 30 mL/g) was heated to reflux in methanol (i.e., 60 to 66 °C). The free base solution was added to the L-tartaric acid solution at methanolic reflux temperature over 20 minutes. The resulting slurry was cooled to 20 to 25 °C over a 1 hour period. The reaction mixture was allowed to stir for approximately 2 hours followed by isolation of the product by filtration. The solid product was washed with methanol (10 mL), then dried under vacuum at 30 to 35 °C to

30

give 3.3 grams (97%) of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene L-tartrate Form A. The identity as Form A was determined by PXRD as compared with standard samples.

Example 3

5 L-Tartrate Salt Form C of 5,8,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (Form C)

Preparation of CP-526,555-18 Form C from Form A or Form B:

10 L-tartrate salt Form B (~5g) was dissolved in water (10 to 15 ml). Acetonitrile (200 to 300 ml) was added and Form C formed as a white precipitate. The resulting slurry was allowed to stir for 10 minutes and then filtered. The wet cake was then allowed to air dry. Product was determined to be Form C by NIR spectroscopy, DSC and PXRD analysis. This procedure may be run with Form A to yield Form C.

Example 4

15 L-Tartrate Salt Form A of 5,8,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (Form A)

Preparation of Form A from Form C: L-tartrate salt Form C (~2g) was added to 200 to 300 mL hot ethanol (~75°C) and allowed to stir for 30 minutes. The sample was filtered hot and then dried in a 45°C vacuum oven (house vacuum). The material was determined to be Form A by NIR spectroscopy, DSC, and PXRD analysis.

- 38 -

CLAIMS

1. The tartrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentene.

2. A compound according to claim 1 which is the L-tartrate salt and is anhydrous.

5 3. A compound according to claim 2 characterized substantially by at least one of the following powder x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2 θ as measured with copper radiation chosen from: 6.1, 16.8 and 21.9.

10 4. A compound according to claim 2 characterized substantially by the following principal powder x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2 θ and d-spacings as measured with copper radiation:

Angle 2 θ	d-value (Å)
6.1	14.5
12.2	7.2
13.0	6.8
14.7	6.0
16.8	5.3
19.4	4.6
21.9	4.1
24.6	3.6

5. A compound according to claim 3 characterized substantially by solid state ¹³C NMR resonance peaks at 178.4, 145.1, and 122.9 ppm.

15 6. A compound according to claim 2 characterized substantially by at least one powder x-ray diffraction pattern peaks in terms of 2 θ measured with copper radiation chosen from: 5.9 and 21.8.

- 39 -

7. A compound according to claim 2 characterized substantially by the principal powder x-ray diffraction pattern peaks in terms of 2θ and d-spacings measured with copper radiation:

Angle 2θ	d-value (Å)
5.9	15.0
12.8	6.9
14.4	6.1
15.3	5.8
16.9	5.2
17.2	5.2
21.8	4.1
23.8	3.7
25.1	3.5

8. A compound according to claim 6 characterized substantially by the solid state ^{13}C NMR principal resonance peaks at: 179.2, 178.0, 144.4, 124.8 and 122.5 ppm.

9. A compound according to claim 1 which is the L-tartrate salt and a hydrate.

10. A compound according to claim 9 characterized substantially by at least one of the powder x-ray diffraction pattern peaks in terms of 2θ as measured with copper radiation chosen from: 11.8, 16.5, 23.1 and 26.5.

10 11. A compound according to claim 9 characterized substantially by the principal powder x-ray diffraction pattern peaks in terms of 2θ and d-spacings as measured with copper radiation:

Angle 2θ (± 0.2)	d-value (Å) (± 0.2)
5.9	15.1
11.8	7.5
16.5	5.4
21.2	4.2
23.1	3.8
23.8	3.7
26.5	3.4

- 40 -

12. A compound according to claim 10 characterized substantially by solid state ^{13}C NMR principal resonance peaks: 179.0, 176.1, 147.5 and 144.5 ppm.

13. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound according to any of claims 1, 2, 3, 6, 9 and 10.

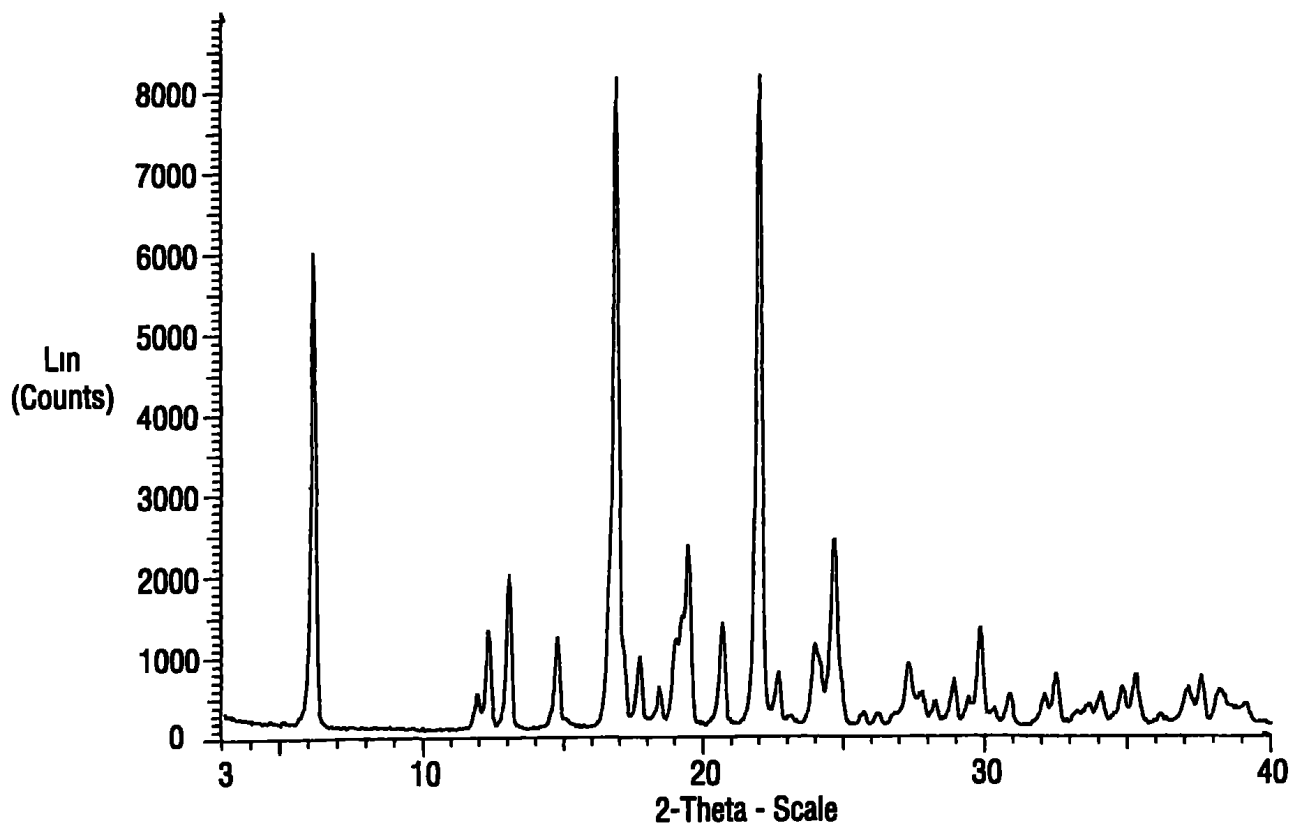
5 14. The use of a compound according to any of claims 1, 2, 3, 6, 9 and 10 in the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, pyoderma gangrenosum, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, spastic dystonia, chronic pain, acute pain, celiac sprue, pouchitis, vasoconstriction, anxiety, panic disorder, depression, bipolar disorder, autism, sleep disorders, jet lag, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cognitive dysfunction;
10 drug/toxin-induced cognitive impairment arising from alcohol, barbiturates, vitamin deficiencies, recreational drugs, lead, arsenic, or mercury; disease-induced cognitive impairment arising from Alzheimer's disease, senile dementia, vascular dementia, Parkinson's disease, multiple sclerosis, AIDS, encephalitis, trauma, renal and hepatic encephalopathy, hypothyroidism, Pick's disease, Korsakoff's syndrome, frontal dementia or subcortical dementia; hypertension, bulimia, anorexia,
15 obesity, cardiac arrhythmias, gastric acid hypersecretion, ulcers, pheochromocytoma, progressive supramuscular palsy, chemical dependencies and addictions on or to nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, barbiturates, opioids or cocaine; headache, migraine, stroke, traumatic brain injury (TBI), obsessive-compulsive disorder (OCD), psychosis, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, dyslexia, schizophrenia, multi-infarct dementia, age-related cognitive
20 decline, epilepsy, including petit mal absence epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and Tourette's Syndrome.

15. The use of a compound according to any of claims 1, 2, 3, 6, 9 and 10 in the manufacture of a medicament for the treatment of nicotine dependency, addiction and withdrawal.

[Handwritten signature]

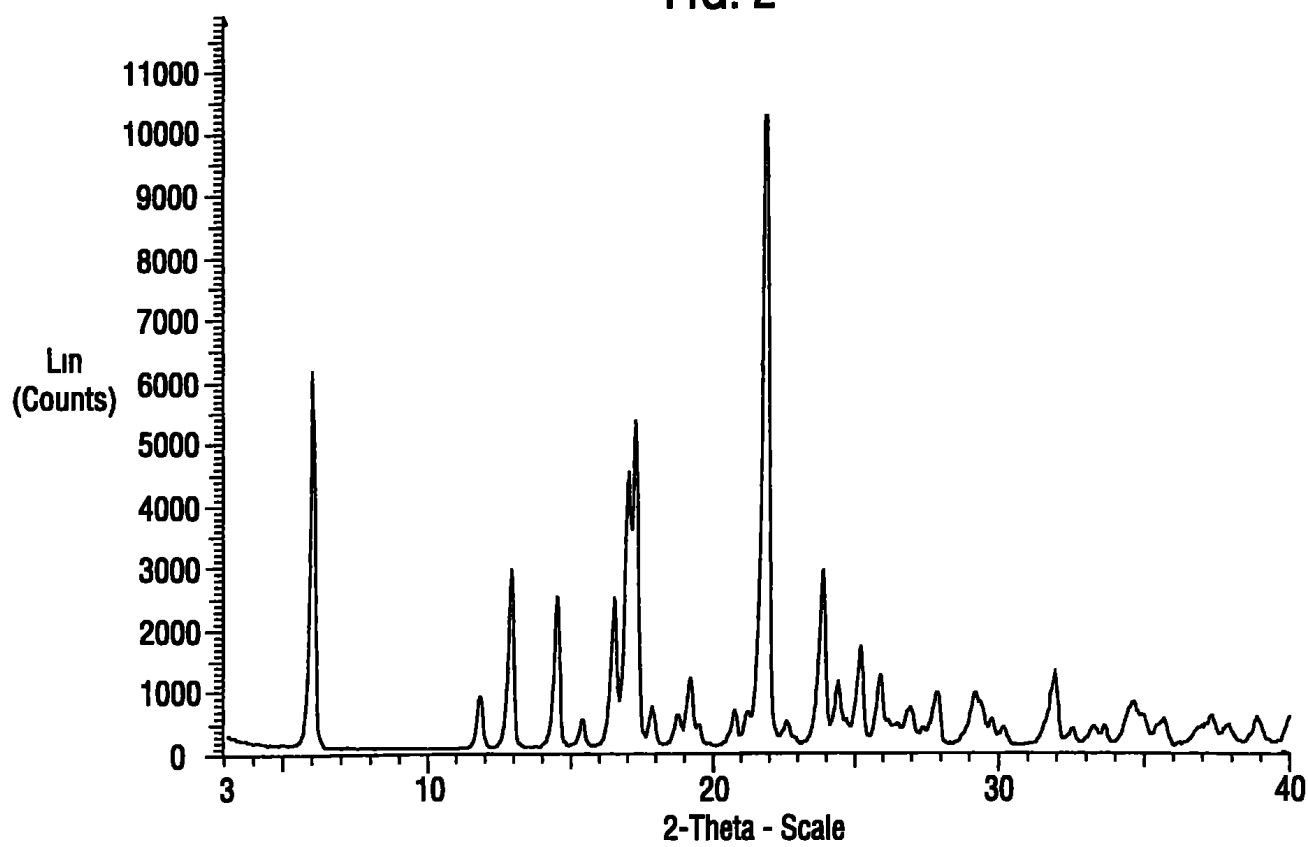
1/20

FIG. 1



1/27

FIG. 2

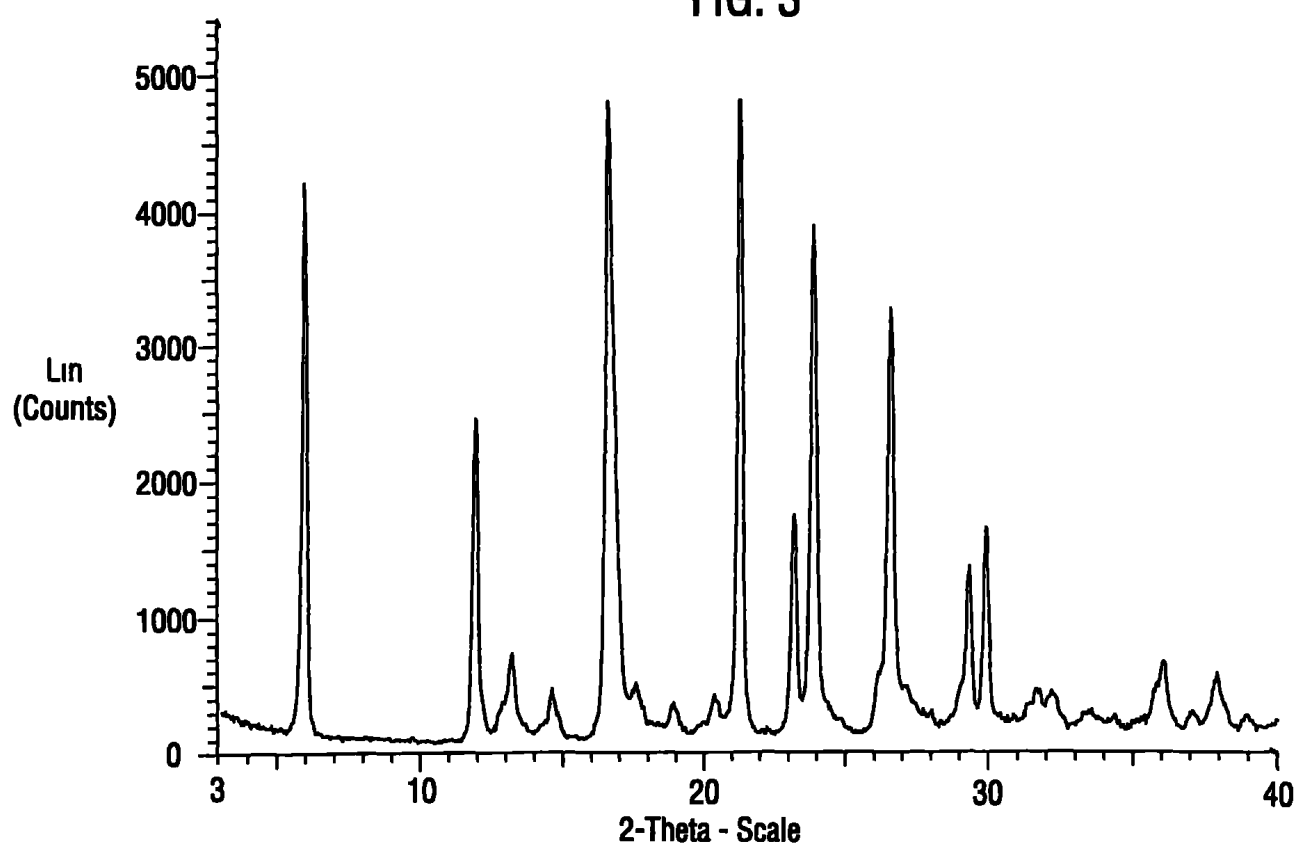


3/20

PCT/IB02/01437

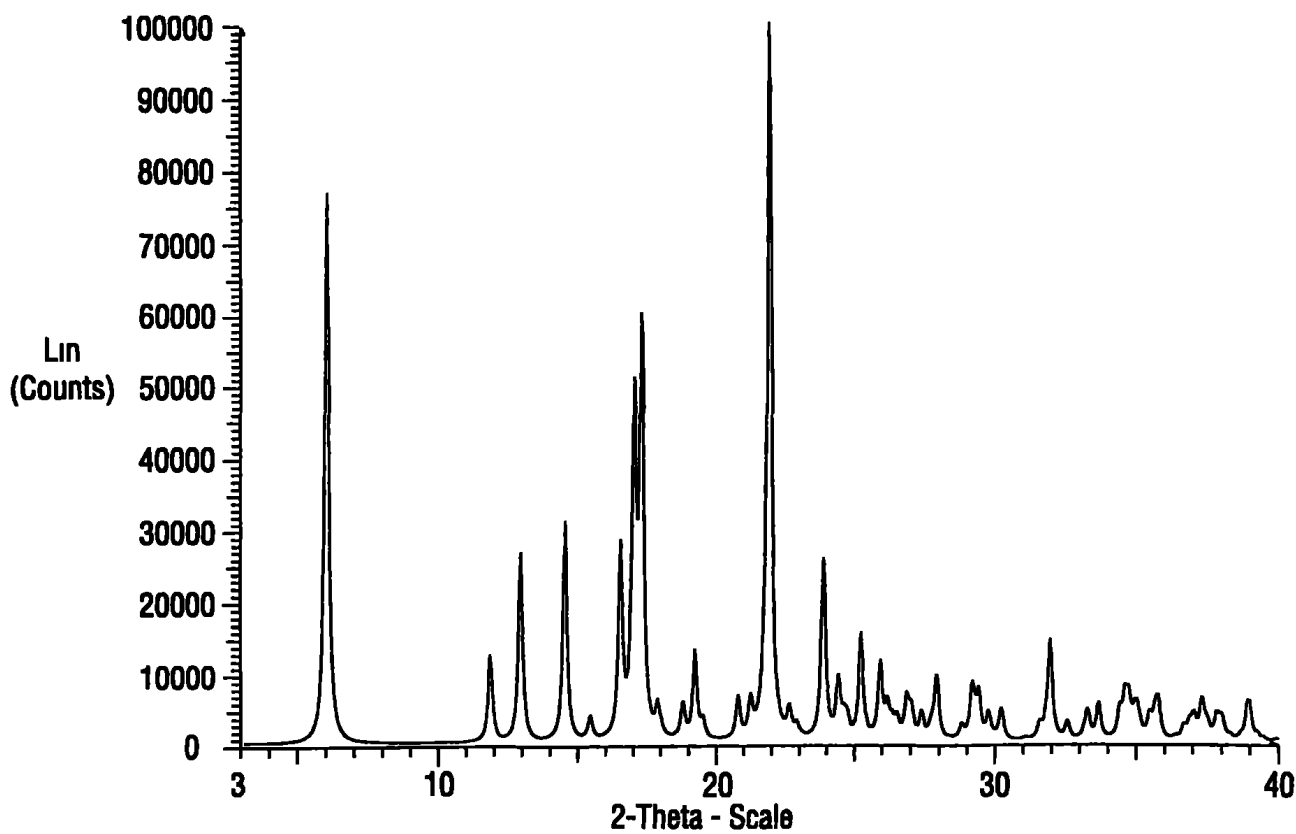
1/21

FIG. 3



1/5

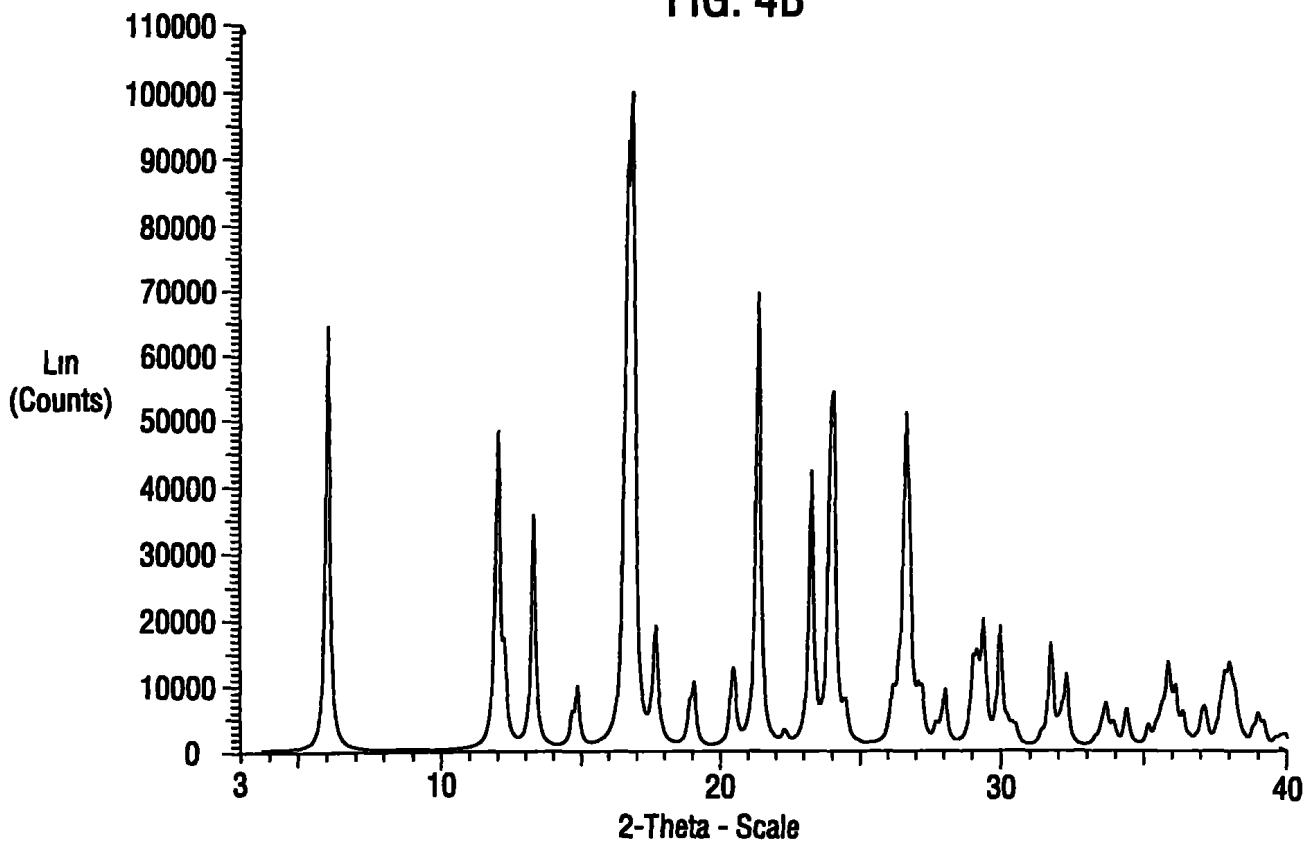
FIG. 4A



4/20

4/96

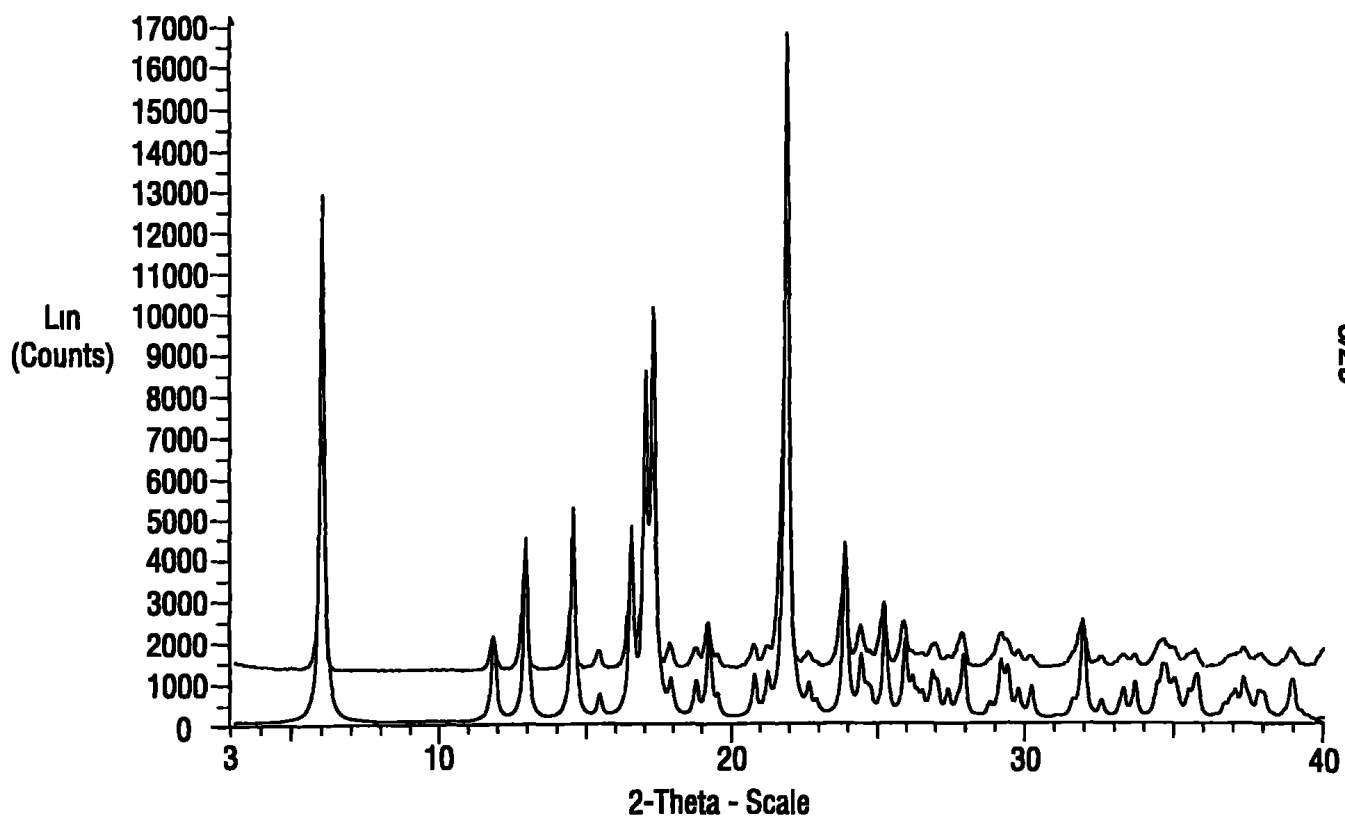
FIG. 4B



5/20

17

FIG. 5A



6/20

1/98

FIG. 5B

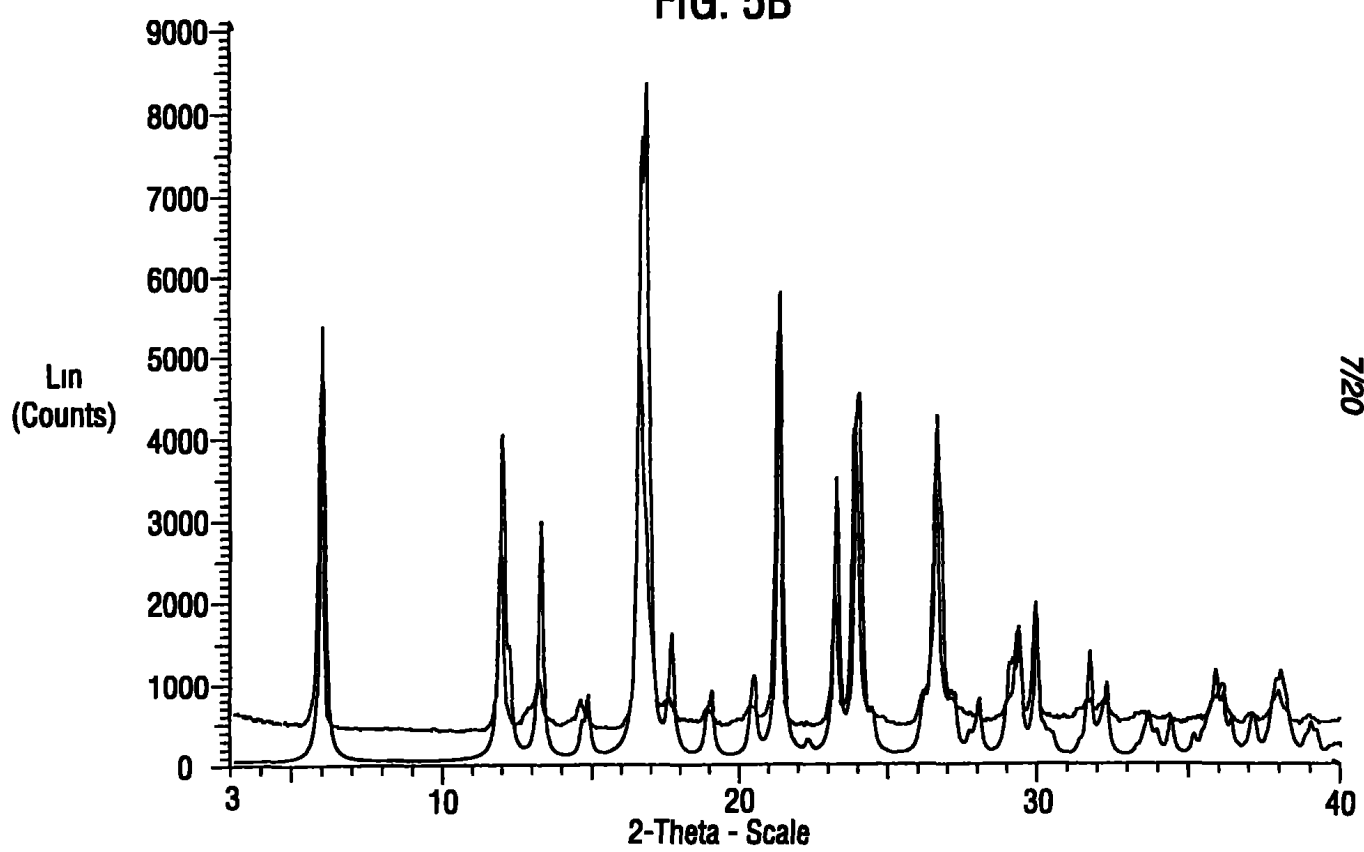
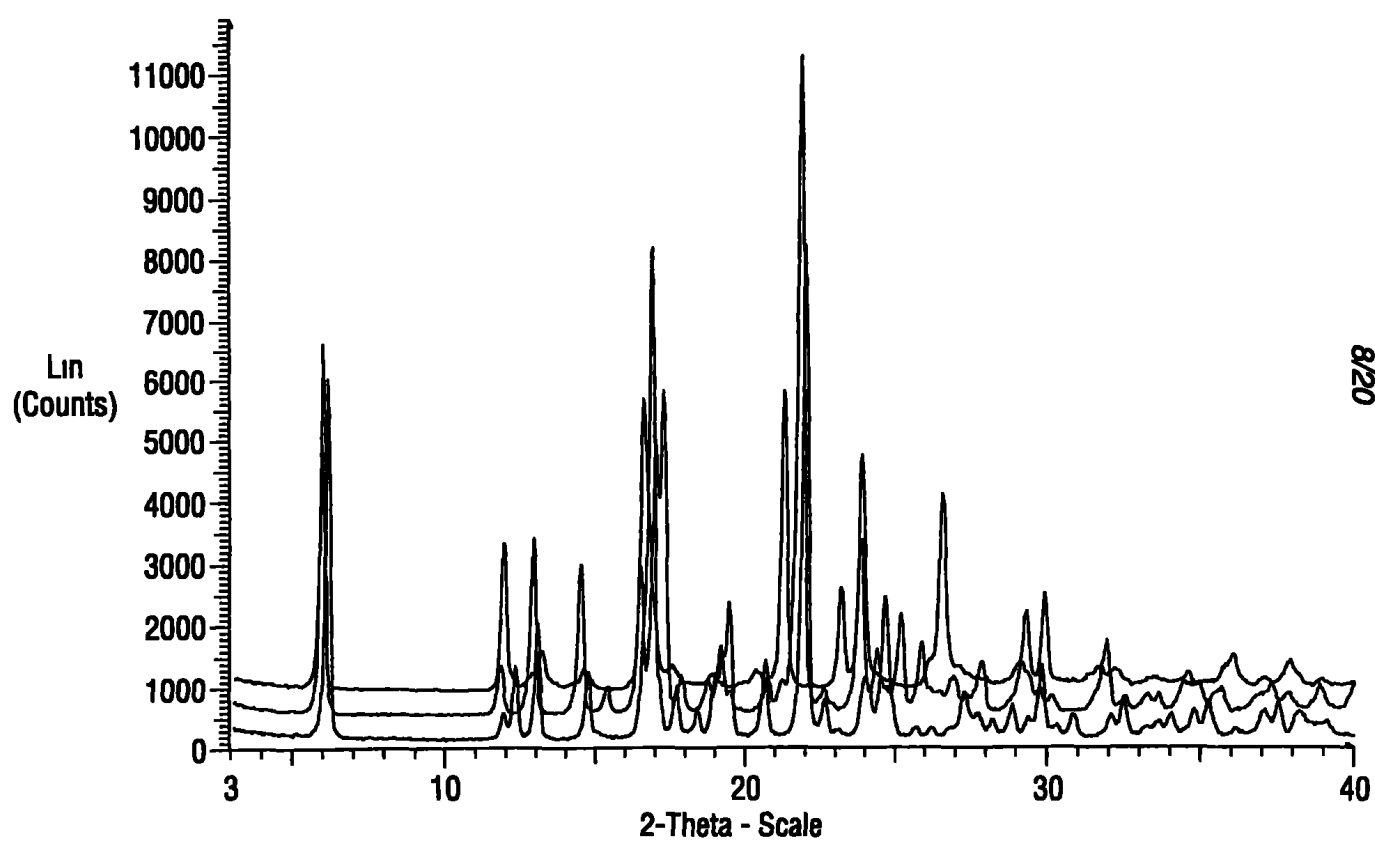


FIG. 6

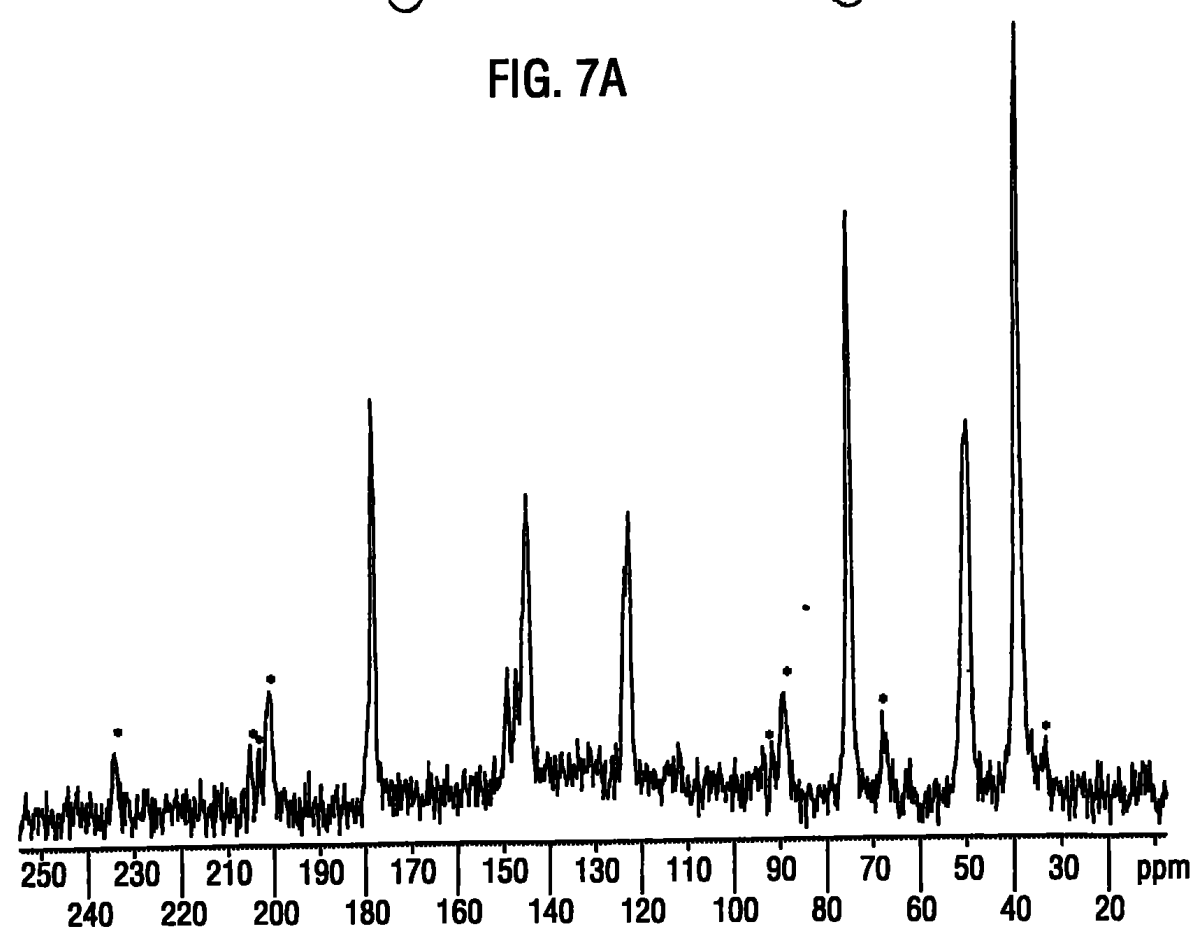


1/24

9/20

1/11/09

FIG. 7A



41

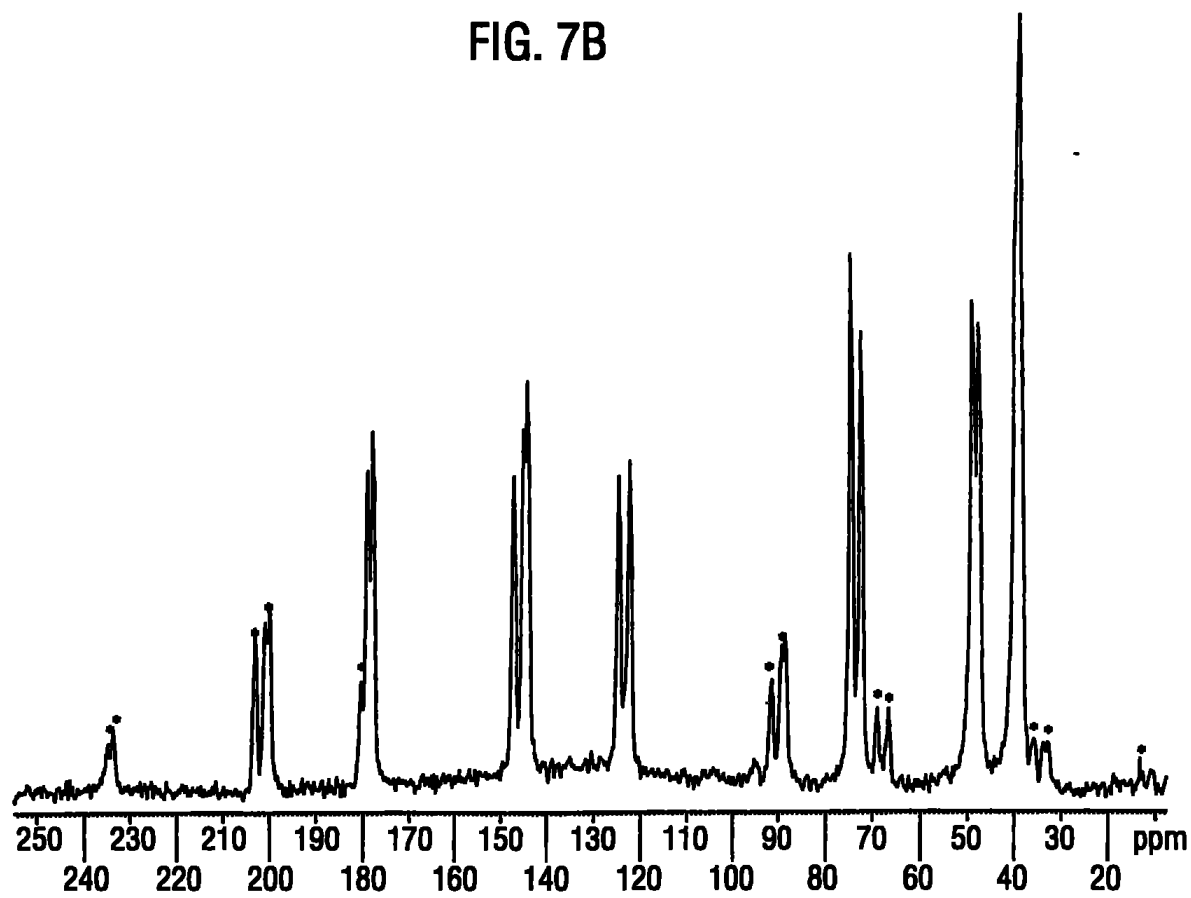
WO 02/092089

10/20

PCT/IB02/01437

1/14

FIG. 7B



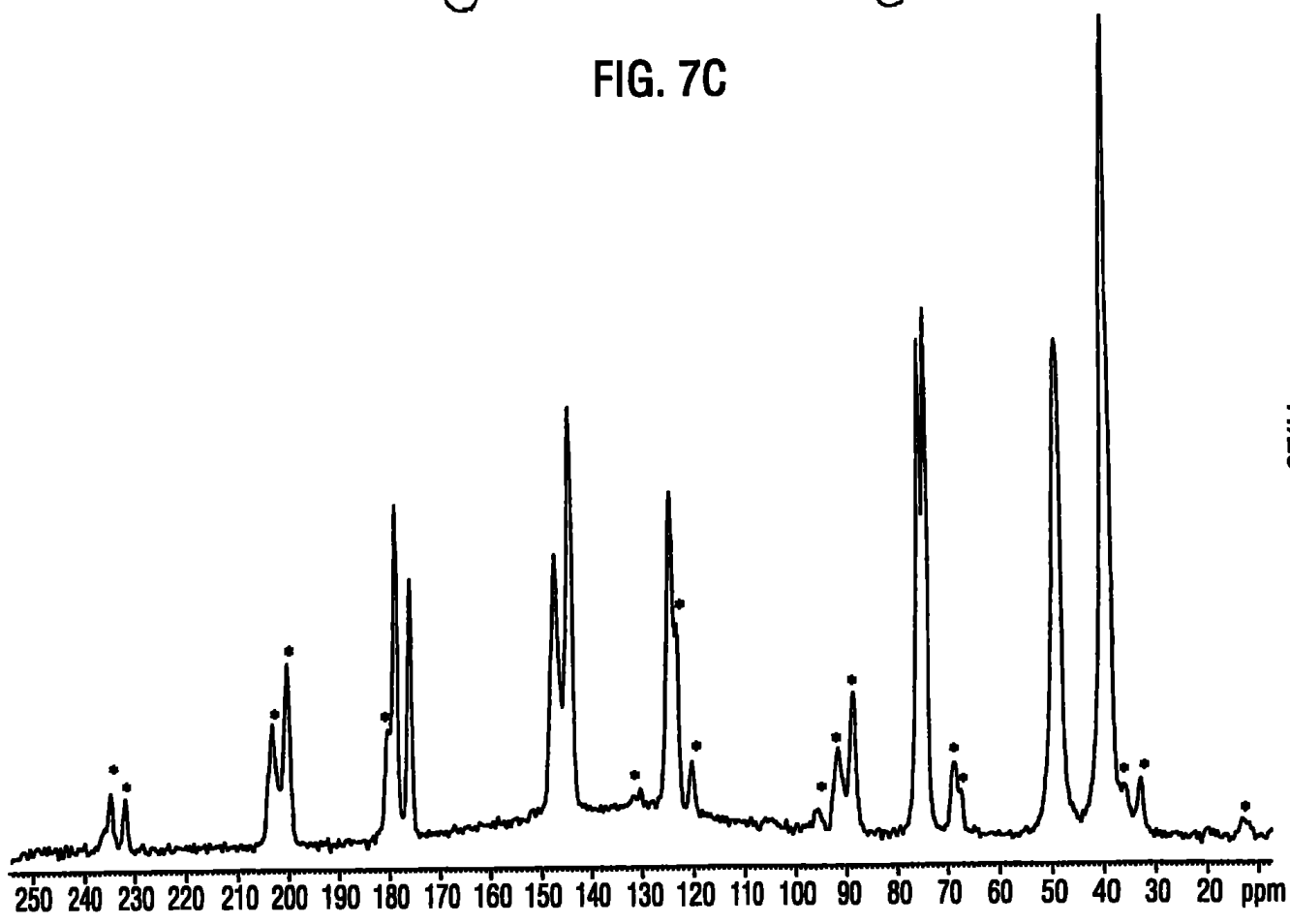
42

W/O 02/09/2009

PCT/IB02/01437

11/2

FIG. 7C

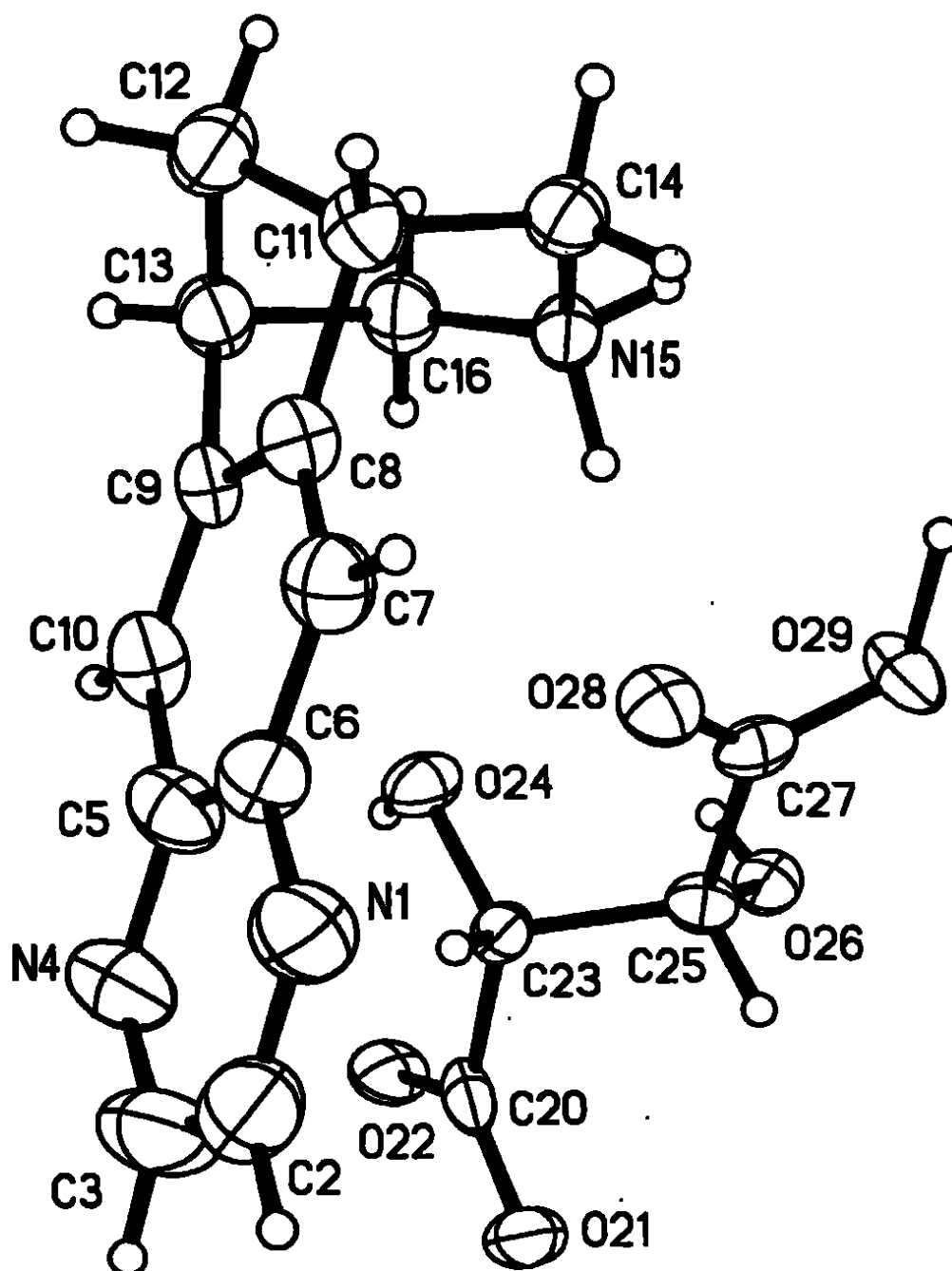


11/20

43 ~~43~~

12/20

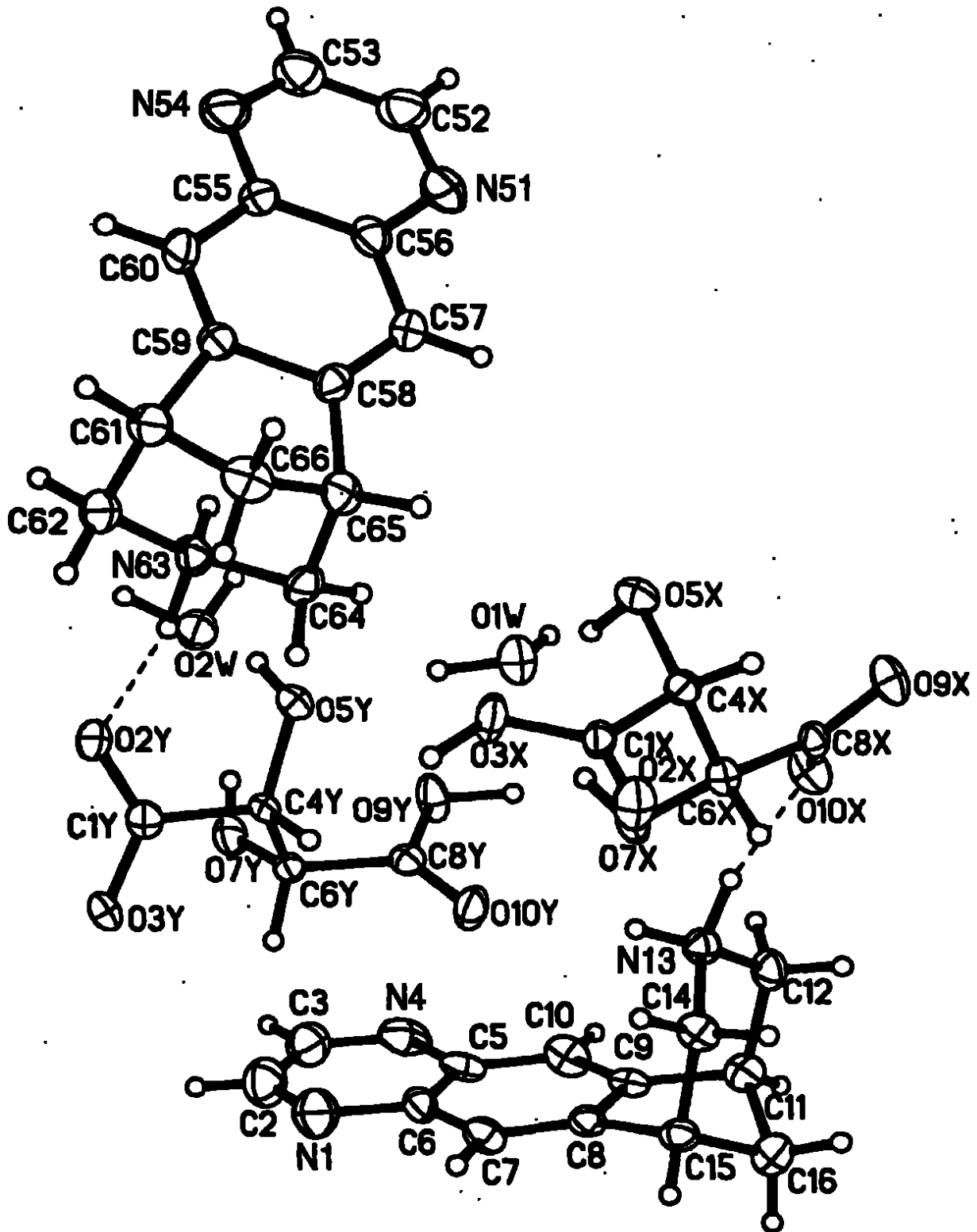
FIG. 8A



44 

13/20

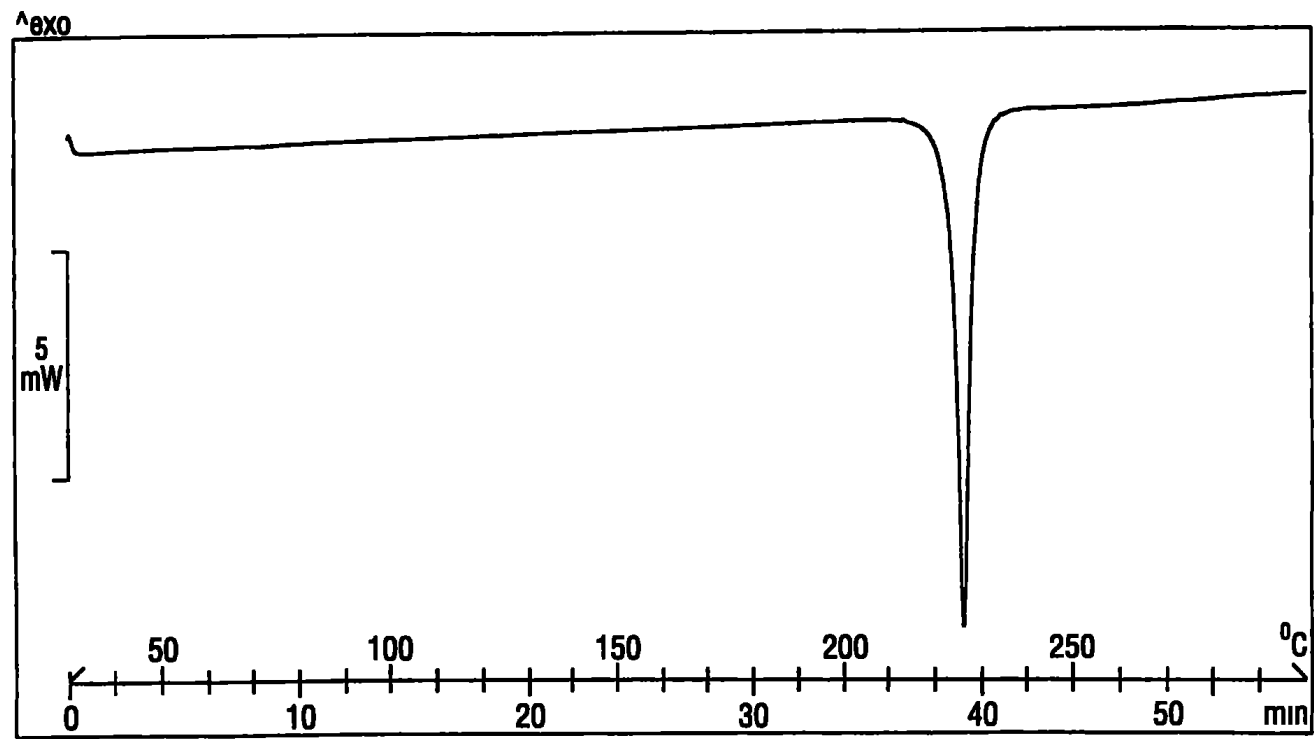
FIG. 8B



4/15

14/20

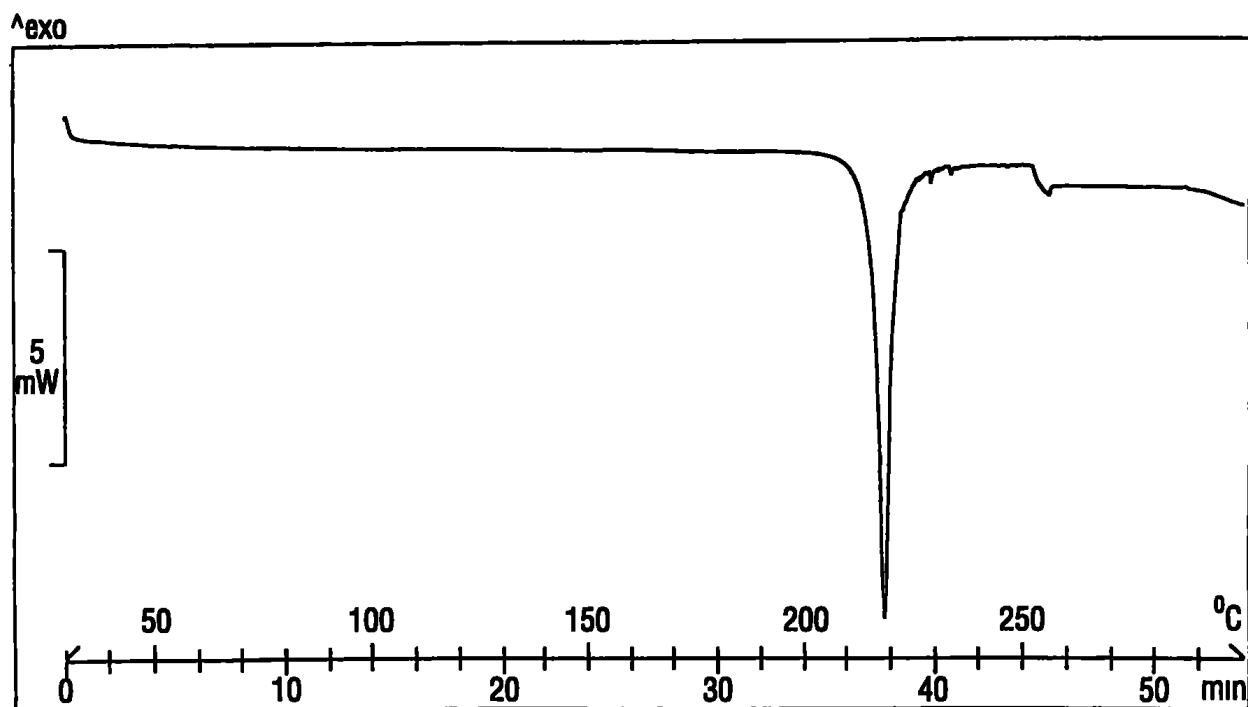
FIG. 9A



15/20

11/16

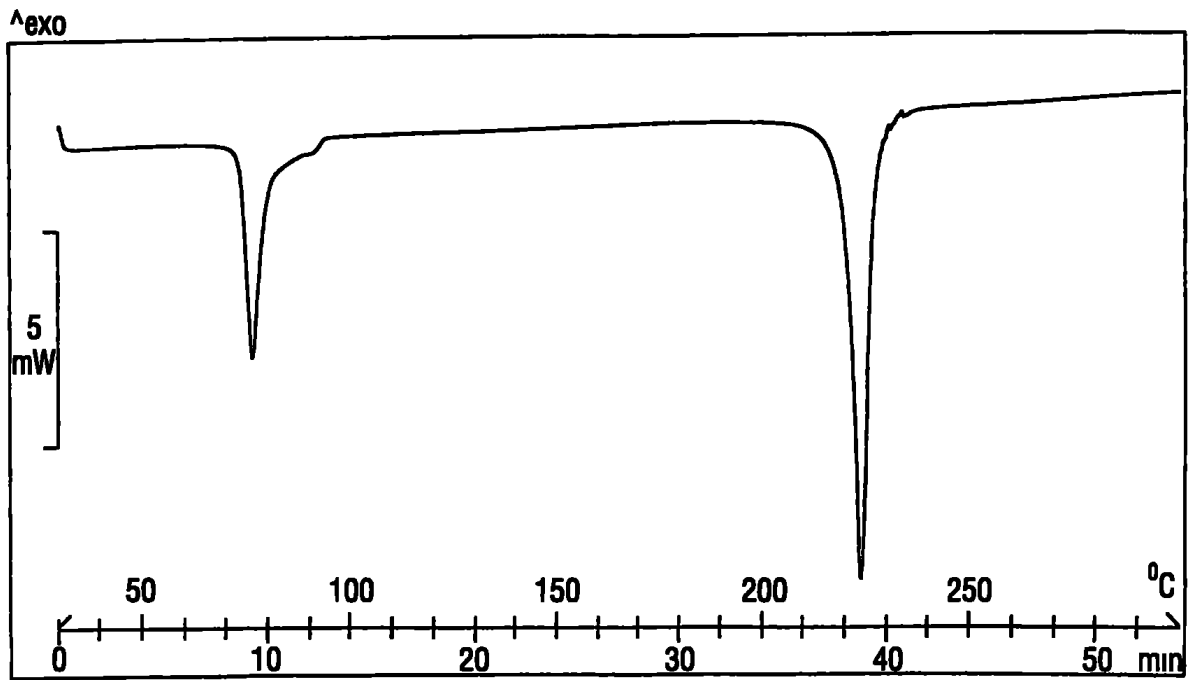
FIG. 9B



47

W/O 02/09/2009

FIG. 9C



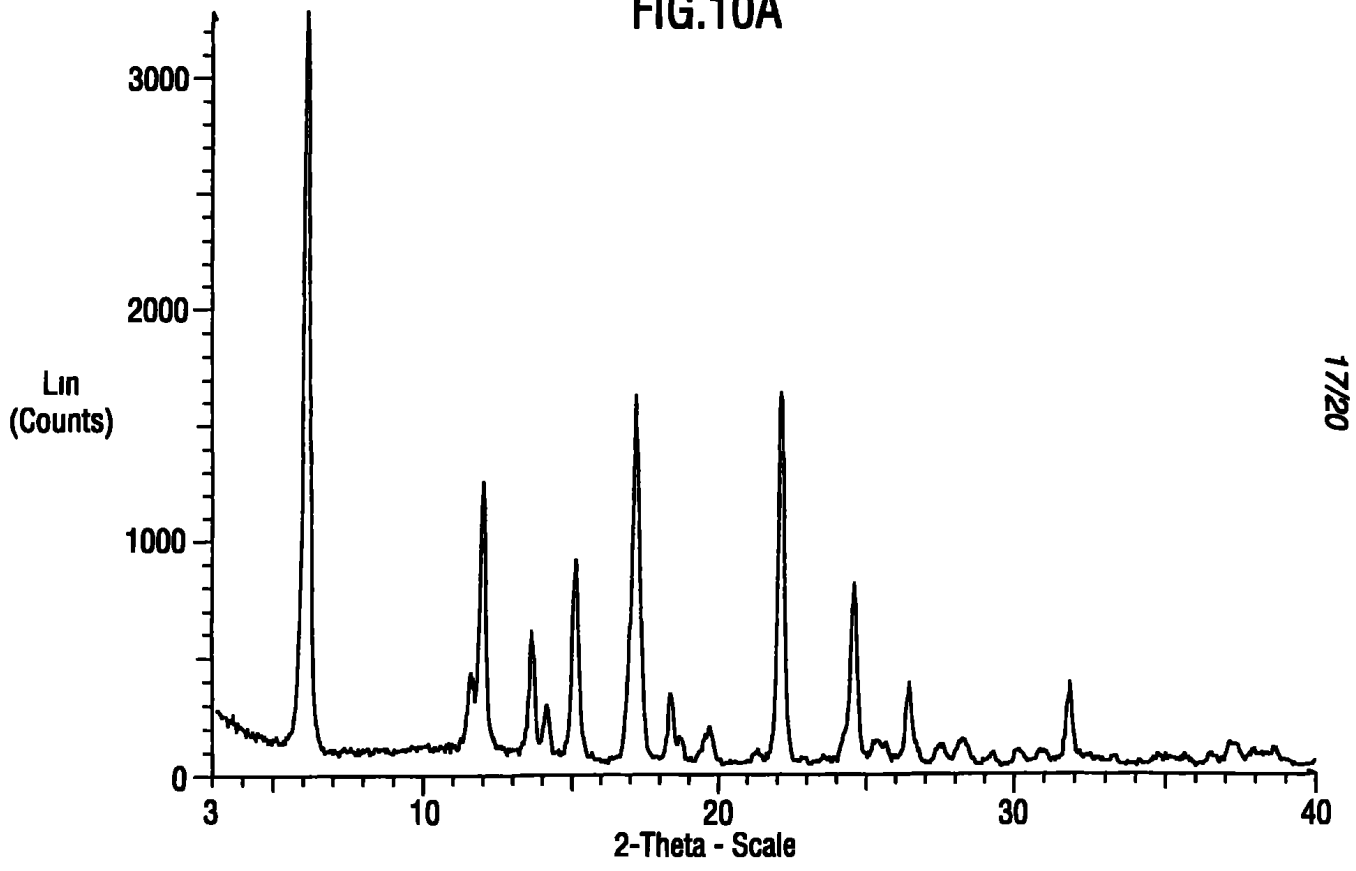
16/20

PCT/IB02/01437

1/17

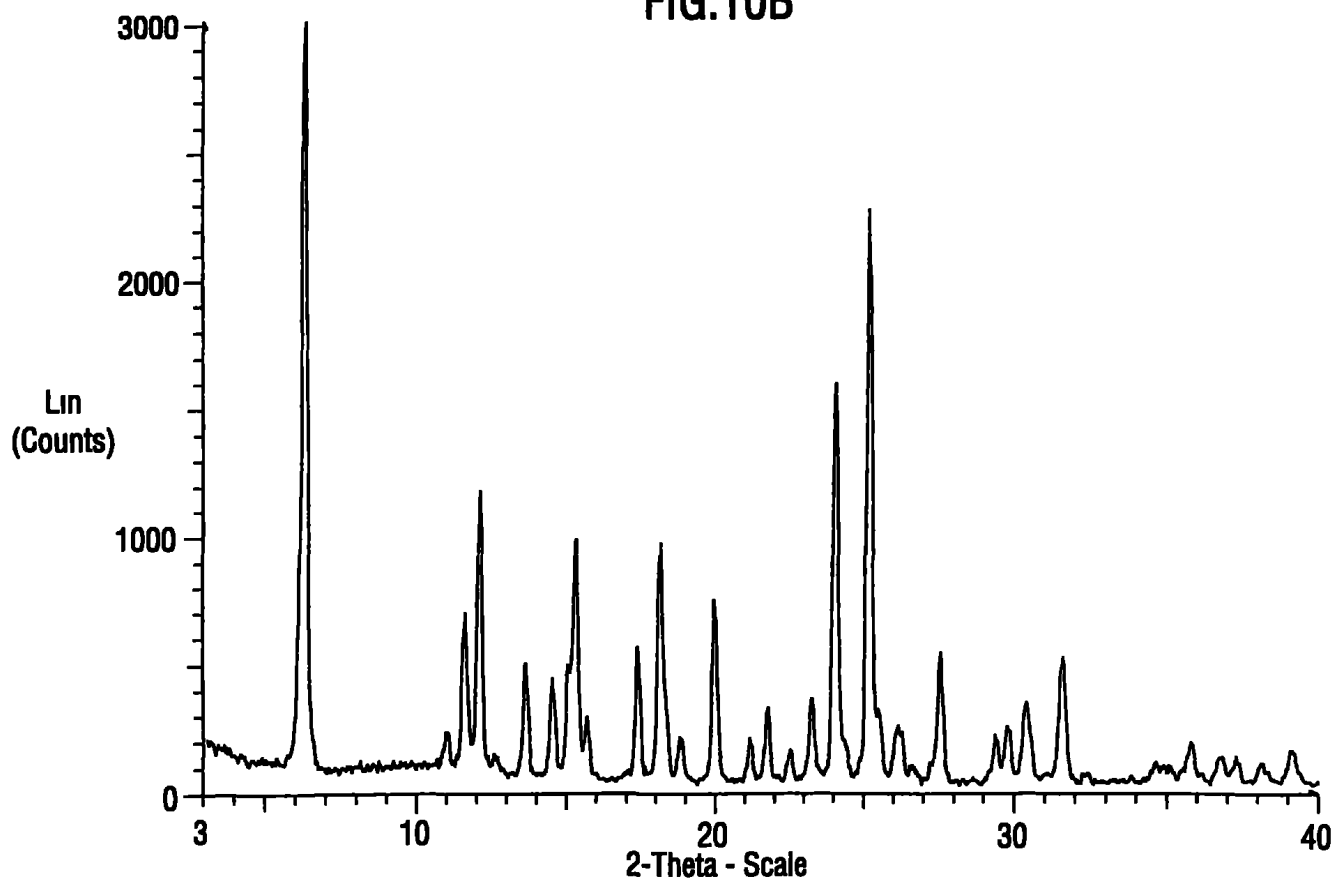
11/8

FIG.10A



17/20

FIG.10B



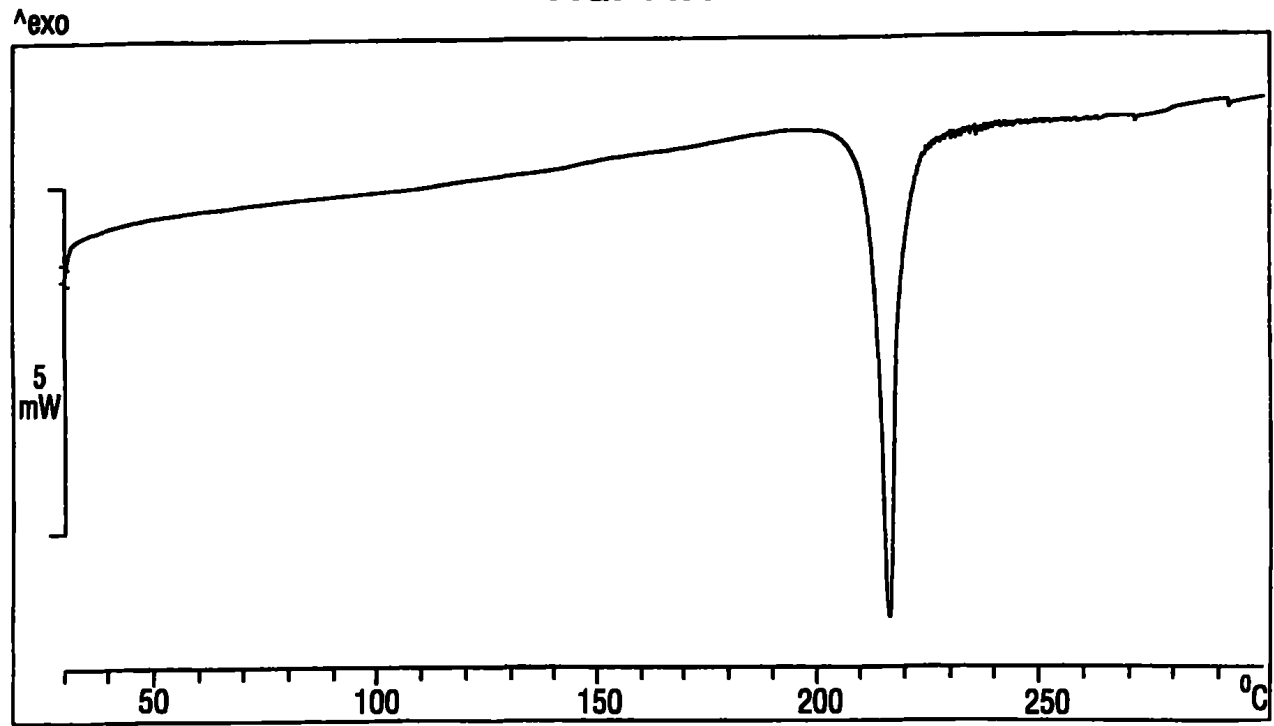
18/20

~~11/14~~

1/20

19/20

FIG. 11A



5

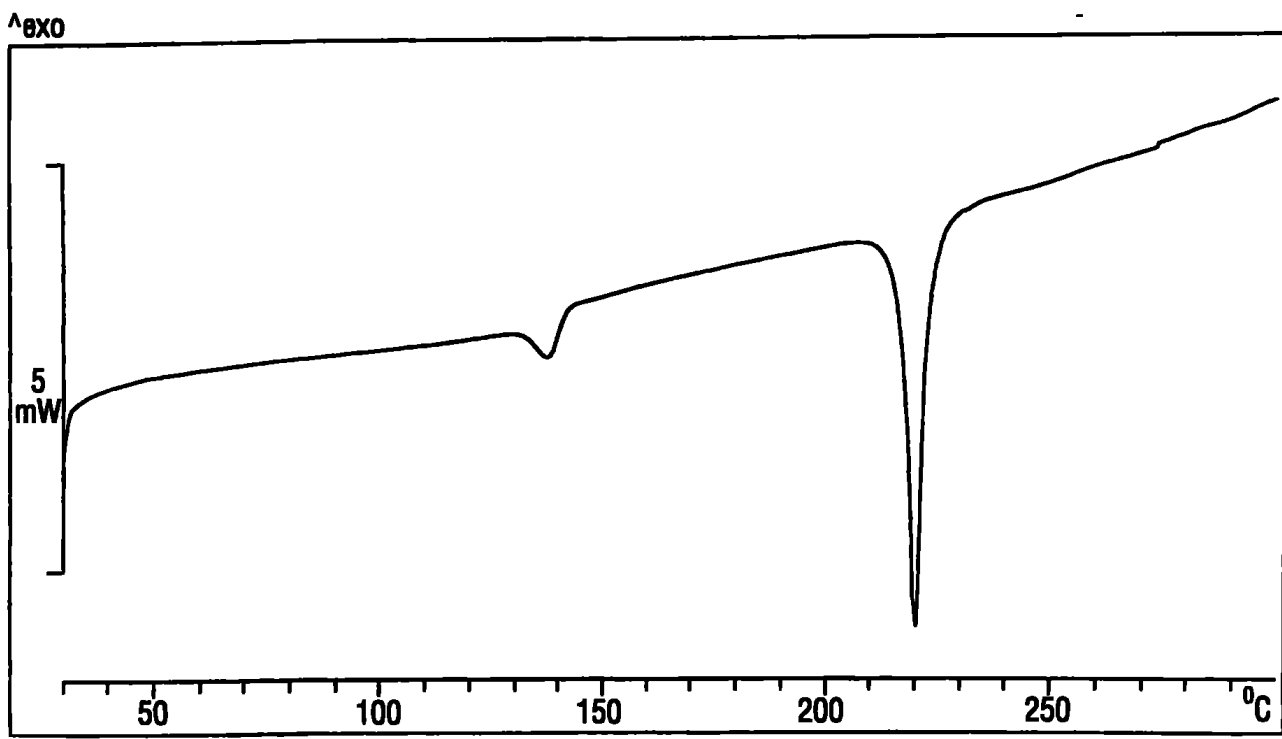
W/O 02/092089

PCT/IB02/01437

1/54

20/20

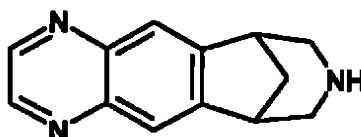
FIG. 11B



52 1/52

SALES TARTRATO DE 5,8,14-
TRIAZATETRACICLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]HEXADECA-2(11),3,5,7,9-
PENTAENO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS

La presente invención se refiere a las sales tartrato
5 de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno:



10 y a composiciones farmacéuticas de las mismas. En particular,
la presente invención se refiere a la sal L-tartrato y además
a los diversos polimorfos de la sal L-tartrato, incluyendo
dos polimorfos anhidros distintos (denominados en este
documento Formas A y B) y un polimorfo hidratado (denominado
15 en este documento Forma C). Además, la presente invención
también se refiere a la sal D-tartrato de 5,8,14-
triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-
pentaeno y a los diversos polimorfos de la misma; así como
a la sal D,L-tartrato de dicho compuesto y a sus polimorfos,
20 y a la sal meso-tartrato de dicho compuesto y a sus
polimorfos.

/ El compuesto, 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, se une a sitios receptores
específicos de acetilcolina nicotínicos neuronales y es útil
25 en la modulación de la función colinérgica. Este compuesto

es útil en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del
intestino (incluyendo, pero sin limitación, colitis ulcerosa,
pioderma gangrenosa y enfermedad de Crohn), síndrome del
intestino irritable, distonía espástica, dolor crónico, dolor
5 agudo, esprue celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad,
trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo,
trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral
amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, reducción cognitiva
inducida por drogas/toxinas (por ejemplo, debida al alcohol,
10 barbituratos, deficiencias de vitaminas, drogas recreativas,
plomo, arsénico, mercurio), reducción cognitiva inducida por
enfermedades (por ejemplo, la producida por la enfermedad de
Alzheimer (demencia senil), demencia vascular, enfermedad de
Parkinson, esclerosis múltiple, SIDA, encefalitis,
15 traumatismos, encefalopatía renal y hepática, hipotiroidismo,
enfermedad de Pick, síndrome de Korsakoff y demencia frontal
y subcortical), hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad,
arritmias cardíacas, hipersecreción de ácido gástrico,
úlceras, feocromocitoma, parálisis supramuscular progresiva,
20 dependencias químicas y adicciones (por ejemplo, dependencias
o adicciones a la nicotina (y/o a productos del tabaco), al
alcohol, a las benzodiacepinas, a los barbituratos, a los
opiáceos o a la cocaína), dolor de cabeza, migraña,
apoplejía, lesión traumática cerebral (TBI), trastorno
25 obsesivo compulsivo (OCD), psicosis, corea de Huntington,

disquinesia tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multi-infarto, reducción cognitiva relacionada con la edad, epilepsia, incluyendo epilepsia de ausencia petit mal, trastorno de hiperactividad con déficit de atención
5 (ADHD), síndrome de Tourette, particularmente dependencia, adicción y síndrome de abstinencia de nicotina; incluyendo uso en la terapia para dejar de fumar.

Las sales tartrato de esta invención también pueden usarse en una composición farmacéutica en combinación con un
10 antidepresivo tal como, por ejemplo, un antidepresivo tricíclico o un antidepresivo de inhibición de la recaptación de serotonina (SIR), para tratar tanto la reducción cognitiva como la depresión asociadas con AD, PD, apoplejía, corea de Huntington o lesión traumática cerebral (TBI); en combinación
15 con agonistas muscarínicos para estimular los receptores tanto muscarínicos como nicotínicos centrales para el tratamiento de, por ejemplo, la ALS, disfunción cognitiva, reducción cognitiva relacionada con la edad, AD, PD, apoplejía, corea de Huntington y TBI; en combinación con
20 factores neurotróficos tales como NGF para maximizar la potenciación colinérgica para el tratamiento, por ejemplo, de la ALS, disfunción cognitiva, reducción cognitiva relacionada con la edad, AD, PD, apoplejía, corea de Huntington y TBI; o en combinación con agentes que ralentizan
25 o detienen la AD, tales como potenciadores de la cognición,

55 / 55

inhibidores de la agregación de amiloides, inhibidores de secretasa, inhibidores de la quinasa tau, agentes antiinflamatorios neuronales y terapias con agentes semejantes a estrógenos.

5 Se mencionan compuestos que se unen a sitios receptores nicotínicos neuronales, incluyendo el 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, y su sal clorhidrato, en el documento WO 99/35131, publicado el 15 de julio de 1999 (correspondiente a los
10 documentos de Estados Unidos con los No. de Serie 09/402.010, presentado el 28 de septiembre de 1999, y 09/514.002, presentado el 25 de febrero de 2000). La solicitudes anteriores, del mismo propietario que la presente solicitud e incorporadas en este documento como referencia en su
15 totalidad, mencionan genéricamente sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables para los compuestos mencionados en este documento.

La sal L-tartrato de la presente invención tiene propiedades, incluyendo una alta estabilidad en estado sólido
20 y compatibilidad con ciertos excipientes de formulación de productos farmacéuticos, que hacen que sea superior a las sales previamente conocidas de 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno. Además, las sales D-tartrato y D,L-tartrato presentan propiedades que
25 también hacen que sean apropiadas para uso en la formulación

de productos farmacéuticos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una difracción de rayos X en polvo de la Forma A de la sal L-tartrato anhidra de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

La Figura 2 es la difracción de rayos X en polvo de la Forma B de la sal L-tartrato anhidra de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

La Figura 3 es la difracción de rayos X en polvo de la Forma C de la sal L-tartrato hidratado de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

La Figura 4A es el modelo de difracción de rayos X en polvo calculado de la Forma B anhidra de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta). La Figura 4B es el modelo de difracción de rayos X en polvo calculado de la Forma C de la sal L-tartrato hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-

52 11/17

pentaeno (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

La Figura 5A es el modelo de difracción de rayos X en polvo calculado (gráfico inferior) trazado sobre el modelo de difracción de rayos X observado (gráfico superior) para la Forma B anhidra de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta). La Figura 5B es el modelo de difracción de rayos X en polvo calculado (gráfico inferior) trazado sobre el modelo de difracción de rayos X observado (gráfico superior) para la Forma C de la sal L-tartrato hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

La Figura 6 es la superposición de los modelos de difracción de rayos X en polvo de la Forma A (gráfico inferior), la Forma B (gráfico central) y la Forma C (gráfico superior) de sales L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

Las Figuras 7A, 7B y 7C son, respectivamente, los espectros de RMN ¹³C en estado sólido de las Formas A, B y C de las sales L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo-

[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, medidos por rotación de ángulo mágico de polarización cruzada (CPMAS) a 295 K en una sonda de rotación de ángulo mágico de diámetro ancho (WB MAS) de 7 mm Bruker situada en un Espectrómetro de RMN Bruker Avance DRX 500 MHz. Los picos marcados con asteriscos (*) son bandas laterales de rotación que se desplazan a múltiplos de las frecuencias de rotación por los dos lados de los picos reales (bandas centrales).

La Figura 8A es la estructura cristalina determinada por rayos X (configuración absoluta) para la Forma B de la sal L-tartrato anhidra de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno. La Figura 8B es la estructura cristalina determinada por rayos X (configuración absoluta) para la Forma C de la sal L-tartrato hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

Las Figuras 9A, 9B y 9C son, respectivamente, los gráficos calorimétricos de exploración diferencial para las Formas A, B y C de las sales L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

Las Figuras 10A y 10B son, respectivamente, los modelos de difracción de rayos X en polvo de las Formas X e Y de la sal D,L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (el eje y representa cuentas

59 11/39

lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

La Figura 11A y 11B son, respectivamente, los gráficos calorimétricos de exploración diferencial para las Formas X e Y de las sales D,L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo-
5 [10.3.1.0^{2.11}.0^{4.9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las sales tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2.11}.0^{4.9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno. Las sales tartrato de la invención
10 incluyen las sales L-tartrato, D-tartrato, D,L-tartrato y meso-tartrato.

En particular, la presente invención se refiere a la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2.11}.0^{4.9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

15 En una realización de la invención, el L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2.11}.0^{4.9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno es la sal L-tartrato anhidra, denominada en este documento Forma A. La Forma A del L-tartrato se caracteriza por los picos principales del modelo
20 de difracción de rayos X, expresados en términos de 2θ y de las distancias interplanares d , medidos con radiación de cobre (dentro de los márgenes de error indicados):

60 1/10

Ángulo 2θ ($\pm 0,2$)	Valor d (Å) ($\pm 0,2$)
6,1	14,5
12,2	7,2
13,0	6,8
14,7	6,0
16,8	5,3
19,4	4,6
21,9	4,1
24,6	3,6

5

10

La Forma A cristalina del L-tartrato se caracteriza porque tiene un inicio de la fusión a aproximadamente 223°C, medido por calorimetría de exploración diferencial a una velocidad de calentamiento de 5 grados por minuto. La Forma
15 A del L-tartrato también se caracteriza porque cuando se examina por técnicas de RMN C^{13} de rotación de ángulo mágico de polarización cruzada en estado sólido, presenta los siguientes picos de resonancia principales ($\pm 0,1$ ppm) campo abajo de 100 ppm (patrón de adamantano 29,5 ppm): 178,4,
20 149,3, 147,4, 145,1 y 122,9 ppm.

En otra realización de la invención, el L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-

61 1/161

2(11),3,5,7,9-pentaeno es otro polimorfo de la sal L-tartrato anhidra, denominado en este documento Forma B. La Forma B de la sal L-tartrato se caracteriza por los picos principales del modelo de difracción de rayos X, expresados en términos de 2θ y de las distancias interplanares d , medidos con radiación de cobre (dentro de los márgenes de error indicados):

	Ángulo 2θ ($\pm 0,2$)	Valor d (Å) ($\pm 0,2$)
	5,9	15,0
10	12,8	6,9
	14,4	6,1
	15,3	5,8
	16,9	5,2
	17,2	5,2
15	21,8	4,1
	23,8	3,7
	25,1	3,5

La Forma B de la sal L-tartrato tiene la estructura monocristalina determinada por rayos X (configuración absoluta) indicada en la Figura 8A. Además, la Forma B forma cristales ortorrómbicos que pertenecen al tipo estructural

P2(1)2(1)2(1). La Forma B se caracteriza además porque tiene un inicio de la fusión a aproximadamente 215°C, medido por calorimetría de exploración diferencial a una velocidad de calentamiento de 5 grados por minuto. Además, la Forma B de la invención también se caracteriza porque tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 156 mg/ml y un pH nativo de aproximadamente de 3,3 en solución acuosa. Además, la Forma B tiene una higroscopicidad de aproximadamente un 0,2% a una humedad relativa del 90%.

10 La Forma B del L-tartrato también se caracteriza porque cuando se examina por técnicas de RMN C^{13} de rotación de ángulo mágico de polarización cruzada en estado sólido, presenta los siguientes picos de resonancia principales ($\pm$ 0,1 ppm) campo abajo de 100 ppm (patrón de adamantano 29,5 ppm): 179,2, 178,0, 147,4, 145,2, 144,4, 124,8 y 122,5 ppm.

En otra realización de la invención, el L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno es la sal L-tartrato hidratada denominada en este documento Forma C. La Forma C de L-tartrato se caracteriza por los picos principales del modelo de difracción de rayos X, expresados en términos de 2θ y de las distancias interplanares d , medidos con radiación de cobre (con los márgenes de error indicados):

63 1/10

5

Ángulo 2θ ($\pm 0,2$)	Valor d (Å) ($\pm 0,2$)
5,9	15,1
11,8	7,5
16,5	5,4
21,2	4,2
23,1	3,8
23,8	3,7
26,5	3,4

10 La Forma C del cristal de L-tartrato hidrato tiene la estructura monocristalina indicada en la Figura 8B. Además, la Forma C hidratada forma cristales monoclinicos que pertenecen al grupo espacial $P2(1)$. La Forma C se caracteriza además porque tiene un inicio de la transición sólido-sólido a aproximadamente 72°C y un inicio de la transición al estado fundido a aproximadamente 220°C . Como la Forma B se convierte en la Forma C hidratada en contacto con una humedad relativa del 100%, la Forma C tiene la misma solubilidad en agua que la Forma B.

20 La Forma C del L-tartrato también se caracteriza porque cuando se examina por técnicas de RMN C^{13} de rotación de ángulo mágico de polarización cruzada en estado sólido,

presenta los siguientes picos de resonancia principales ($\pm$ 0,1 ppm) campo abajo de 100 ppm (patrón de adamantano 29,5 ppm): 179,0, 176,1, 147,5, 144,5 y 124,6 ppm.

Otra realización de la invención se refiere a la sal D-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno. En particular, la presente invención se refiere a los tres polimorfos de la sal D-tartrato (denominados en este documento Formas A', B' y C') que presentan las mismas características de difracción de rayos X, higroscopicidad, contenido de agua y características térmicas que las Formas A, B y C de la sal L-tartrato.

En otra realización, la presente invención se refiere a la sal D,L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y, en particular, a dos polimorfos, una forma anhidra (denominada en este documento Forma X) y una forma hidratada (denominada en este documento Forma Y).

La Forma X del D,L-tartrato se caracteriza por los picos principales del modelo de difracción de rayos X, expresados en términos de 2θ y de las distancias interplanares d , medidos con radiación de cobre (dentro de los márgenes de error indicados):

65 1/65

5

Ángulo 2θ ($\pm 0,2$)	Valor d (Å) ($\pm 0,2$)
6,0	14,6
11,9	7,4
15,0	5,9
17,1	5,2
22,1	4,0
24,5	3,6

10 La Forma X del D,L-tartrato se caracteriza además porque tiene un inicio de la transición al estado fundido a aproximadamente 212°C.

La Forma Y del D,L-tartrato se caracteriza por los picos principales del modelo de difracción de rayos X, expresados en términos de 2θ y de las distancias interplanares d ,
15 medidos con radiación de cobre (dentro de los márgenes de error indicados):

66-1/66

5

Ángulo 2θ ($\pm 0,2$)	Valor d (Å) ($\pm 0,2$)
6,2	14,2
12,0	7,4
15,2	5,8
18,1	4,9
24,0	3,7
25,1	3,5

La Forma Y del D,L-tartrato se caracteriza además porque
10 tiene un inicio de la transición sólido-sólido a
aproximadamente 131°C y un inicio de la transición al estado
fundido a aproximadamente 217°C.

Otra realización de la invención se refiere a una
composición farmacéutica que comprende al menos una de las
15 Formas polimórficas A, B o C, preferiblemente la Forma B, de
la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y un vehículo o excipiente
farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de
la enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo, pero
20 sin limitación, colitis ulcerosa, pioderma grangrenosa y
enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable,
distonía espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprue
celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de

67 4/67

pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, reducción cognitiva inducida por drogas/toxinas (por ejemplo, debida al alcohol, barbituratos, 5 deficiencias de vitaminas, drogas recreativas, plomo, arsénico, mercurio), reducción cognitiva inducida por enfermedades (por ejemplo, la producida por la enfermedad de Alzheimer (demencia senil), demencia vascular, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, SIDA, encefalitis, 10 traumatismos, encefalopatía renal y hepática, hipotiroidismo, enfermedad de Pick, síndrome de Korsakoff y demencia frontal y subcortical), hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, hipersecreción de ácido gástrico, úlceras, feocromocitoma, parálisis supramuscular progresiva, 15 dependencias químicas y adicciones (por ejemplo, dependencias o adicciones a la nicotina (y/o a productos del tabaco), al alcohol, a las benzodiazepinas, a los barbituratos, a los opiáceos o a la cocaína), dolor de cabeza, migraña, apoplejía, lesión traumática cerebral (TBI), trastorno 20 obsesivo compulsivo (OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multi-infarto, reducción cognitiva relacionada con la edad, epilepsia, incluyendo epilepsia de ausencia petit mal, trastorno de hiperactividad con déficit de atención 25 (ADHD) y síndrome de Tourette. Otra realización más preferida

de la invención es aquella en la que la composición farmacéutica es útil en el tratamiento de la dependencia, adicción y síndrome de abstinencia de la nicotina; más preferiblemente para uso en la terapia para dejar de fumar.

5 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas para los usos descritos en el párrafo anterior, que comprenden una cualquiera de la sal D-tartrato, la sal D,L-tartrato o la sal meso-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-
10 pentaeno.

La presente invención se refiere además un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo, pero sin limitación, colitis ulcerosa, pioderma grangrenosa y enfermedad de Crohn), síndrome del
15 intestino irritable, distonía espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprue celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral
amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, reducción cognitiva
20 inducida por drogas/toxinas (por ejemplo, debida al alcohol, barbituratos, deficiencias de vitaminas, drogas recreativas, plomo, arsénico, mercurio), reducción cognitiva inducida por
enfermedades (por ejemplo, la producida por la enfermedad de
Alzheimer (demencia senil), demencia vascular, enfermedad de
25 Parkinson, esclerosis múltiple, SIDA, encefalitis,

69 1/69

traumatismos, encefalopatía renal y hepática, hipotiroidismo, enfermedad de Pick, síndrome de Korsakoff y demencia frontal y subcortical), hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, hipersecreción de ácido gástrico, 5 úlceras, feocromocitoma, parálisis supramuscular progresiva, dependencias químicas y adicciones (por ejemplo, dependencias o adicciones a la nicotina (y/o a productos del tabaco), al alcohol, a las benzodiacepinas, a los barbituratos, a los opiáceos o a la cocaína), dolor de cabeza, migraña, 10 apoplejía, lesión traumática cerebral (TBI), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multi-infarto, reducción cognitiva relacionada con la edad, epilepsia, incluyendo epilepsia de ausencia petit 15 mal, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y síndrome de Tourette, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las Formas A, B o C de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo- 20 [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, preferiblemente la Forma B. Otra realización más preferida de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de la dependencia, adicción y síndrome de abstinencia de nicotina, en particular para uso en la terapia para dejar de 25 fumar, que comprende la administración de cualquiera de las

20 1/20

Formas A, B o C de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, preferiblemente la Forma B, a un sujeto en necesidad del mismo.

5 La presente invención se refiere además a procedimientos de tratamiento descritos en el párrafo anterior que comprenden la administración de cualquiera de la sal D-tartrato, la sal D,L-tartrato o la sal meso-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
10 2(11),3,5,7,9-pentaeno a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento.

El término "tratar", como se usa en este documento, se refiere e incluye revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más
15 de sus síntomas; y el término "tratamiento" se refiere al acto de tratar, como se ha definido anteriormente.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de la Forma A de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-
20 pentaeno, que comprende las etapas de:

- (i) poner en contacto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno en un disolvente adecuado con entre 1 y 2 equivalentes de ácido L-tartárico; y
- 25 (ii) recoger los cristales formados.

21 4/91

Una realización preferida de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que se emplean 1,1 equivalentes de ácido L-tartárico y el ácido tartárico se añade a una solución que contiene la base libre. Un modo
5 preferido para poner en práctica este procedimiento es aquel en el que la etapa de contacto se realiza durante menos de 2 horas. Una realización más preferida de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que la etapa de contacto (es decir, la etapa "(i)" anterior) se realiza por
10 encima de 45°C. Otra realización preferida de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el disolvente adecuado se selecciona entre el grupo compuesto por un alcohol alquílico (C₁-C₆), una alquil(C₁-C₆) cetona o un alquil(C₁-C₆) éter, acetonitrilo y ésteres alquílicos (C₁-C₆)
15 (por ejemplo acetato de etilo, acetato de isopropilo, etc). Más preferiblemente, el disolvente adecuado es etanol o metanol.

La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de la Forma A' de la sal D-tartrato que
20 comprende las etapas (i) y (ii) mencionadas anteriormente para fabricar la Forma A de la sal L-tartrato, pero usando ácido D-tartárico en la etapa (i) en lugar de ácido L-tartárico.

La invención también se refiere a un procedimiento para
25 la preparación de la Forma B de la sal L-tartrato de 5,8,14-

72 1/72

triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, que comprende las etapas de:

- (i) poner en contacto 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno en un
5 disolvente adecuado con de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,3 equivalentes de ácido L-tartárico; y
- (ii) recoger los cristales formados.

Una realización preferida de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que se emplean de
10 aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,2 equivalentes, más preferiblemente 1,1 equivalentes de ácido L-tartárico, y la base libre en solución se añade a una solución que contiene ácido L-tartárico. Un modo preferido para poner en práctica este procedimiento es aquel en el que etapa de contacto se
15 realiza durante un mínimo de 1 hora; más preferiblemente durante al menos 2 horas; y aún más preferiblemente durante más de 12 horas. Una realización preferida es aquella en la que el disolvente adecuado se selecciona entre el grupo compuesto por un alcohol alquílico (C₁-C₆), una alquil(C₁-C₆)
20 cetona o un alquil(C₁-C₆) éter, acetonitrilo y ésteres alquílicos (C₁-C₆) (por ejemplo acetato de etilo, acetato de isopropilo, etc). Más preferiblemente, el disolvente adecuado es metanol o etanol, más preferiblemente metanol.

La invención se refiere además a un procedimiento para
25 la preparación de Forma B' de la sal D-tartrato que comprende

73 1/27

las etapas (i) y (ii) mencionadas anteriormente para fabricar la Forma B de la sal L-tartrato, pero usando ácido D-tartárico en la etapa (i) en lugar de ácido L-tartárico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un
5 procedimiento para la preparación de la Forma C de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, que comprende las etapas de:

(i) poner en contacto la Forma A o la Forma B de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
10 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno con agua; y

(ii) recoger los cristales formados.

Una realización preferida de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que la etapa de contacto de la etapa (i) comprende suspender la Forma A o la Forma B con
15 agua, con la adición posterior de un disolvente orgánico para promover la precipitación del producto de Forma C. Una realización más preferida del procedimiento es aquella en la que el disolvente orgánico usado para promover la precipitación es metanol, etanol o acetonitrilo.

20 La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de la Forma C' de la sal D-tartrato que comprende las etapas (i) y (ii) mencionadas anteriormente para fabricar la Forma C de la sal L-tartrato, pero usando las Formas A' y B' de la sal D-tartrato en la etapa (i) en
25 lugar de las Formas A o B de la sal L-tartrato.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de la Forma X de la sal D,L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, que comprende las etapas de:

- 5 (i) poner en contacto 5,8,14-triazatetraciclo-
[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno en un
disolvente adecuado con de aproximadamente 1 a
aproximadamente 2,3 equivalentes de ácido D,L-tartárico; y
 (ii) recoger los cristales formados.

- 10 Una realización preferida de esta invención se refiere
al procedimiento anterior en el que se emplean de
aproximadamente 2,2 equivalentes de ácido D,L-tartárico y la
base libre en solución se añade a una solución que contiene
ácido D,L-tartárico. Un modo preferido para poner en práctica
15 este procedimiento implica dejar que la etapa de contacto se
realice durante un mínimo de 2 horas; más preferiblemente
durante al menos 12 horas; y aún más preferiblemente durante
al menos 24 horas.

- Otra realización preferida de esta invención se refiere
20 al procedimiento anterior para preparar la Forma X en el que
el disolvente adecuado es anhidro o casi anhidro y se
selecciona entre el grupo compuesto por un alcohol alquílico
(C₁-C₆), una alquil(C₁-C₆) cetona o un alquil(C₁-C₆) éter,
acetonitrilo y ésteres alquílicos (C₁-C₆) (por ejemplo,
25 acetato de etilo, acetato de isopropilo, etc). Más

25 1/25

preferiblemente, el disolvente adecuado es etanol.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de la Forma Y de la sal D,L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, que comprende la etapas de:

- (i) poner en contacto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno en un disolvente adecuado con de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,3 equivalentes de ácido D,L-tartárico; y
- 10 (ii) recoger los cristales formados.

Una realización preferida de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que se emplean aproximadamente 2,2 equivalentes de ácido D,L-tartárico y la base libre en solución se añade a una solución que contiene 15 ácido D,L-tartárico. Un modo preferido para poner en práctica este procedimiento implica dejar que la etapa de contacto se realice durante un mínimo de 2 horas; más preferiblemente durante al menos 12 horas; y aún más preferiblemente durante al menos 24 horas.

20 Otra realización preferida de esta invención se refiere al procedimiento anterior para preparar la Forma Y en el que el disolvente adecuado se selecciona entre el grupo compuesto por un alcohol alquílico (C₁-C₆), una alquil(C₁-C₆) cetona o un alquil(C₁-C₆) éter, acetonitrilo y ésteres alquílicos (C₁-
25 C₆) (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo,

26 1/16

etc.) mezclado con agua. Más preferiblemente, el disolvente adecuado es etanol mezclado con agua; más preferiblemente, etanol acuoso al 20%.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 El compuesto, 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno es un agonista parcial nicotínico para el tratamiento de varias enfermedades, trastornos y afecciones del SNC incluyendo, en particular, la dependencia, adicción y síndrome de abstinencia de la
10 nicotina.

Aunque, en general, todas las sales de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno son cristalinas, la mayoría de tales sales son significativamente tan higroscópicas que no son buenos
15 candidatos para uso en formulaciones farmacéuticas. La sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno es muy poco higroscópica, tiene alta solubilidad en agua y tiene un alto punto de fusión. Estas características, junto con su inercia relativa
20 con excipientes comunes, hace que sea muy adecuada para el uso en formulaciones farmacéuticas. La sal D-tartrato, la sal D,L-tartrato y la sal meso-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno también presentan características favorables.

25 La sal L-tartrato existe como tres formas posibles: dos

if
77

formas anhidras y una forma hidratada. De las dos formas anhidras, la Forma A y la Forma B, la Forma A es el polimorfo cinético, que se convertirá en las condiciones apropiadas en la Forma B favorecida termodinámicamente. La Forma C de la
5 sal L-tartrato hidratada es un monohidrato y es relativamente estable en condiciones ambientales. Mantendrá su equivalente de agua al vacío a temperaturas moderadas durante al menos un día (por ejemplo, durante 24 horas en una estufa al vacío a 45°C), pero finalmente, a lo largo del tiempo (es decir,
10 después de 48 horas o más) perderá agua y se convertirá en la Forma B anhidra. La Forma B es la más estable de los polimorfos a baja humedad. Por consiguiente, la Forma B parecería ser la más apropiada y el polimorfo más estable de las sales L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo-
15 [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno para uso en formulaciones farmacéuticas.

Como se ha indicado anteriormente, la Forma A es el polimorfo cinético anhidro que se convierte, en las condiciones apropiadas, en la Forma B favorecida
20 termodinámicamente. La Forma A se puede obtener por una síntesis que implica, por ejemplo, el contacto de la base libre de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno con aproximadamente un equivalente de ácido L-tartárico en metanol o etanol, dejando poco o nada
25 de tiempo para el equilibrio. La Forma A se observa como el

4/28
28

producto resultante inicialmente de la combinación de la base libre de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y el ácido L-tartárico, pero después de una agitación continuada o prolongada de la mezcla de
5 reacción comienza a formarse la Forma B. La velocidad de formación de la Forma B puede acelerarse usando al menos un exceso estequiométrico del doble o mayor de ácido L-tartárico (es decir, es más rápida cuando están presentes 2,2 equivalentes de ácido L-tartárico que con solo 1,1
10 equivalentes) y dejando que la reacción continúe durante más de 2 horas, preferiblemente durante al menos 1 día o más. Usando 2,2 equivalentes, la conversión en la Forma B normalmente se completa después de aproximadamente 5 horas. Por el contrario, usando 1,1 equivalentes, la conversión
15 puede requerir más de 20 horas. En cualquier caso, en la mayoría de las condiciones, la conversión en la Forma B normalmente se completa después de 48 horas a 20-25°C.

La temperatura de la reacción de formación de la sal L-tartrato también influye sobre si se aísla la Forma A o la
20 Forma B, ya que las Formas A y B parecen ser térmicamente interconvertibles. Cuando la reacción de formación de sal se realiza por encima de 45°C, se obtiene la Forma A. Inversamente, la formación de la sal por debajo de 45°C produce la formación predominante de la Forma B. Además, la
25 agitación de la Forma A en metanol por debajo de 40°C

29 1/24

ocasiona la formación de la Forma B.

Aunque pueden usarse muchos disolventes, incluyendo la mayoría de los alcoholes inferiores, la Forma B se obtiene en altos rendimientos preferiblemente usando metanol, lo que
5 permite una alta velocidad de filtración del material cristalino y permite la formación de la Forma B directamente. La solubilidad tanto de la base libre como del ácido L-tartárico son mayores en metanol que en otros alcoholes alquílicos inferiores.

10 La velocidad de formación de la Forma B también puede acelerarse empleando un orden de adición específico en el que se añade la base libre de 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno a la solución de ácido L-tartárico. Para maximizar la concentración virtual
15 de ácido L-tartárico presente en la reacción, la solución metanólica de base libre puede añadirse a una solución que contiene 1,1 o más equivalentes de ácido L-tartárico a 20°C. La Forma B anhidra deseada después puede aislarse directamente y la conversión del polimorfo puede completarse
20 en menos de 2 horas.

Un procedimiento optimizado para fabricar la Forma B anhidra comprende introducir en un recipiente sin partículas entre 1,1 y 2,2 equivalentes de ácido L-tartárico y metanol (de 4 a 50 volúmenes), agitar esta mezcla hasta que se
25 disuelva y filtrar la solución resultante para eliminar las

partículas en un recipiente de cristalización. La base libre de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (1,0 equivalentes) y metanol (de 4 a 50 volúmenes) se agitan en un recipiente hasta que disuelvan a una temperatura de 0 a 50°C, más preferiblemente de 20 a 25°C. Después, se añade la solución resultante de base libre de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno durante un período de tiempo aproximado que varía de 1 minuto a 2 horas, más preferiblemente durante aproximadamente 30 minutos, a la solución de ácido L-tartárico. El producto se deja en agitación a una temperatura de 0 a 40°C, más preferiblemente de 20 a 25°C, durante un período comprendido entre 1 y 48 horas, más preferiblemente durante aproximadamente 1 hora, y después se aísla por filtración. El producto generalmente se seca al vacío a una temperatura de 20 a 60°C, más preferiblemente de 35° a 45°C para dar la Forma B de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

Tanto la Forma A como la Forma B anhidras pueden convertirse en la Forma C monohidrato por exposición a una humedad relativa (HR) del 100% o por suspensión de cualquiera de ellas en agua. La Forma C se obtiene más fácilmente a partir de las Formas A o B por disolución en agua a una temperatura de 20 a 50°C seguida de la adición de un

disolvente orgánico en el que la sal no sea soluble, preferiblemente metanol, etanol o acetonitrilo, y dejando la mezcla en agitación durante un período comprendido entre 1 y 30 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 10 minutos. Tras la separación por filtración de la Forma C que precipita como una sal blanca, la Forma C puede secarse al aire.

Debe destacarse que cuando se expone a condiciones de HR del 100%, la Forma B se convertirá en la Forma C en 2 días. Sin embargo, a la inversa, la Forma C se convierte fácilmente en la Forma B tras la exposición a condiciones de humedad relativa del 0% y en aproximadamente el mismo período de tiempo. Sin embargo, la Forma C hidratada se deshidratará más lentamente tras la exposición a condiciones con una HR menor del 50%. Los experimentos realizados a una HR del 23% y del 43% han verificado este fenómeno. Sin embargo, tanto la Forma B como la Forma C parecen ser relativamente estables durante un período de varios meses a una HR mayor del 60%, como han demostrado los experimentos realizados con una humedad relativa del 75% y del 87%.

Además, la Forma A puede obtenerse a partir de la Forma C por disolución de la Forma C en un disolvente orgánico caliente, preferiblemente etanol, a su punto de reflujo o casi a este punto, preferiblemente a aproximadamente 75°C, y dejándola en agitación durante un período de 10 minutos a

3 horas, preferiblemente de 30 minutos. La filtración en caliente de la mezcla permite la recolección de cristales que, tras el secado en una estufa al vacío a 45°C, produce la Forma A.

5 La sal D-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno tiene tres polimorfos (Formas A', B' y C'), que presentan las mismas características de difracción de rayos X, higroscopicidad, contenido de agua y características térmicas que las Formas
10 A, B y C correspondientes, respectivamente, de la sal L-tartrato; y se obtienen de una forma idéntica a los correspondientes polimorfos de sal L-tartrato, con la excepción de que en estos procedimientos se emplea ácido D-tartárico en lugar de ácido L-tartárico.

15 La preparación del polimorfo anhidro (Forma X) de la sal D,L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno implica las etapas de disolver 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno en un disolvente adecuado,
20 preferiblemente etanol anhidro, con de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,3 equivalentes de ácido D,L-tartárico, preferiblemente 2,2 equivalentes, a una temperatura de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente durante al menos 2 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas y aún
25 más preferiblemente durante al menos 24 horas; recoger los

cristales formados, lavar el producto con disolvente y secarlo al aire. El polimorfo hidratado (Forma Y) de la sal D,L-tartrato puede obtenerse de una forma análoga pero con el uso de un disolvente mezclado con agua, preferiblemente una mezcla de etanol y agua, más preferiblemente de etanol acuoso al 20%. Además, el meso-tartrato puede obtenerse de una forma análoga al D,L-tartrato.

Calorimetría de Exploración Diferencial

El comportamiento térmico en estado sólido de las Formas A, B y C de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno se investigó por calorimetría de exploración diferencial (DSC). En las Figuras 9A, 9B y 9C, respectivamente, se muestran los gráficos para las Formas A, B y C. Los termogramas de DSC se obtuvieron en un Mettler Toledo DSC 821^e (STAR^e System). En general, se prepararon muestras entre 1 y 10 mg en recipientes de aluminio gofrados con un pequeño agujero. Las mediciones se realizaron a una velocidad de calentamiento de 5°C por minuto en el intervalo de 30 a 300°C.

Como se ve en la Figura 9A, la Forma A de la sal L-tartrato presenta un inicio de la transición al estado fundido a 223°C con un pico de fusión acompañado por descomposición a 225°C, medido a una velocidad de 5°C por minuto. Como se ve en la Figura 9B, la Forma B de la sal L-

84 1/4

tartrato presentó un inicio de la transición al estado fundido a 215°C con un pico de fusión acompañado por descomposición a 218°C, medido a una velocidad de 5°C por minuto. Como se ve en la Figura 9C, la Forma C de la sal L-tartrato hidratada presenta un inicio de la transición sólido-sólido a 73°C con un pico a 76°C. Se cree que esta transición sólido-sólido corresponde a la pérdida de agua de la red cristalina. También se observa un inicio de la transición al estado fundido a 220°C, con un pico a 223°C acompañado por descomposición.

El comportamiento térmico en estado sólido de las Formas X e Y de la sal D,L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno también se investigó por DSC. Como se ve en la Figura 11A, la Forma X de la sal D,L-tartrato (anhidra) presenta un inicio de la transición al estado fundido a 212°C. En la Figura 11B, el gráfico calorimétrico de exploración diferencial para la Forma Y de la sal D,L-tartrato indica y presenta un inicio de la transición sólido-sólido a 131°C con un pico a 137°C. Se cree que esta transición sólido-sólido corresponde o está asociada con la pérdida de agua de la red cristalina. También se observa un inicio de la transición al estado fundido para la Forma Y a 217°C y va acompañado por descomposición.

Sin embargo, un especialista en la técnica observará que

BS 1/5

en las mediciones de DSC hay un cierto grado de variabilidad en las temperaturas reales de inicio y pico medidas que depende de la velocidad de calentamiento, la forma y la pureza de los cristales y de varios parámetros de medición.

5 Modelos de Difracción de Rayos X en Polvo

Los modelos de difracción de rayos X en polvo tanto para las Formas A, B y C de la sal L-tartrato se recogieron usando un difractómetro Bruker D5000 (Bruker AXS, Madison, Wisconsin) equipado con radiación de cobre (CuK_α), ranuras
10 fijadas (1,0, 1,0, 0,6 mm) y un detector de estado sólido Kevex. Los datos se recogieron desde 3,0 a 40,0 grados en 2 theta (2θ) usando un grado de tamaño de 0,04 grados y un grado de tiempo de 1,0 segundos.

El modelo de difracción de rayos X en polvo de la Forma
15 A de la sal L-tartrato se realizó con un ánodo de cobre con una longitud de onda 1 a 1,54056 y una longitud de onda 2 a 1,54439 (intensidad relativa: 0,500). El intervalo para 2θ estuvo comprendido entre 3,0 y 40,0 grados con un grado de tamaño de 0,04 grados, un grado de tiempo de 1,00, una
20 amplitud de aproximación de 0,300 y un umbral de 1,0.

En la Tabla I se muestran los picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) en un análisis de difracción de rayos X en polvo medido para la Forma A. Sin embargo, las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño
25 y la morfología de los cristales. En la Figura 1 se presenta

86 1/100

el difractograma real del polvo medido.

Tabla I. Modelo de Difracción de Rayos X en Polvo para la Forma A de L-tartrato con Intensidades y Localizaciones de los Picos de las Líneas de Difracción.

5

10

Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)
8,1	14,6	73,3	20,6	4,3	16,8	30,8	2,9	5,8
11,8	7,6	8,1	21,9	4,1	100,0	32,0	2,8	5,8
12,2	7,2	15,8	22,6	3,9	9,1	32,5	2,8	8,9
13,0	6,8	23,9	23,9	3,7	13,4	34,0	2,6	6,0
14,7	6,0	14,8	24,6	3,6	29,2	34,8	2,6	8,9
16,8	5,3	99,5	27,2	3,3	10,5	35,2	2,5	8,8
17,6	5,0	11,7	27,7	3,2	8,1	37,0	2,4	8,9
18,3	4,8	7,0	28,8	3,1	6,0	37,5	2,4	8,6
19,0	4,7	14,4	29,4	3,0	5,3	38,2	2,4	6,5
19,4	4,6	26,4	29,8	3,0	15,9	-	-	-

La Tabla II presenta los valores 2θ, la distancias interplanares d y las intensidades relativas representativas de la Forma A. Los números indicados se han generado por ordenador.

87 1187

Tabla II. Intensidades y Localizaciones de los Picos Representativos de la Forma A de L-tartrato.

5

Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)
6,1	14,5	73,3
12,2	7,2	15,8
13,0	6,8	23,9
14,7	6,0	14,6
16,8	5,3	99,5
19,4	4,6	28,4
21,9	4,1	100,0
24,6	3,6	29,2

10

El modelo de difracción de rayos X en polvo de la Forma B de la sal se midió con el mismo equipo y con los mismos parámetros usados anteriormente para la medición de la Forma A. En la Tabla III se muestran los picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) en un análisis de difracción de rayos X en polvo medido para la Forma B. De nuevo, sin embargo, las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y la morfología de los cristales. El difractograma de polvo medido real se representa en la Figura 2.

20 2.

88 1/68

Tabla III. Modelo de Difracción de Rayos X en Polvo para la Forma B de L-tartrato con Intensidades y Localizaciones de los Picos de las Líneas de Difracción.

5

Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)
5,9	18,0	57,0	19,1	4,6	11,1	29,1	3,1	8,6
11,7	7,6	8,2	20,7	4,3	8,3	29,7	3,0	4,9
12,8	6,9	27,2	21,1	4,2	6,0	31,9	2,8	11,9
14,4	6,1	23,2	21,8	4,1	100,0	34,6	2,8	7,2
15,3	5,8	4,9	23,8	3,7	28,9	34,9	2,8	5,5
16,4	5,4	23,0	24,3	3,7	10,6	35,8	2,5	5,0
16,9	5,2	41,8	25,1	3,5	15,8	37,3	2,4	5,4
17,2	5,2	49,3	25,8	3,4	11,4	38,8	2,3	5,4
17,8	5,0	6,8	26,9	3,3	6,6	-	-	-
18,7	4,7	5,6	27,8	3,2	8,7	-	-	-

10

La Tabla IV indica los valores de 2θ, las distancias interplanares d y las intensidades relativas representativas de la Forma B. Los números indicados se han generado por ordenador.

89 1/89

Tabla IV. Intensidades y Localizaciones de los Picos Representativos de la Forma B de L-tartrato.

5

Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)
5,9	15,0	57,0
12,8	8,9	27,2
14,4	8,1	23,2
16,3	5,8	4,9
16,9	5,2	41,8
17,2	5,2	49,3
21,8	4,1	100,0
23,8	3,7	28,9
25,1	3,5	15,8

10

El modelo de difracción de rayos X en polvo de la Forma C de la sal se midió con el mismo equipo y con los mismos parámetros usados anteriormente para la medición de la Forma A. En la Tabla V se muestran los picos de difracción a 15 ángulos de difracción (2θ) en un análisis de difracción de rayos X en polvo medido para la Forma C. De nuevo, sin embargo, las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y la morfología de los cristales. El difractograma de polvo medido real se representa en la Figura 20 3.

90 4/10

Tabla V. Modelo de Difracción de Rayos X en Polvo para la Forma C de L-tartrato con Intensidades y Localizaciones de los Picos de las Líneas de Difracción.

5	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)
	5,9	15,1	85,5	23,8	3,7	78,5	32,1	2,8	8,7
	11,8	7,5	49,4	26,1	3,4	11,6	33,5	2,7	5,9
	13,1	6,8	14,4	26,5	3,4	65,8	35,8	2,5	10,0
	14,5	6,1	9,2	27,0	3,3	9,8	36,0	2,5	13,0
10	16,5	5,4	97,4	27,9	3,2	5,8	37,0	2,4	6,7
	17,5	5,1	10,0	28,9	3,1	8,5	37,9	2,4	11,5
	18,8	4,7	7,0	29,3	3,0	27,3	-	-	-
	20,3	4,4	8,2	29,9	3,0	33,0	-	-	-
	21,2	4,2	100,0	31,3	2,9	8,7	-	-	-
	23,1	3,8	35,0	31,6	2,8	9,0	-	-	-

La Tabla VI indica los valores de 2θ, las distancias interplanares d y las intensidades relativas representativos de la Forma C. Los números indicados se han generado por ordenador.

Tabla VI. Intensidades y Localizaciones de los Picos Representativos de la Forma C de L-tartrato.

20	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)
	5,9	15,1	85,5
	11,8	7,5	49,4
	16,5	5,4	97,4
	21,2	4,2	100,0
25	23,1	3,8	35,0
	23,8	3,7	78,5
	26,5	3,4	65,8

91 1/101

Como se muestra en la Figura 6, la superposición de los modelos de difracción de rayos X en polvo observados para las Formas A, B y C de la sal L-tartrato muestra algún desplazamiento de los picos de difracción de rayos X en polvo y que cada Forma tiene un modelo de polvo característico.

El modelo de difracción de rayos X en polvo de la Forma X de la sal D,L-tartrato (anhidra) se midió con el mismo equipo y con los mismos parámetros usados anteriormente para la medición de la Forma A de la sal L-tartrato. En la Tabla VII se muestran los picos de difracción a ángulos difracción (2θ) en un análisis de difracción de rayos X en polvo medido para la Forma X. De nuevo, sin embargo, las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y la morfología de los cristales. El difractograma de polvo real medido se presenta en la Figura 10A.

92 1/92

Tabla VII. Modelo de Difracción de Rayos X en Polvo para la Forma X de D,L-tartrato con Intensidades y Localizaciones de los Picos de las Líneas de Difracción.

5

Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)
6,0	14,6	100,0	18,3	4,8	10,3	27,5	3,2	3,7
10,9	8,1	3,8	18,7	4,8	4,8	28,2	3,2	4,4
11,5	7,7	13,0	19,8	4,5	8,0	31,8	2,8	11,7
11,9	7,4	38,0	22,1	4,0	49,5	37,2	2,4	4,0
13,6	6,5	18,4	24,5	3,8	24,5	37,3	2,4	3,7
14,1	6,3	8,8	25,3	3,5	4,3			
15,0	5,9	27,8	25,8	3,5	3,9			
17,1	5,2	49,2	26,4	3,4	11,8			

10

La Tabla VIII indica los valores de 2θ, las distancias interplanares d y las intensidades relativas representativos de la Forma X. Los números indicados se han generado por ordenador.

Tabla VIII. Intensidades y Localizaciones de los Picos Representativos de la Forma X de D,L-tartrato.

20

Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)
6,0	14,6	100,0
11,9	7,4	38,0
15,0	5,9	27,8
17,1	5,2	49,2
22,1	4,0	49,5
24,5	3,8	24,5

El modelo de difracción de rayos X en polvo de la Forma Y de la sal D,L-tartrato (hidratada) se midió con el mismo

equipo y con los mismos parámetros usados anteriormente para la medición de la Forma A de la sal L-tartrato. En la Tabla IX se muestran los picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) en un análisis de difracción de rayos X en polvo medido para la Forma Y. De nuevo, sin embargo, las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y la morfología de los cristales. El difractograma en polvo medido real se representa en la Figura 10B.

Tabla IX. Modelo de Difracción de Rayos X en Polvo para la Forma Y de D,L-tartrato con Intensidades y Localizaciones de los Picos de las Líneas de Difracción.

	Ángulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Ángulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Ángulo 2θ	valor-d (Å)	I (rel.)
	4,1	21,4	5,2	17,3	5,1	18,8	28,1	3,4	8,5
	6,2	14,2	100,0	18,1	4,9	32,2	27,5	3,2	17,8
15	10,9	8,1	7,8	18,7	4,7	7,1	29,3	3,0	7,4
	11,5	7,7	23,1	19,9	4,5	24,7	29,7	3,0	8,4
	12,0	7,4	39,1	21,1	4,2	7,0	30,3	2,9	11,7
	12,5	7,1	4,8	21,7	4,1	11,0	31,5	2,8	17,4
	13,5	6,5	18,8	22,5	4,0	5,4	35,8	2,5	8,4
	14,4	6,1	14,7	23,2	3,8	12,2	36,7	2,4	4,5
	15,0	5,9	18,4	24,0	3,7	52,7	37,3	2,4	4,8
	15,2	5,8	32,7	25,1	3,5	75,1	39,1	2,3	5,4
20	15,8	5,7	9,8	25,5	3,5	10,3			

La Tabla X indica los valores de 2θ, las distancias interplanares d y las intensidades relativas representativos de la Forma Y. Los números indicados se han generado por ordenador.

94 4/44

Tabla X. Intensidades y Localizaciones de los Picos Representativos de la Forma Y de D,L-tartrato.

5

Angulo 2 θ	valor-d (Å)	I (rel.)
6,2	14,2	100,0
12,0	7,4	38,1
15,2	5,8	32,7
18,1	4,9	32,2
24,0	3,7	52,7
25,1	3,5	75,1

Análisis de Rayos X de Monocristal

10 Se obtuvieron monocristales para las Formas B y C de la
sal L-tartrato y se investigaron por difracción de rayos X.
Para cada forma, se examinó un cristal representativo y se
recogió una serie de datos de $1\text{\AA}$ (máximo seno $\Theta/\lambda=0,5$) en un
difractómetro Siemens R4RA/v. Los factores de dispersión
15 atómica se tomaron de las International Tables for X-Ray
Crystallography Vol. IV, páginas 55, 99 y 149 (Birmingham:
Kynoch Press, 1974). Los datos de rayos X de los
monocristales se recogieron a temperatura ambiente. Todos los
cálculos cristalográficos se facilitaron por el sistema
20 SHELXTL™ (SHELXTL™ Reference Manual, Version 5.1, Bruker
AXS, Madison, WI 1997). La recogida y ajuste de los datos de
los cristales pertinentes se resumen en la Tabla XI mostrada
a continuación para la Forma B y en la Tabla XII mostrada a
continuación para la Forma C.

25 Para las dos Formas, se obtuvo una estructura tentativa

por procedimientos directos y después se ajustó rutinariamente. Una mapa de diferencias reveló dos aguas de cristalización - una para cada molécula de sal. Siempre que fue posible se calcularon las posiciones de hidrógeno. Los hidrógenos sobre el nitrógeno y el oxígeno se localizaron por análisis por series de Fourier. Los parámetros de hidrógeno se añadieron a los cálculos del factor de la estructura pero no se ajustaron. Los desplazamientos calculados en los ciclos finales del ajuste de mínimos cuadrados fueron menores de 0,1 de las desviaciones típicas correspondientes. Para la Forma B, el índice R final fue 3,25%. Para la Forma C, el índice R final fue 3,47%. Un análisis por series de Fourier final reveló que no presentaba ni estaba deslocalizada ninguna densidad electrónica. La estructura ajustada se representó usando el paquete de representación gráfica SHELXTL que se muestra en las Figuras 8A, (Forma B) y 8B (Forma C). La configuración absoluta se basó en el uso de ácido L(+)-tartárico.

La Tabla XIII indica las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma B. La Tabla XIV indica las longitudes [$\text{\AA}$] y los ángulos [$^\circ$] de enlace observados para la Forma B. En la Tabla XV se indican los parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma B para permitir el cálculo del exponente del factor de desplazamiento

anisotrópico que tiene la forma: $-2\pi^2[h^2a'^2U_{11} + \dots + 2 h k a'b'U_{12}]$. Finalmente, en la Tabla XVI mostrada a continuación se indican coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma B.

- 5 La Tabla XVII indica las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma C. La Tabla XVIII indica las longitudes [$\text{\AA}$] y los ángulos [$^\circ$] de enlace observados para la Forma C. En la Tabla XIX se indican los parámetros de desplazamiento
- 10 anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma C para permitir el cálculo del exponente del factor de desplazamiento anisotrópico que tiene la forma $-2\pi^2[h^2a'^2U_{11} + \dots + 2 h k a'b'U_{12}]$. Finalmente, en la Tabla XX mostrada a continuación se indican las coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y los
- 15 parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma C.

92 1/97

Tabla XI. Datos de la Estructura Cristalina y Parámetros de Medición: Forma B de la sal L-tartrato

	Parámetro	Forma B de L-tartrato
	Fórmula Empírica	$C_{11}H_{11}N_2 \cdot C_6H_8O_6$
5	Peso de la Fórmula	361.35
	Sistema Cristalino	Ortorrómbico
	Grupo Espacial	$P2(1)2(1)2(1)$
	Tamaño del Cristal mm ³	0.01 x 0.08 x 0.10
	a	7.0753 (5) Å
10	b	7.7846(5) Å
	c	29.870(2) Å
	α	90°
	γ	90°
	β	90°
15	Volumen	1645.21(19) Å ³
	Densidad Calculada, ρ	1.459 g/cm ³
	Z	4
	Temperatura	298(2)K
	Longitud de onda	1.54178 Å
20	Coefficiente de absorción	0.944 mm ⁻¹
	F(000)	760
	Reflexiones recogidas	3490
	Reflexiones independientes	1318 [R(int) = 0.0542]
	Método de ajuste	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
25		1318 / 0 / 251
	Datos/restricciones/parámetros	0,856
	Validez del ajuste en F ²	R1 = 0.0325, wR2 = 0.0638
	Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	0.0031(3)
	Parámetro de estructura absoluta	0.115 y -0.150 e.Å ⁻³
30	Pico dif. mayor y agujero	

98 $\frac{1}{98}$

Tabla XII. Datos de Estructura Cristalina y Parámetros de Medición: Forma C de la sal L-Tartrato

Parámetro	L-Tartrato Forma B
-----------	--------------------

	Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ · C ₆ H ₅ O ₆ · H ₂ O
	Peso de la Fórmula	379,37
	Sistema Cristalino	Monoclínico
	Grupo Espacial	P2(1)
5	Tamaño del Cristal, mm ³	0,04 x 0,38 x 0,30
	Código de Rayos X	F611
	a	7,5120 Å
	b	29,854 Å
	c	7,671 Å
10	α	90°
	γ	90°
	β	90,40°
	Volumen	1720,3 Å ³
	Densidad Calculada, ρ	1,465 g/cm ³
15	Z	4
	Temperatura	298(2)K
	Longitud de onda	1,54178 Å
	Coefficiente de absorción	0,974 mm ⁻¹
	F(000)	800
20	Reflexiones recogidas	1983
	Reflexiones independientes	1817 [R(int)=0,0224]
	Método de ajuste	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
		1817/ 0 / 528
	Datos/restricciones/parámetros	1,028
25	Validez del ajuste en F ²	R1 = 0,0347, wR2 = 0,0834
	Índices R finales[I > 2sigma(I)]	0,0(3)
	Parámetro de estructura absoluta	0,168 y -0,230 e.Å ⁻³
	Pico dif. mayor y agujero	
30		

100 1/100

Tabla XIII. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y Parámetros de Desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma B. $U(\text{eq})$ se define como un tercio la señal del tensor U_{ij} ortogonalizado

5		x	y	z	U(eq)
	N(1)	8211(8)	10838(7)	12233(1)	61(1)
	C(2)	8988(8)	9083(11)	12235(2)	72(2)
	C(3)	8083(11)	7829(9)	12047(2)	76(2)
	N(4)	6431(8)	7715(6)	11853(1)	84(1)
	C(5)	5824(9)	9313(8)	11834(2)	50(1)
	C(6)	5502(8)	10762(9)	12025(2)	49(1)
	C(7)	5878(8)	12398(7)	11985(1)	48(1)
	C(8)	4007(8)	12557(6)	11762(2)	41(1)
	C(9)	3107(7)	11087(7)	11572(1)	42(1)
10	C(10)	3890(8)	9495(7)	11805(1)	49(1)
	C(11)	2885(7)	14122(6)	11834(1)	44(1)
	C(12)	891(6)	13347(6)	11573(1)	53(1)
	C(13)	1397(7)	11686(6)	11315(1)	48(1)
	C(14)	3510(8)	14823(6)	11182(1)	43(1)
	N(15)	3597(5)	13405(5)	10838(1)	39(1)
	C(16)	1982(6)	12183(5)	10838(1)	48(1)
	C(20)	7858(9)	6393(6)	10523(1)	37(1)
	O(21)	9522(5)	6116(4)	10603(1)	47(1)
	O(22)	6680(4)	5324(4)	10349(1)	47(1)
15	C(23)	7033(6)	8162(5)	10623(1)	32(1)
	O(24)	5062(4)	8318(4)	10542(1)	44(1)
	C(25)	8083(8)	9488(5)	10339(1)	31(1)
	O(26)	7763(4)	9178(4)	9873(1)	35(1)
	C(27)	7520(6)	11321(6)	10465(2)	35(1)
	O(28)	7065(4)	11655(4)	10852(1)	43(1)
	O(29)	7681(4)	12417(4)	10148(1)	47(1)

101 1/101

Tabla XIV. Longitudes de Enlace [Å] y Ángulos [°] para la Forma B de L-Tartrato

Longitudes de Enlace				
5	N(1)-C(2)	1,318(6)	C(11)-C(12)	1,532(6)
	N(1)-C(6)	1,362(6)	C(12)-C(13)	1,547(6)
	C(2)-C(3)	1,413(7)	C(13)-C(18)	1,531(5)
	C(3)-N(4)	1,314(7)	C(14)-N(16)	1,510(5)
	N(4)-C(5)	1,370(6)	N(15)-C(18)	1,498(5)
	C(5)-C(10)	1,411(6)	C(20)-O(21)	1,221(5)
	C(5)-C(6)	1,403(7)	C(20)-O(22)	1,288(5)
	C(6)-C(7)	1,412(6)	C(20)-C(23)	1,525(6)
	C(7)-C(8)	1,361(6)	C(23)-O(24)	1,420(5)
	C(8)-C(9)	1,421(6)	C(23)-C(25)	1,521(5)
	C(8)-C(11)	1,511(6)	C(25)-O(26)	1,428(5)
	C(9)-C(10)	1,368(6)	C(25)-C(27)	1,526(6)
	C(9)-C(13)	1,504(6)	C(27)-O(28)	1,227(5)
	C(11)-C(14)	1,526(5)	C(27)-O(29)	1,281(5)
Ángulos de enlace				
15	C(2)-N(1)-C(6)	115,0(5)	C(14)-C(11)-C(12)	107,9(3)
	N(1)-C(2)-C(3)	123,9(5)	C(11)-C(12)-C(13)	100,2(3)
	N(4)-C(3)-C(2)	121,8(6)	C(9)-C(13)-C(18)	110,0(4)
	C(3)-N(4)-C(5)	116,0(5)	C(9)-C(13)-C(12)	100,8(4)
	N(4)-C(5)-C(10)	118,3(6)	C(18)-C(13)-C(12)	108,2(4)
	N(4)-C(5)-C(6)	121,5(6)	N(15)-C(14)-C(11)	110,6(4)
	C(10)-C(5)-C(6)	120,2(6)	C(16)-N(15)-C(14)	115,7(3)
	N(1)-C(6)-C(5)	121,8(6)	N(15)-C(16)-C(13)	111,2(3)
	N(1)-C(6)-C(7)	117,8(6)	O(21)-C(20)-O(22)	126,1(5)
	C(5)-C(6)-C(7)	120,3(5)	O(21)-C(20)-C(23)	119,4(5)
	C(6)-C(7)-C(8)	119,0(5)	O(22)-C(20)-C(23)	114,5(5)
	C(7)-C(8)-C(9)	120,7(5)	O(24)-C(23)-C(25)	108,5(3)
	C(7)-C(8)-C(11)	131,5(5)	O(24)-C(23)-C(20)	114,8(4)
	C(9)-C(8)-C(11)	107,7(4)	C(25)-C(23)-C(20)	108,6(3)
20	C(10)-C(9)-C(8)	121,2(5)	O(26)-C(25)-C(23)	111,0(3)
	C(10)-C(9)-C(13)	129,8(5)	O(26)-C(25)-C(27)	111,2(3)
	C(8)-C(9)-C(13)	108,7(5)	C(23)-C(25)-C(27)	112,0(4)
	C(9)-C(10)-C(5)	118,6(5)	O(28)-C(27)-O(29)	125,4(4)
	C(8)-C(11)-C(14)	110,7(4)	O(28)-C(27)-C(25)	119,8(4)
	C(8)-C(11)-C(12)	101,6(4)	O(29)-C(27)-C(25)	114,7(4)

102 ~~4/10/79~~

Tabla XV. Parámetros de Desplazamiento Anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma B. (El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$).

5		U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
	N(1)	63(4)	70(4)	50(3)	12(2)	-2(3)	8(3)
	C(2)	54(4)	114(6)	49(4)	20(4)	-3(3)	8(5)
			)				
	C(3)	79(5)	78(5)	66(4)	14(4)	-6(4)	30(5)
	N(4)	78(4)	54(4)	60(3)	8(3)	-9(3)	13(3)
	C(5)	65(4)	45(4)	39(3)	5(3)	-3(3)	6(4)
	C(6)	41(4)	69(5)	36(3)	8(3)	-9(3)	1(4)
	C(7)	51(4)	56(5)	38(3)	3(3)	-2(3)	-5(4)
10	C(8)	45(4)	41(4)	38(3)	4(3)	1(3)	-3(4)
	C(9)	46(4)	40(4)	40(3)	12(3)	9(3)	-4(4)
	C(10)	54(4)	52(5)	41(3)	8(3)	-5(3)	-14(4)
	C(11)	49(3)	43(3)	38(3)	-1(3)	1(3)	-1(3)
	C(12)	45(4)	63(4)	50(3)	6(3)	7(3)	3(3)
	C(13)	42(3)	49(3)	48(3)	11(3)	-3(3)	-4(3)
	C(14)	43(3)	39(3)	46(3)	-3(3)	2(2)	-1(3)
	N(15)	35(3)	41(3)	40(2)	7(2)	3(2)	-2(2)
	C(16)	42(3)	51(3)	44(3)	6(3)	-4(3)	-2(3)
	C(20)	48(4)	30(4)	33(3)	9(3)	10(3)	-6(4)
15	O(21)	30(2)	41(2)	68(2)	3(2)	-5(2)	7(2)
	O(22)	44(2)	22(2)	73(2)	-5(2)	-2(2)	2(2)
	C(23)	26(3)	28(3)	42(3)	0(2)	7(2)	0(3)
	O(24)	33(2)	33(2)	68(2)	-10(2)	4(2)	1(2)
	C(25)	35(3)	25(3)	32(3)	-7(2)	-1(2)	4(3)
	O(26)	35(2)	32(2)	38(2)	-5(1)	3(2)	-1(2)
	C(27)	22(3)	40(4)	42(4)	-7(3)	-8(3)	1(3)
	O(28)	53(2)	36(2)	41(2)	-7(2)	2(2)	2(2)
20	O(29)	74(2)	27(2)	41(2)	5(2)	7(2)	4(2)

103 1/109

Tabla XVI. Coordenadas de Hidrógeno ($\times 10^4$) y Parámetros de Desplazamiento Isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma B.

	x	y	z	U(eq)	
5	H(2A)	10149	8958	12367	80
	H(3A)	8710	6576	12082	80
	H(7A)	8284	13354	12108	80
	H(10A)	3282	8548	11480	80
	H(11A)	2887	15004	11868	80
	H(12A)	76	14092	11398	80
	H(12B)	295	13097	11858	80
	H(13A)	372	10840	11321	80
	H(14A)	2638	15704	11082	80
	H(14B)	4748	15344	11213	80
10	H(15A)	3600(70)	14000(80)	10578(14)	80
	H(15B)	4880(70)	12850(80)	10867(14)	80
	H(16A)	2302	11158	10672	80
	H(16B)	894	12713	10688	80
	H(23A)	7270	8427	10939	80
	H(24A)	4880(70)	7400(80)	10401(15)	80
	H(25A)	9419	9355	10397	80
	H(28A)	6710(70)	9120(70)	9841(17)	80
	H(29A)	7180(80)	13930(80)	10298(14)	80

104 

Tabla XVII. Coordenadas Atómicas ($\times 10^4$) y Parámetros de Desplazamiento Isotrópico Equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma C. $U(\text{eq})$ se define como un tercio la señal del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)	
5	N(1)	-150(7)	10184(3)	-1642(7)	48(1)
	C(2)	-239(10)	10333(3)	-58(10)	52(2)
	C(3)	1241(10)	10446(3)	958(8)	50(2)
	N(4)	2878(7)	10415(3)	368(8)	42(1)
	C(5)	3033(8)	10257(3)	-1310(8)	33(2)
	C(6)	1620(7)	10141(3)	-2302(8)	30(2)
	C(7)	1723(7)	9867	-4007(7)	32(2)
	C(8)	3381(7)	9902(3)	-4822(7)	25(1)
	C(9)	4805(7)	10018(3)	-3648(7)	25(1)
	C(10)	4758(8)	10184(3)	-2016(8)	36(2)
	C(11)	6537(7)	9881(3)	-4855(7)	31(2)
	C(12)	7003(7)	9395(3)	-4181(7)	33(2)
10	N(13)	5380(8)	9102(3)	-4282(8)	27(1)
	C(14)	4292(7)	9171(3)	-3922(7)	29(1)
	C(15)	4011(7)	9688(3)	-8277(7)	28(1)
	C(16)	5828(8)	9887(3)	-8550(8)	41(2)
	C(1X)	1541(7)	7444(3)	-6834(8)	23(1)
	O(2X)	1182(4)	7444(2)	-7182(5)	38(1)
	O(3X)	361(5)	7474(2)	-4418(5)	38(1)
	C(4X)	3457(6)	7425(3)	-4997(7)	24(1)
	O(5X)	3848(5)	7280(2)	-3247(5)	32(1)
	C(6X)	4282(7)	7881(3)	-5338(7)	25(1)
	O(7X)	3348(4)	8230(2)	-4482(5)	28(1)
	C(8X)	6296(7)	7900(3)	-4948(7)	22(1)
	O(8X)	7172(5)	7560(2)	-5428(5)	37(1)
	O(10X)	8935(5)	8241(2)	-4288(5)	35(1)
15	O(1W)	3229(6)	7998(2)	-824(8)	37(1)
	N(51)	3493(8)	6285(3)	3311(7)	43(1)
	C(52)	3598(9)	6141(3)	4922(9)	47(2)
	C(53)	2144(8)	6031(3)	5890(8)	45(2)
	N(54)	484(7)	6085(3)	5313(7)	43(1)
	C(55)	288(8)	6228(3)	3651(7)	30(1)
	C(56)	1799(7)	6340(3)	2642(8)	30(2)
	C(57)	1574(8)	6528(2)	850(8)	32(2)
	C(58)	-85(8)	6593(3)	320(7)	27(1)
	C(59)	-1609(7)	6472(2)	1339(7)	25(1)
	C(60)	-1438(7)	6295(3)	2985(8)	36(2)
	C(61)	-3249(8)	6821(3)	334(8)	32(2)
	C(62)	-3717(7)	7097(3)	850(7)	33(2)
20	N(63)	-2088(8)	7392(3)	720(8)	26(1)
	C(64)	-1014(7)	7329(3)	-918(8)	29(1)
	C(65)	-785(7)	6828(3)	-1308(7)	30(1)
	C(66)	-2599(8)	6612(3)	-1684(7)	36(2)
	C(1Y)	-2989(7)	6598(3)	27(7)	28(1)
	O(2Y)	-3833(5)	8257(2)	745(5)	35(1)
	O(3Y)	-3684(5)	8934(2)	-462(5)	34(1)
	C(4Y)	-886(8)	8811(3)	-338(7)	20(1)
	O(5Y)	-53(4)	8261(2)	523(5)	28(1)
	C(6Y)	-183(7)	9070(3)	-18(7)	23(1)
	O(7Y)	-329(5)	9219(2)	1725(5)	33(1)
	C(8Y)	1748(7)	9048(3)	-858(8)	24(1)
	O(9Y)	2954(5)	9023(2)	572(5)	36(1)
	O(10Y)	2085(5)	9039(2)	-2208(5)	37(1)
25	O(2W)	54(8)	8500(2)	4088(5)	39(1)

105 ~~1105~~

Tabla XVIII. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para la Forma C de L-Tartrato.

Longitudes de Enlace (Forma C)				
5	N(1)-C(2)	1,294(8)	N(51)-C(52)	1,320(8)
	N(1)-C(6)	1,369(7)	N(51)-C(56)	1,375(7)
	C(2)-C(3)	1,396(10)	C(52)-C(53)	1,365(9)
	C(3)-N(4)	1,316(8)	C(53)-N(54)	1,317(8)
	N(4)-C(5)	1,377(8)	N(54)-C(55)	1,373(8)
	C(5)-C(6)	1,407(8)	C(55)-C(60)	1,410(8)
	C(5)-C(10)	1,421(9)	C(55)-C(56)	1,417(8)
	C(6)-C(7)	1,417(8)	C(56)-C(57)	1,424(8)
	C(7)-C(8)	1,349(8)	C(57)-C(58)	1,355(8)
	C(8)-C(9)	1,407(8)	C(58)-C(59)	1,431(8)
10	C(8)-C(15)	1,526(8)	C(58)-C(63)	1,514(8)
	C(9)-C(10)	1,362(8)	C(59)-C(60)	1,360(8)
	C(9)-C(11)	1,511(8)	C(59)-C(61)	1,515(8)
	C(11)-C(12)	1,534(8)	C(61)-C(62)	1,518(9)
	C(11)-C(16)	1,545(8)	C(61)-C(66)	1,539(8)
	C(12)-N(13)	1,501(7)	C(62)-N(63)	1,511(7)
	N(13)-C(14)	1,504(6)	N(63)-C(64)	1,508(6)
	C(14)-C(15)	1,525(8)	C(64)-C(65)	1,537(8)
	C(15)-C(16)	1,528(8)	C(65)-C(66)	1,533(8)
	C(1X)-O(2X)	1,216(6)	C(1Y)-O(3Y)	1,259(7)
15	C(1X)-O(3X)	1,295(6)	C(1Y)-O(2Y)	1,254(7)
	C(1X)-C(4X)	1,518(7)	C(1Y)-C(4Y)	1,543(8)
	C(4X)-O(5X)	1,417(6)	C(4Y)-O(5Y)	1,424(6)
	C(4X)-C(6X)	1,517(8)	C(4Y)-C(6Y)	1,526(8)
	C(6X)-O(7X)	1,419(7)	C(6Y)-O(7Y)	1,413(7)
	C(6X)-C(8X)	1,541(7)	C(6Y)-C(8Y)	1,521(8)
	C(8X)-O(10X)	1,240(7)	C(8Y)-O(10Y)	1,219(6)
	C(8X)-C(9X)	1,267(7)	C(8Y)-O(9Y)	1,306(7)
	Ángulos de Enlace (Forma C)			
	C(2)-N(1)-C(6)	115,5(6)	C(52)-N(51)-C(56)	115,6(5)
20	N(1)-C(2)-C(3)	124,4(7)	N(51)-C(52)-C(53)	123,4(6)
	N(4)-C(3)-C(2)	122,2(6)	N(54)-C(53)-C(52)	123,6(6)
	C(3)-N(4)-C(5)	115,6(5)	C(53)-N(54)-C(55)	116,0(5)
	N(4)-C(5)-C(6)	121,1(6)	N(54)-C(55)-C(60)	119,6(5)
	N(4)-C(5)-C(10)	119,0(5)	N(54)-C(55)-C(56)	120,4(5)
	C(6)-C(5)-C(10)	119,8(6)	C(60)-C(55)-C(56)	120,0(5)
	N(1)-C(6)-C(5)	121,3(6)	N(51)-C(56)-C(55)	121,0(6)
	N(1)-C(6)-C(7)	118,9(5)	N(51)-C(56)-C(57)	118,8(5)
	C(5)-C(6)-C(7)	119,9(5)	C(55)-C(56)-C(57)	120,1(5)
	C(8)-C(7)-C(6)	118,8(5)	C(58)-C(57)-C(56)	119,0(5)
25	C(7)-C(8)-C(9)	121,9(5)	C(57)-C(58)-C(59)	120,4(5)
	C(7)-C(8)-C(15)	130,5(5)	C(57)-C(58)-C(63)	131,4(5)
	C(9)-C(8)-C(15)	107,4(5)	C(59)-C(58)-C(63)	107,9(5)
	C(10)-C(9)-C(8)	120,9(5)	C(60)-C(59)-C(58)	121,9(5)
	C(10)-C(9)-C(11)	130,2(5)	C(60)-C(59)-C(61)	130,8(5)
	C(8)-C(9)-C(11)	108,7(5)	C(58)-C(59)-C(61)	107,1(5)
	C(9)-C(10)-C(5)	118,7(5)	C(59)-C(60)-C(55)	118,7(5)
	C(9)-C(11)-C(12)	108,9(5)	C(59)-C(61)-C(62)	109,2(5)
	C(9)-C(11)-C(16)	101,6(5)	C(59)-C(61)-C(66)	102,4(5)
	C(12)-C(11)-C(16)	107,9(5)	C(62)-C(61)-C(66)	109,8(5)
Ángulos de Enlace (Forma C)				
	N(13)-C(12)-C(11)	110,8(5)	N(63)-C(62)-C(61)	109,8(5)
	C(14)-N(13)-C(12)	113,6(4)	C(64)-N(63)-C(62)	114,9(4)

106 H/106

5	N(13)-C(14)-C(15)	110,8(4)	N(63)-C(64)-C(65)	110,6(4)
	C(16)-C(15)-C(14)	108,6(5)	C(58)-C(65)-C(66)	101,8(4)
	C(16)-C(15)-C(8)	101,6(4)	C(58)-C(65)-C(64)	109,1(4)
	C(14)-C(15)-C(8)	109,8(4)	C(66)-C(65)-C(64)	108,9(5)
	C(15)-C(16)-C(11)	99,7(4)	C(65)-C(66)-C(61)	99,3(4)
	O(2X)-C(1X)-O(3X)	123,7(5)	O(3Y)-C(1Y)-O(2Y)	125,2(5)
	O(2X)-C(1X)-C(4X)	121,2(5)	O(3Y)-C(1Y)-C(4Y)	116,1(5)
	O(3X)-C(1X)-C(4X)	115,1(5)	O(2Y)-C(1Y)-C(4Y)	118,7(5)
	O(5X)-C(4X)-C(6X)	113,4(4)	O(5Y)-C(4Y)-C(6Y)	112,3(4)
	O(5X)-C(4X)-C(1X)	114,0(4)	O(5Y)-C(4Y)-C(1Y)	111,8(4)
	C(6X)-C(4X)-C(1X)	107,5(4)	C(6Y)-C(4Y)-C(1Y)	112,7(4)
	O(7X)-C(6X)-C(4X)	112,0(4)	O(7Y)-C(6Y)-C(8Y)	114,1(4)
	O(7X)-C(6X)-C(8X)	111,8(4)	O(7Y)-C(6Y)-C(4Y)	113,9(4)
	C(4X)-C(6X)-C(8X)	113,7(4)	C(8Y)-C(6Y)-C(4Y)	106,7(4)
	O(10X)-C(8X)-O(9X)	125,6(5)	O(10Y)-C(8Y)-O(9Y)	123,7(5)
	O(10X)-C(8X)-C(6X)	119,3(5)	O(10Y)-C(8Y)-C(6Y)	121,4(5)
	O(9X)-C(8X)-C(6X)	115,1(5)	O(9Y)-C(8Y)-C(6Y)	114,9(5)

10

Tabla XIX. Parámetros de Desplazamiento Anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma C. (El exponente del factor de desplazamiento Anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a'^2 U_{11} + \dots + 2 h k a' b' U_{12}]$).

15

20

25

107 1/07

5

10

15

20

25

	U ₁₁	U ₂₁	U ₃₁	U ₂₂	U ₁₂	U ₂₃
N(1)	42(4)	48(4)	48(4)	-8(3)	4(3)	0(3)
O(2)	53(5)	51(5)	52(5)	-5(4)	9(4)	3(4)
O(3)	63(5)	40(4)	49(4)	-2(4)	19(4)	11(4)
N(4)	59(4)	30(3)	37(3)	-8(3)	-7(3)	11(3)
O(5)	44(4)	19(3)	35(4)	1(3)	-8(3)	9(3)
O(6)	27(3)	25(4)	39(4)	1(3)	3(3)	3(3)
O(7)	30(4)	36(4)	30(4)	-1(3)	-10(3)	4(3)
O(8)	28(4)	27(3)	19(3)	1(2)	-4(3)	3(3)
O(9)	27(3)	20(3)	29(4)	4(3)	-9(3)	0(3)
O(10)	33(4)	32(4)	44(4)	-8(3)	-14(3)	-4(3)
O(11)	30(3)	26(4)	38(4)	0(3)	-1(3)	-6(3)
O(12)	22(3)	44(4)	34(3)	0(3)	0(3)	0(3)
N(13)	27(3)	32(3)	21(3)	1(2)	0(2)	1(2)
O(14)	26(3)	34(4)	27(3)	-4(3)	-11(3)	-1(3)
O(15)	24(3)	29(4)	30(3)	7(3)	-5(3)	-2(3)
O(16)	42(4)	41(4)	39(4)	5(3)	7(3)	-2(3)
O(1X)	23(3)	19(3)	28(4)	-1(3)	8(3)	1(3)
O(2X)	28(2)	56(3)	25(2)	-7(2)	-2(2)	-1(2)
O(3X)	19(2)	69(3)	26(2)	8(2)	5(2)	2(2)
O(4X)	19(3)	30(3)	24(3)	5(3)	-1(2)	1(3)
O(5X)	29(2)	34(2)	33(2)	5(2)	-5(2)	8(2)
O(6X)	20(3)	28(3)	26(3)	-1(3)	2(2)	1(3)
O(7X)	21(2)	25(2)	36(2)	-3(2)	5(2)	4(2)
O(8X)	21(3)	30(4)	16(3)	-2(3)	1(2)	5(3)
O(9X)	19(2)	43(3)	49(3)	-10(2)	-1(2)	4(2)
O(10X)	26(2)	35(3)	45(2)	-10(2)	-7(2)	-1(2)
O(1W)	28(2)	47(3)	35(2)	-9(2)	1(2)	-1(2)
N(51)	29(3)	47(4)	54(4)	7(3)	-3(3)	8(3)
O(52)	44(4)	46(4)	51(5)	11(4)	-9(4)	4(3)
O(53)	50(5)	48(4)	35(4)	2(3)	-4(3)	10(4)
N(54)	53(4)	40(3)	37(3)	4(3)	5(3)	8(3)
O(55)	34(4)	28(3)	27(3)	5(3)	4(3)	3(3)
O(56)	28(4)	25(3)	36(4)	-5(3)	2(3)	2(3)
O(57)	30(4)	34(4)	32(4)	4(3)	7(3)	3(3)
O(58)	32(4)	24(4)	24(3)	-1(3)	5(3)	-1(3)
O(59)	22(3)	21(3)	33(4)	0(3)	1(3)	-2(3)
O(60)	25(3)	32(4)	49(4)	3(3)	10(3)	-3(3)
O(61)	26(3)	30(4)	40(4)	2(3)	-6(3)	-6(3)
O(62)	25(3)	35(4)	38(4)	4(3)	0(3)	-2(3)
N(63)	25(3)	27(3)	27(3)	-2(2)	5(2)	1(2)
O(64)	36(3)	33(4)	18(3)	2(3)	8(3)	1(3)
O(65)	35(3)	33(4)	21(3)	-5(3)	3(3)	6(3)
O(66)	42(4)	32(4)	33(4)	-6(3)	-6(3)	2(3)
O(1Y)	23(3)	38(4)	17(3)	-1(3)	-6(2)	0(3)
O(2Y)	21(2)	42(3)	43(2)	11(2)	5(2)	-2(2)
O(3Y)	19(2)	41(3)	44(3)	11(2)	3(2)	8(2)
O(4Y)	18(3)	22(3)	21(3)	3(2)	-1(2)	4(3)
O(5Y)	21(2)	31(2)	30(2)	3(2)	-2(2)	4(2)
O(6Y)	23(3)	30(3)	17(3)	4(3)	1(2)	7(3)
O(7Y)	32(2)	37(3)	31(3)	-3(2)	6(2)	7(2)
O(8Y)	23(3)	16(3)	33(4)	3(3)	-2(3)	-4(2)

	U ₁₁	U ₂₁	U ₃₁	U ₂₂	U ₁₂	U ₂₃
O(9Y)	19(2)	61(3)	27(2)	-9(2)	-6(2)	5(2)
O(10Y)	28(2)	57(3)	24(2)	4(2)	6(2)	1(2)
O(2W)	32(2)	50(3)	35(3)	7(2)	-2(2)	3(2)

108 1/108

Tabla XX. Coordenadas de Hidrógeno ($\times 10^4$) y Parámetros de Desplazamiento Isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma C.

	x	y	z	U(eq)	
5	H(2)	-1359	10366	435	80
	H(3)	1066	10546	2094	80
	H(7)	732	9899	-4890	80
	H(10)	5770	10272	-1377	80
	H(11)	7541	10086	-4476	80
	H(12A)	7898	9284	-4990	80
	H(12B)	7499	9383	-3021	80
	H(13X)	5710(100)	8750(30)	-4290(90)	80
	H(13Y)	4880(100)	9130(30)	-3380(100)	80
	H(14A)	3147	9025	-5797	80
10	H(14B)	4897	9035	-6903	80
	H(15)	3202	9720	-7264	80
	H(16A)	5715	10190	-6996	80
	H(16B)	6570	9712	-7324	80
	H(3XX)	-980(110)	7490(30)	-4900(90)	80
	H(4X)	4082	7208	-5730	80
	H(5XX)	3350(100)	7550(30)	-2600(100)	80
	H(6X)	4144	7936	-6589	80
	H(7XX)	3230(100)	8210(30)	-3240(100)	80
	H(1WX)	2060(110)	8070(30)	-390(90)	80
15	H(1WY)	4280(110)	8050(30)	-270(100)	80
	H(52)	4720	6106	5423	80
	H(53)	2329	5927	7019	80
	H(57)	2559	6805	286	80
	H(60)	-2435	6220	3610	80
	H(61)	-4250	6416	511	80
	H(62A)	-4847	7211	87	80
	H(62B)	-4158	7101	2035	80
	H(63X)	-2480(100)	7730(30)	650(90)	80
	H(63Y)	-1300(100)	7360(30)	1730(100)	80
20	H(64A)	141	7470	-772	80
	H(64B)	-1620	7471	-1889	80
	H(65)	16	6777	-2307	80
	H(66A)	-2509	6308	-2010	80
	H(66B)	-3356	6788	-2329	80
	H(4Y)	-860	8553	-1807	80
	H(5YX)	-140(100)	8240(30)	1670(100)	80
	H(6Y)	-797	9288	-757	80
	H(7YX)	-100(110)	9020(30)	2280(100)	80
	H(8YX)	4230(110)	8990(30)	40(90)	80
	H(2WX)	1040(110)	8370(30)	4630(100)	80
	H(2WY)	-990(110)	8380(30)	4830(100)	80

Los modelos de difracción de rayos X en polvo para las Formas B y C se calcularon a partir de los datos respectivos de los monocristales recogidos para cada sal L-tartrato por medio del uso de los programas de ordenador XFOG y XPOW
5 proporcionados como parte de la biblioteca informática SHELXTL™. El modelo en polvo calculado para la Forma B se muestra en la Figura 4A. El modelo en polvo calculado para la Forma C se muestra en la Figura 4B.

En el modelo de difracción de rayos x en polvo
10 superpuesto de la Figura 5A se muestra una comparación del modelo en polvo de la Forma B observado y los resultados calculados del modelo. La señal inferior corresponde al modelo en polvo calculado (a partir de los resultados de monocristales) y el modelo superior corresponde a un modelo
15 en polvo experimental representativo. La correspondencia general entre los dos modelos indica la conformidad entre la muestra en polvo y la estructura monocristalina correspondiente.

En el modelo de difracción de rayos x en polvo
20 superpuesto de la Figura 5B se muestra una comparación del modelo en polvo de la Forma C observado y los resultados calculados del modelo. La señal inferior corresponde al modelo en polvo calculado (a partir de los resultados de monocristales) y el modelo superior corresponde a un modelo
25 en polvo experimental representativo. La correspondencia

110 H10

general entre los dos modelos indica la conformidad entre la muestra en polvo y la estructura monocristalina correspondiente.

RMN en Estado Sólido

5 Las Formas A, B y C de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno se caracterizaron por técnicas de RMN de estado sólido. Se introdujeron aproximadamente 300 mg de una muestra en un aparato de rotación de ZrO de 7 mm. Los espectros de
10 ¹³C se recogieron usando rotación de ángulo mágico de polarización cruzada (CPMAS) a 295 K en una sonda Bruker 7 mm WB MAS colocada en un espectrómetro de RMN de Bruker Avance DRX 500 MHz de diámetro ancho. Las muestras se sometieron a rotación a 7 kHz. El tiempo de contacto de
15 polarización cruzada se fijó a 1 ms. Para la mayoría de las muestras, se obtuvieron un total de 512 exploraciones, obteniéndose tiempos de adquisición de aproximadamente 30 minutos. Los espectros fueron referidos frente a una muestra externa de adamantano con la señal de metilo de campo alto
20 fijada a 29,5 ppm.

Los espectros de CPMAS ¹³C resultantes de las Formas A, B y C se muestran en las Figuras 7A, 7B y 7C respectivamente. Las muestras se comportaron razonablemente bien desde el punto de vista de la calidad de los espectros en estado
25 sólido. La resolución fue buena y la sensibilidad aceptable.

111

Las características espectrales de todos los compuestos difieren sustancialmente entre sí, sugiriendo que la RMN en estado sólido puede resolver fácilmente las pequeñas diferencias físico/químicas minoritarias entre las muestras.

5 Todos los picos marcados con asteriscos (*) son bandas laterales de rotación en la Figura 7A, 7B y 7C. Las bandas laterales de rotación se desplazan a múltiplos de las frecuencias de rotación por ambos lados de los picos reales (bandas centrales). La velocidad de rotación se fijó a 7 kHz,
10 que en el imán de 500 MHz se traduce en 55,7 ppm. Las intensidades de las bandas laterales dependen de la velocidad de rotación (cuanto mayor es la velocidad menor es la intensidad de la banda lateral) y de la importancia de la contribución anisotrópica del entorno químico para el carbono
15 dado. Pueden distinguirse fácilmente de las bandas centrales por experimentos de velocidad de rotación variable. Los grupos carbonilo y aromático tienden a tener bandas laterales muy intensas debido a sus grandes anisotropías del entorno químico. Los carbonos de tipo CH y CH₂ proporcionan bandas
20 laterales de rotación relativamente pequeñas. Los grupos Metilo (CH₃) normalmente no generan ninguna banda lateral.

 En la Tabla XXI se indican los picos de resonancia principales (los que están campo abajo de 100 ppm; $\pm 0,1$ ppm) para el espectro de carbono en estado sólido de las Formas
25 A, B y C de la sal L-tartrato de 5,8,14-

112 ~~112~~

triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

Tabla XXI. Picos de Resonancia de RMN ¹³C en Estado Sólido Principales para las Formas A, B y C de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (Sólo se Presentan los Picos Campo Abajo de 100 ppm) (Patrón de Adamantano 29,5 ppm).

10	FORMA A ¹³ C (ppm) Sólido	FORMA B ¹³ C (ppm) Sólido	FORMA C ¹³ C (ppm) Sólido
	178,4	179,2	179,0
	149,3	178,0	176,1
	147,4	147,4	147,5
15	145,1	145,2	144,5
	122,9	144,4	124,6
		124,8	
		122,5	

20

Las sales L-tartrato, D-tartrato, D,L-tartrato y meso-tartrato de la invención (en lo sucesivo "las sales activas") pueden administrarse por vía oral, transdérmica (por ejemplo, por medio del uso de un parche), intranasal, sublingual, 25 rectal, parenteral o tópica. Se prefiere la administración transdérmica y oral. Lo más deseable es que estas sales se administren en dosis que varían de aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1500 mg al día, preferiblemente de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg al día en una sola dosis o en dosis divididas, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del peso y el estado del sujeto a tratar y de la vía de administración particular elegida. Sin embargo, lo más deseable es emplear un intervalo de dosificación que esté en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal por día. Sin embargo, pueden producirse variaciones dependiendo del peso y el estado de las personas a tratar y de sus respuestas individuales a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período de tiempo e intervalo durante el que se realiza tal administración. En algunos casos pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores primero se dividan en varias dosis pequeñas para administrarse a lo largo del día.

Las sales activas pueden administrarse solas o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las varias vías indicadas previamente. Más particularmente, las sales activas pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, por ejemplo, pueden combinarse con

diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, parches transdérmicos, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, pomadas, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o excipientes, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse convenientemente. En general, el compuesto activo está presente en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente un 5,0% a aproximadamente un 70% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, para fabricar comprimidos pueden usarse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de

gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

10 Para la administración parenteral, puede emplearse una solución de una sal activa en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Si es necesario, las soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente a un pH mayor de 8) y el diluyente líquido primero debe
15 hacerse isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para la inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas
20 farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

También es posible administrar las sales activas tópicamente, y esto puede realizarse por medio de cremas, un parche, jaleas, geles, pastas, pomadas y similares, de
25 acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

116 116

EJEMPLOS

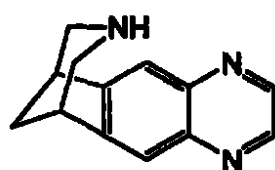
Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos y compuestos de la presente invención. Sin embargo, se entenderá que la invención no se limita a los ejemplos
5 específicos.

Ejemplo 1

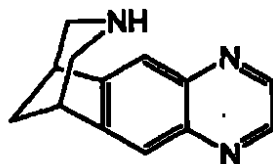
Sal L-Tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (Polimorfo Anhidro, Forma

B)

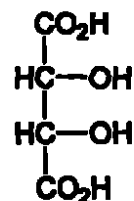
10



CP-526.555
PM 211,27



CP-526.555-18
PM 361,36



15

En un recipiente sin partículas se introdujo ácido L-tartárico (780 g, 1,1 equiv.) y metanol (7,5 l). El contenido del recipiente se agitó hasta que se obtuvo una solución y se filtró para eliminar las partículas en el recipiente de
20 cristalización. En el recipiente se disolvieron base libre de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (992 g) y metanol (7,5 l); la mezcla se mantuvo a una temperatura comprendida entre 20 y 25°C. La solución de base libre de 5,8,14-triazatetraciclo-
25 [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno se añadió

17-1111

durante aproximadamente 45 minutos a la solución de ácido L-tartárico a través de un filtro para eliminar las partículas y las fibras de la solución. El producto se dejó en agitación a una temperatura de 20 a 25°C durante una noche y se aisló
5 por filtración. El producto se secó al vacío a una temperatura de 35 a 45°C dando 1618,4 gramos (95,4%) de la Forma B de la sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (PM 361,36). P.f. 210,5°C; que se verificó como la
10 Forma B por difracción de rayos X en polvo.

Ejemplo 2

Sal L-Tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (Polimorfo Anhidro, Forma

A)

15 En un reactor se introdujo base libre de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (2 g; 0,0095 mol, 1,0 equiv.) y metanol (60 ml, 30 ml/g). La mezcla se agitó a una temperatura de 20 a 25°C hasta que se disolvió completamente. Una segundo reactor que
20 contenía una solución de ácido L-tartárico (1,55 g, 0,0103 mol, 1,1 equiv.) disuelto en metanol (60 ml, 30 ml/g) se calentó a reflujo en metanol (es decir, a una temperatura de 60 a 66°C). La solución de la base libre se añadió a la solución de ácido L-tartárico a la temperatura de reflujo de
25 metanol durante 20 minutos. La suspensión resultante se

enfrió a una temperatura de 20 a 25°C durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante aproximadamente 2 horas seguido del aislamiento del producto por filtración. El producto sólido se lavó con metanol (10 ml), y después se secó al vacío a una temperatura de 30 a 35°C dando 3,3 gramos (97%) de la Forma A del L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno. La identidad como Forma A se determinó por PXRD en comparación con muestras estándar.

10

Ejemplo 3

Forma C de Sal L-Tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (Forma C)

Preparación de la Forma C de CP-526.555-18 a partir de la Forma A o la Forma B:

Se disolvió Forma B de la sal L-tartrato (~ 5 g) en agua (de 10 a 15 ml). Se añadió acetonitrilo (de 200 a 300 ml) y se formó la Forma C como un precipitado blanco. La suspensión resultante se dejó agitación durante 10 minutos y después se filtró. La torta húmeda después se dejó secar al aire. Se determinó que el producto era la Forma C por espectroscopía NIR, DSC y análisis PXRD. Este procedimiento puede realizarse con la Forma A para producir la Forma C.

20

Ejemplo 4

25

Forma A de Sal L-Tartrato de 5,8,14-

119 ~~1119~~

triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-
pentaeno (Forma A)

Preparación de la Forma A a partir de la Forma C: se
añadió Forma C de la sal L-tartrato (~ 2 g) a 200-300 ml de
5 etanol caliente (~ 75°C) y se dejó en agitación durante 30
minutos. La muestra se filtró en caliente y después se secó
en una estufa de vacío a 45°C (vacío doméstico). Se determinó
que el material era la Forma A por espectroscopía NIR, DSC
y análisis PXRD.

120 H10

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. La sal tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo-
5 [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es la sal L-tartrato y es anhidro.
- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado sustancialmente por al menos uno de los siguientes picos del modelo de difracción de rayos x en polvo, expresados en términos de 2θ , medidos con radiación de cobre elegidos entre: 6,1, 16,8 y 21,9.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado sustancialmente por los siguientes picos principales del modelo de difracción de rayos x en polvo, expresados en términos de 2θ y distancias interplanares d,
20 medidos con radiación de cobre:

121 1/121

70

Ángulo 2θ	Valor d (Å)
6,1	14,5
12,2	7,2
13,0	6,8
14,7	6,0
16,8	5,3
19,4	4,6
21,9	4,1
24,6	3,6

5

10

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado sustancialmente por picos de resonancia de RMN C^{13} en estado sólido a 178,4, 145,1 y 122,9 ppm.

15

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado sustancialmente por al menos uno de los siguientes picos del modelo de difracción de rayos x en polvo, expresados en términos de 2θ , medidos con radiación de cobre elegidos entre: 5,9 y 21,8.

20

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2,

122 1/122

caracterizado sustancialmente por los picos principales del modelo de difracción de rayos x en polvo, expresados en términos de 2θ y distancias interplanares d , medidos con radiación de cobre:

5

Ángulo 2θ	Valor d (Å)
5,9	15,0
12,8	6,9
14,4	6,1
15,3	5,8
16,9	5,2
17,2	5,2
21,8	4,1
23,8	3,7
25,1	3,5

10

15

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado sustancialmente por picos principales de resonancia de RMN C^{13} en estado sólido a 179,2, 178,0, 144,4, 124,8 y 122,5 ppm.

20

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la sal L-tartrato y un hidrato.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado sustancialmente por al menos uno de los picos del modelo de difracción de rayos x en polvo, expresados en términos de 2θ , medidos con radiación de cobre elegidos entre: 11,8, 16,5, 23,1 y 26,5.

10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado sustancialmente por los picos principales del modelo de difracción de rayos x en polvo, expresados en términos de 2θ y distancias interplanares d, medidos con radiación de cobre:

15

20

Ángulo 2θ ($\pm 0,2$)	Valor d (Å) ($\pm 0,2$)
5,9	15,1
11,8	7,5
16,5	5,4
21,2	4,2
23,1	3,8
23,8	3,7
26,5	3,4

124 4/12/24

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado sustancialmente por los picos principales de resonancia de RMN C^{13} en estado sólido: 179,0, 176,1, 147,5 y 144,5 ppm.

5

13. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6, 9 y 10.

10 14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6, 9 y 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, pioderma gangrenosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable,
15 distonía espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprue celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva; reducción cognitiva inducida por
20 drogas/toxinas debida al alcohol, barbituratos, deficiencias de vitaminas, drogas recreativas, plomo, arsénico o mercurio; reducción cognitiva inducida por enfermedades debida a la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, SIDA,
25 encefalitis, traumatismos, encefalopatía renal y hepática,

hipotiroidismo, enfermedad de Pick, síndrome de Korsakoff y
demencia frontal o subcortical; hipertensión, bulimia,
anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, hipersecreción de
ácido gástrico, úlceras, feocromocitoma, parálisis
5 supramuscular progresiva; dependencias químicas y adicciones
a la nicotina, a productos del tabaco, al alcohol, a las
benzodiacepinas, a los barbituratos, a los opiáceos o a la
cocaína; dolor de cabeza, migraña, apoplejía, lesión
traumática cerebral (TBI), trastorno obsesivo compulsivo
10 (OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía,
hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multi-
infarto, reducción cognitiva relacionada con la edad,
epilepsia, incluyendo epilepsia de ausencia petit mal,
trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD)
15 y síndrome de Tourette.

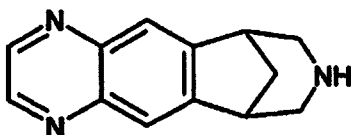
15. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1, 2, 3, 6, 9 y 10 en la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de la dependencia, adicción
20 y síndrome de abstinencia de la nicotina.

126 ~~11/10/16~~

RESUMEN

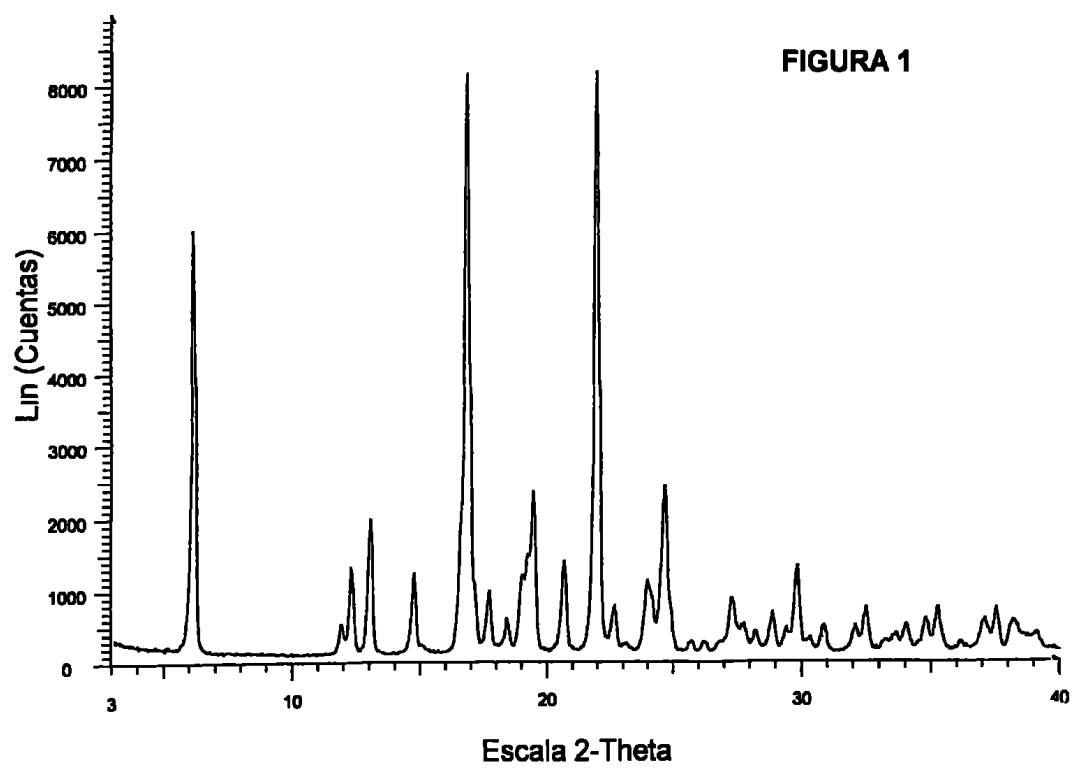
La presente invención se refiere a las sales tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno:

5



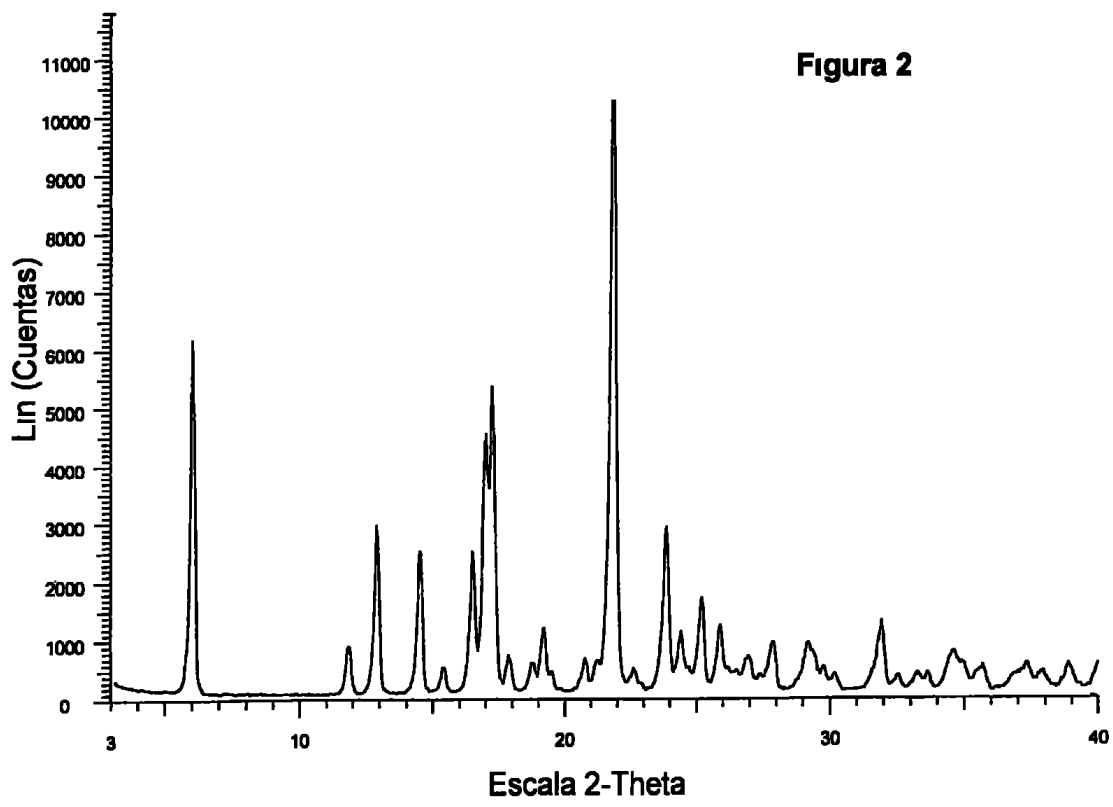
y a composiciones farmacéuticas de las mismas. En particular, la presente invención se refiere a la sal L-tartrato y además a los diversos polimorfos de la sal L-tartrato, incluyendo dos polimorfos anhidros distintos (denominados en este documento Formas A y B) y un polimorfo hidratado (denominado en este documento Forma C). Además, la presente invención también se refiere a la sal D-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y a los diversos polimorfos de la misma; así como a la sal D,L-tartrato de dicho compuesto y a sus polimorfos, y a la sal meso-tartrato de dicho compuesto y a sus polimorfos.

20



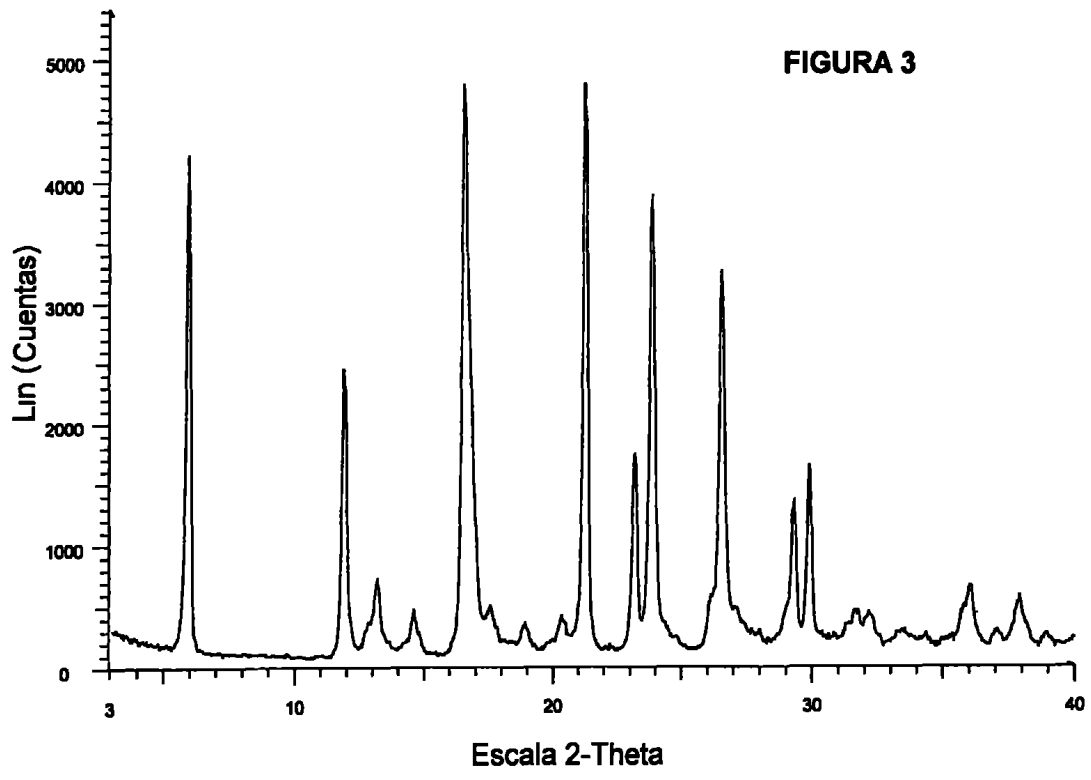
76

[Handwritten signature]



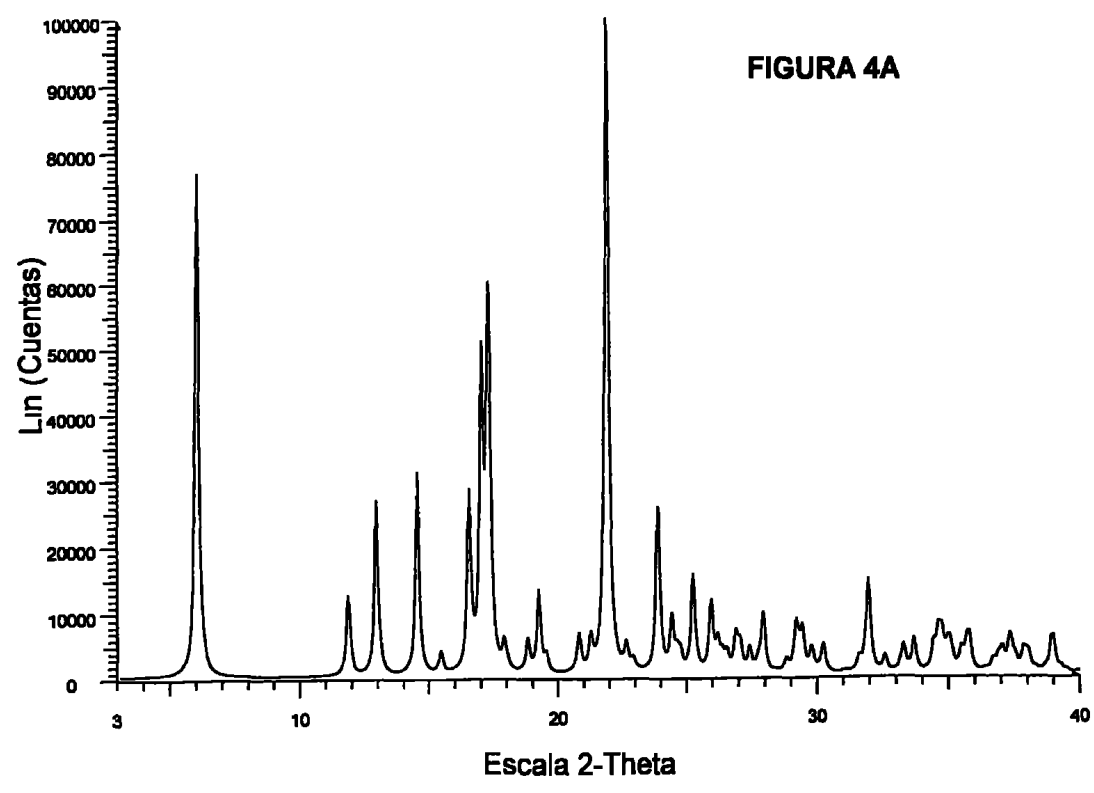
77

1/17/06



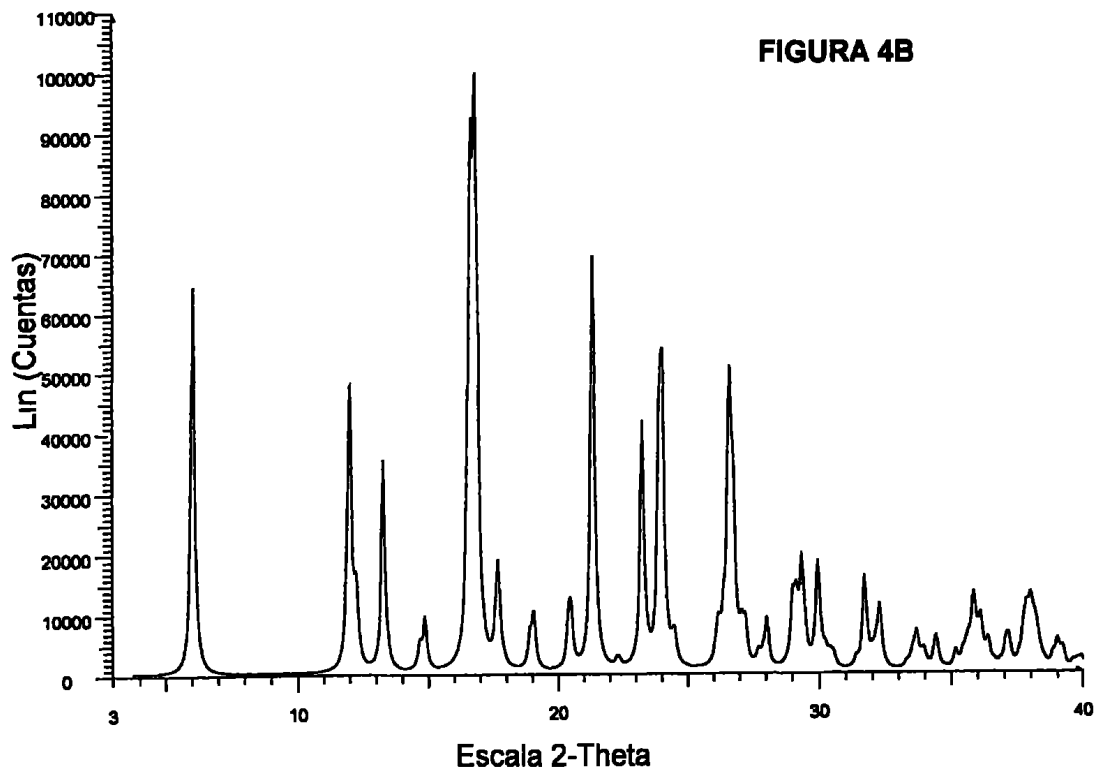
78

Handwritten signature or mark.



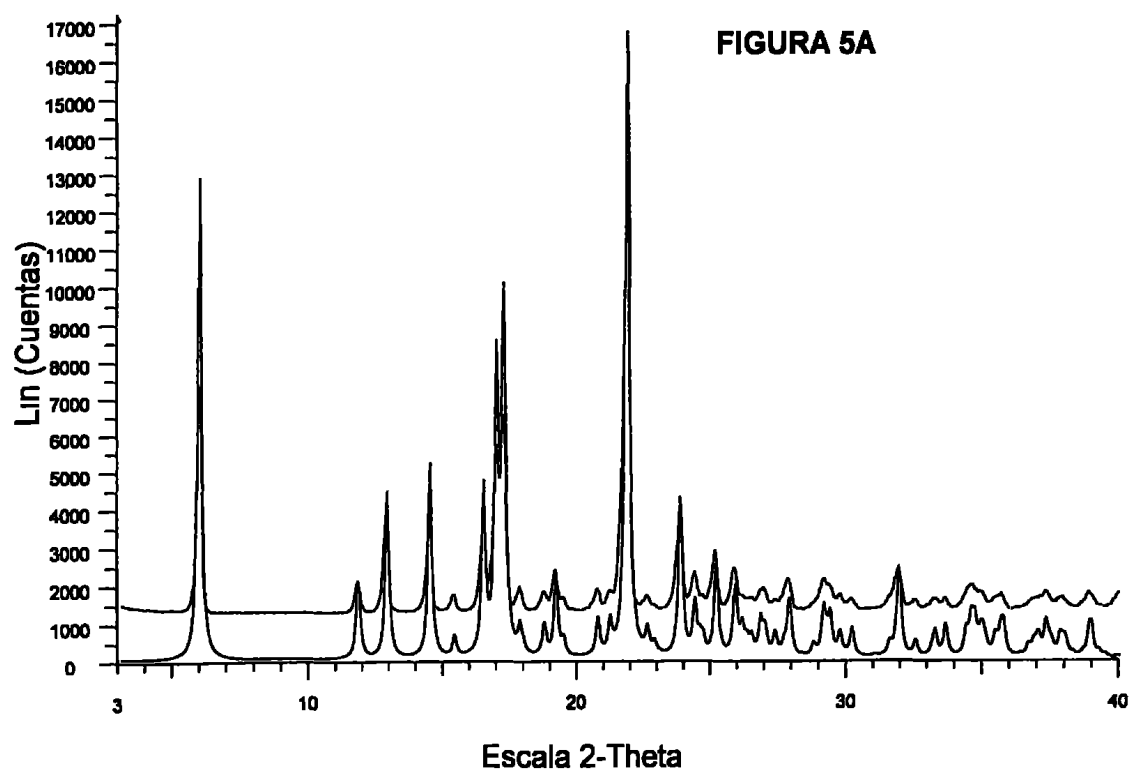
79

6671



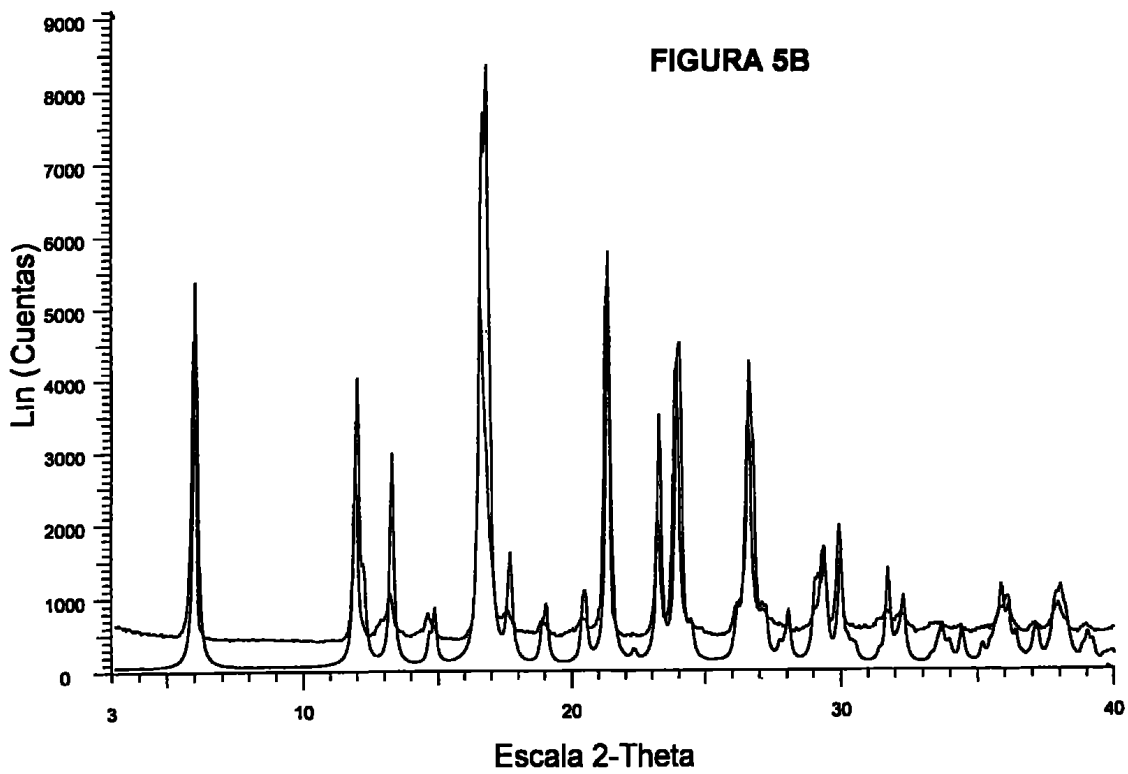
08

107



81

4/28



82

7/12/14

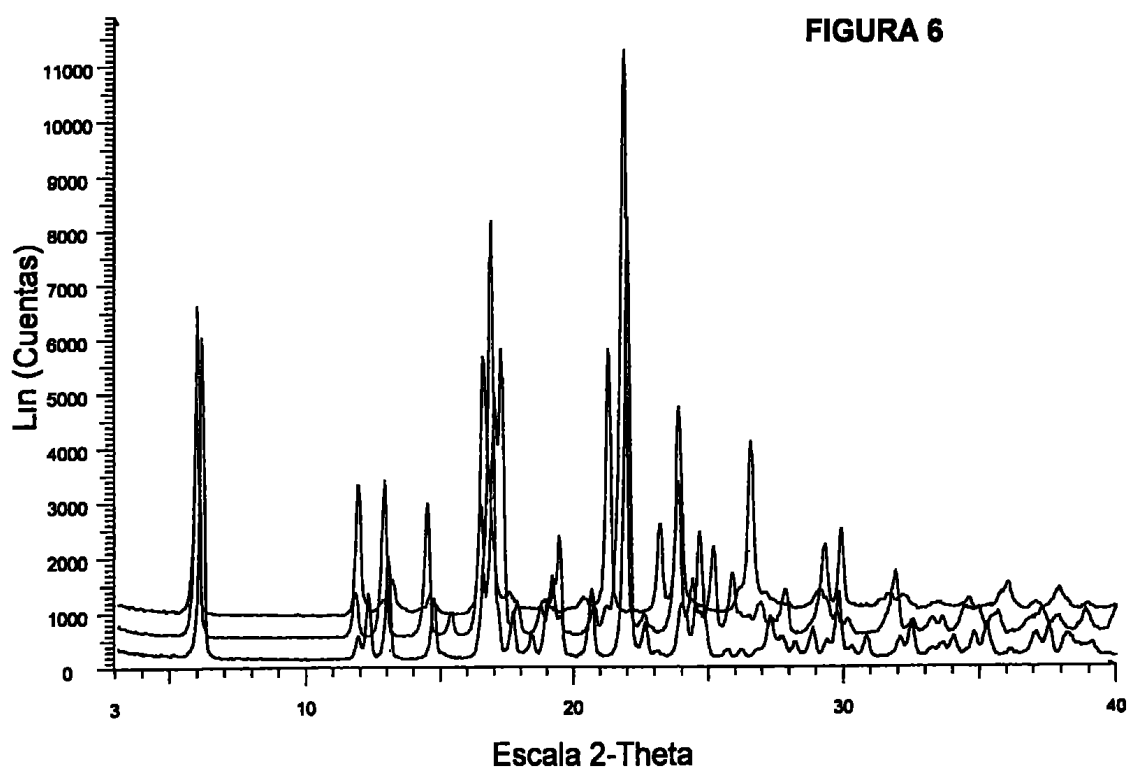
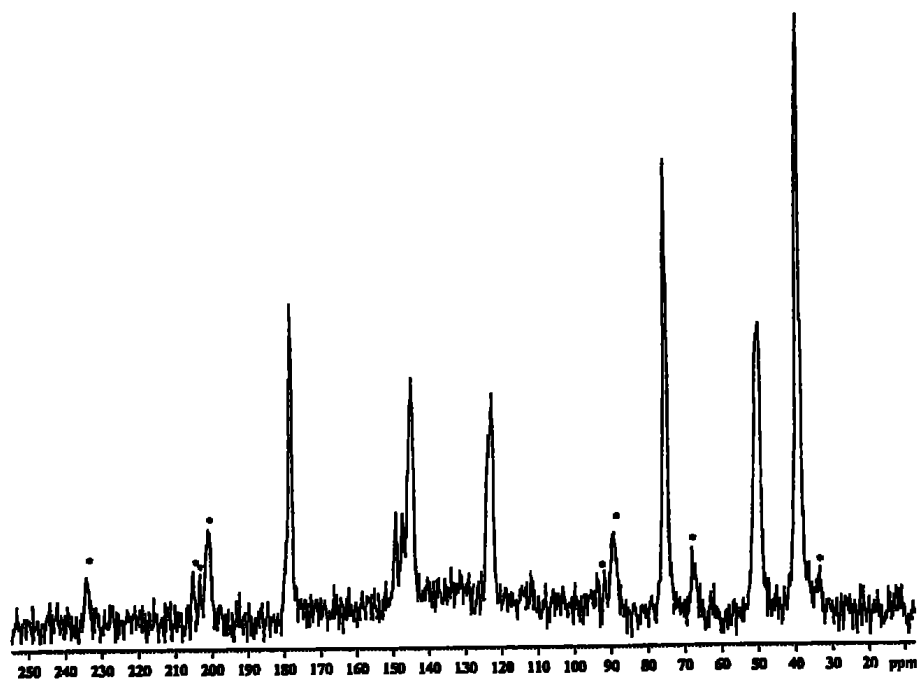


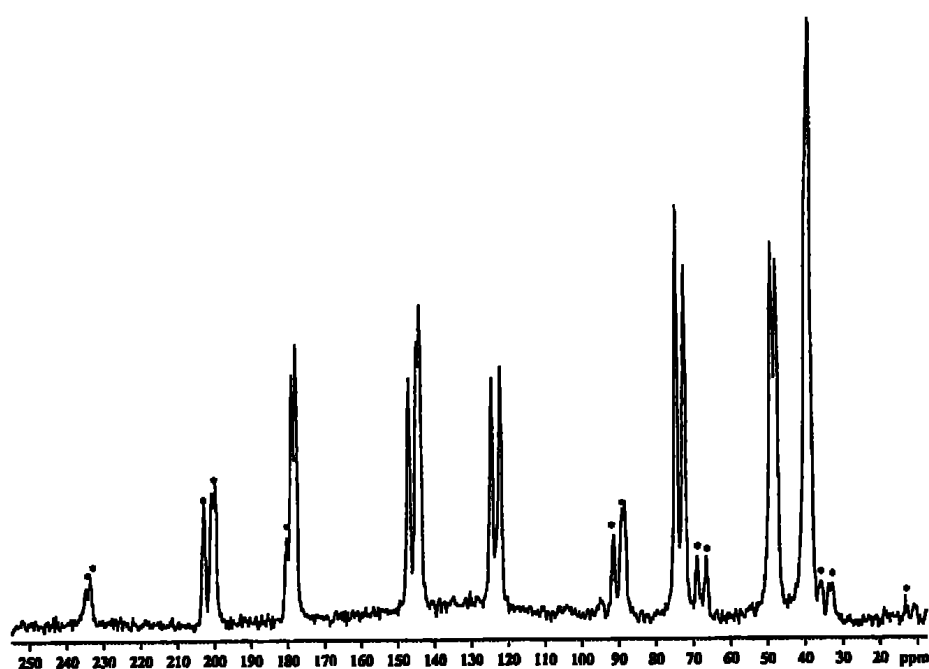
FIGURA 7A



84

[Handwritten signature]

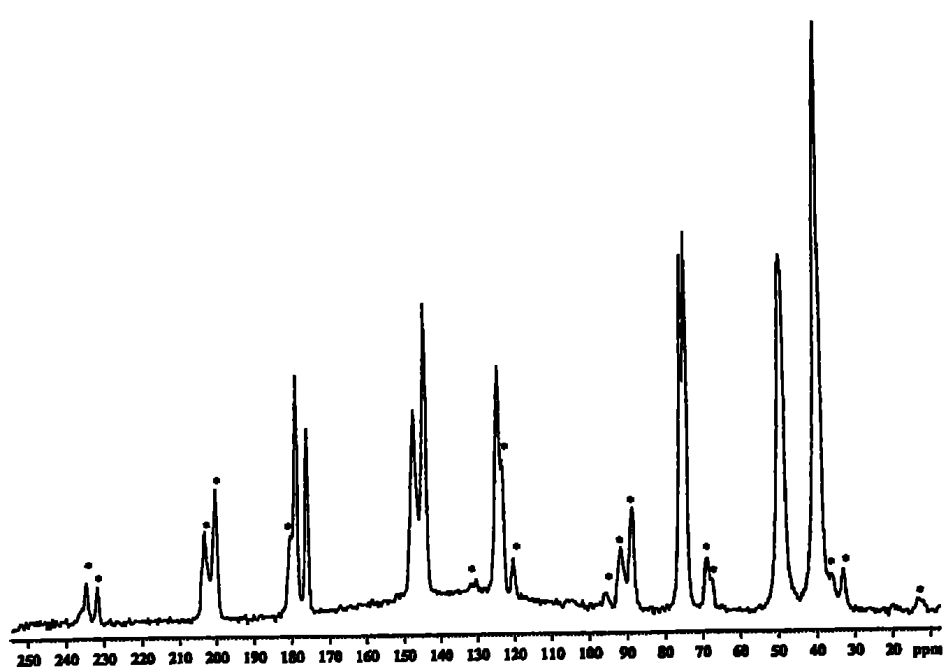
FIGURA 7B



85

HPL

FIGURA 7C

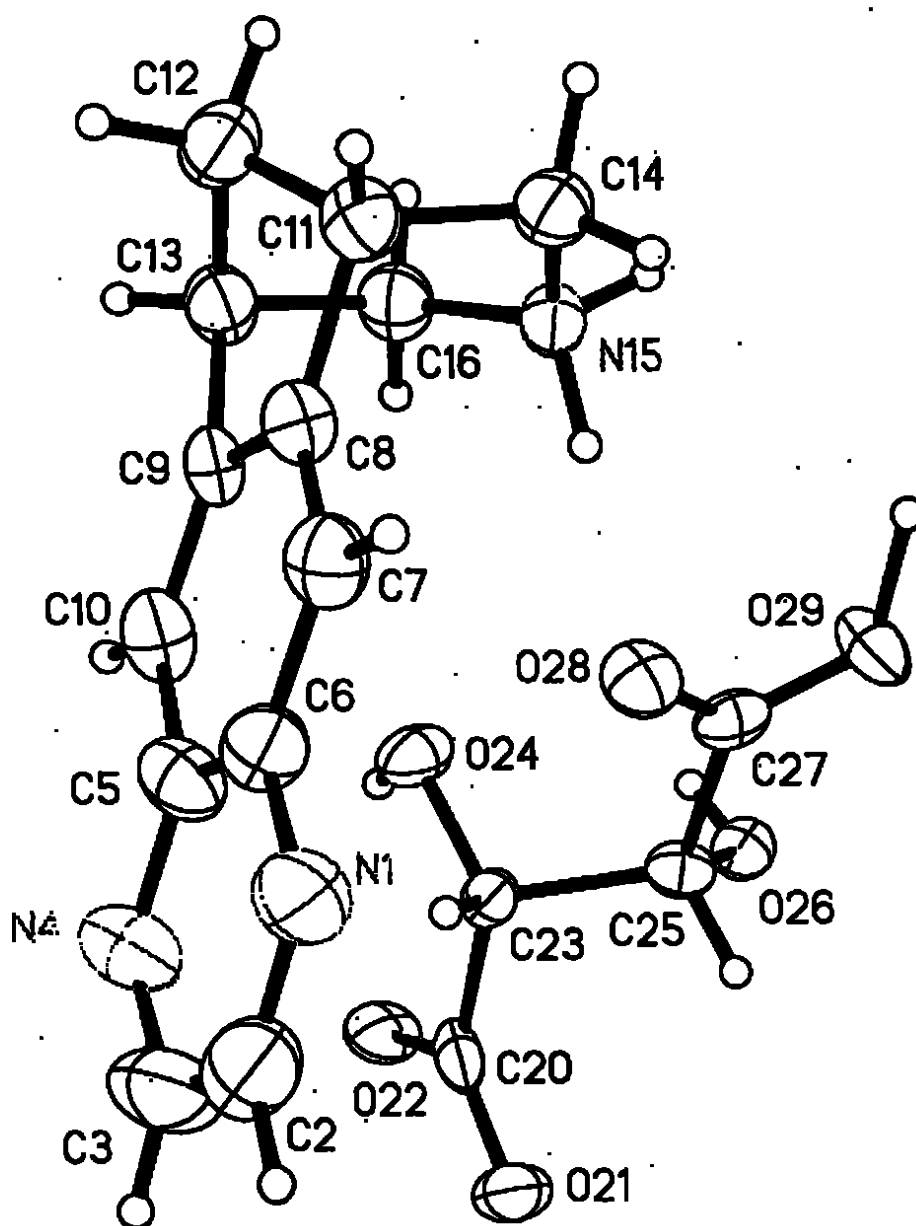


86

11/13/17

1406
138

FIGURA 8A



139

FIGURA 8B

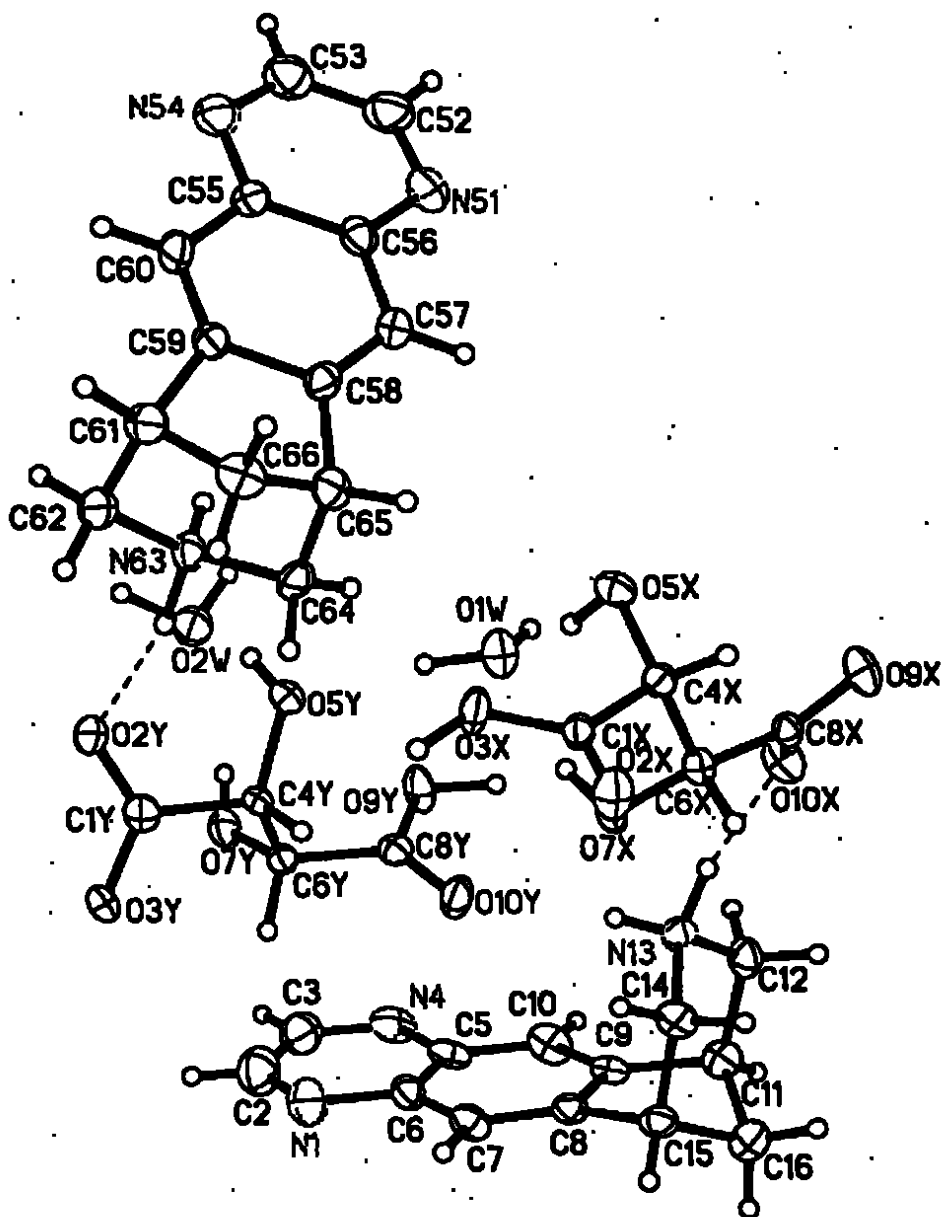
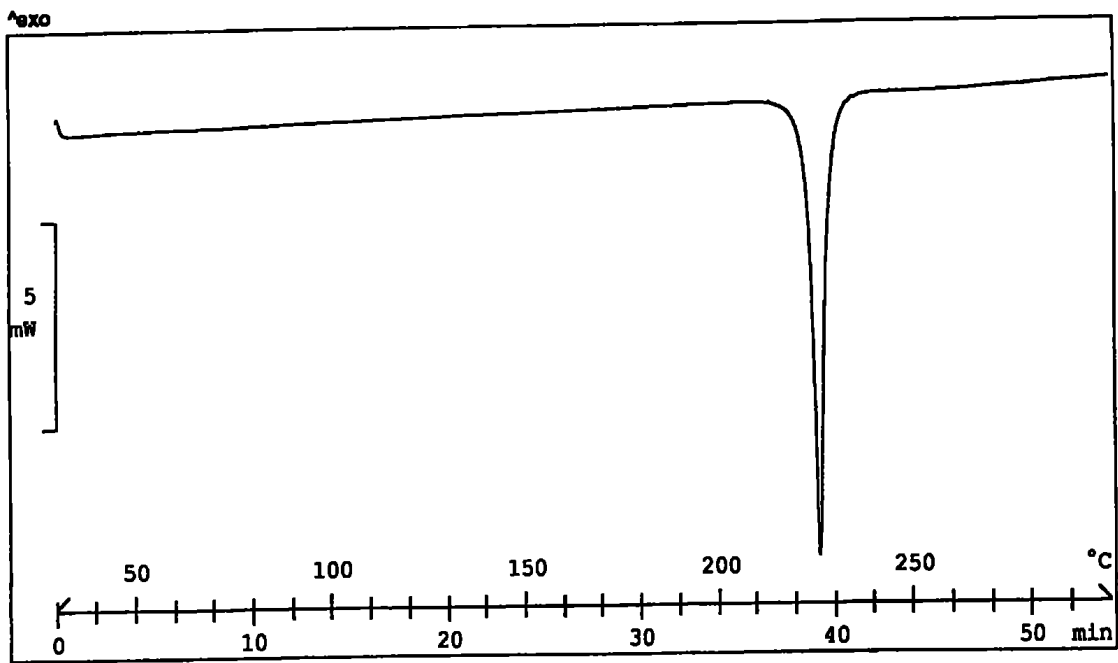


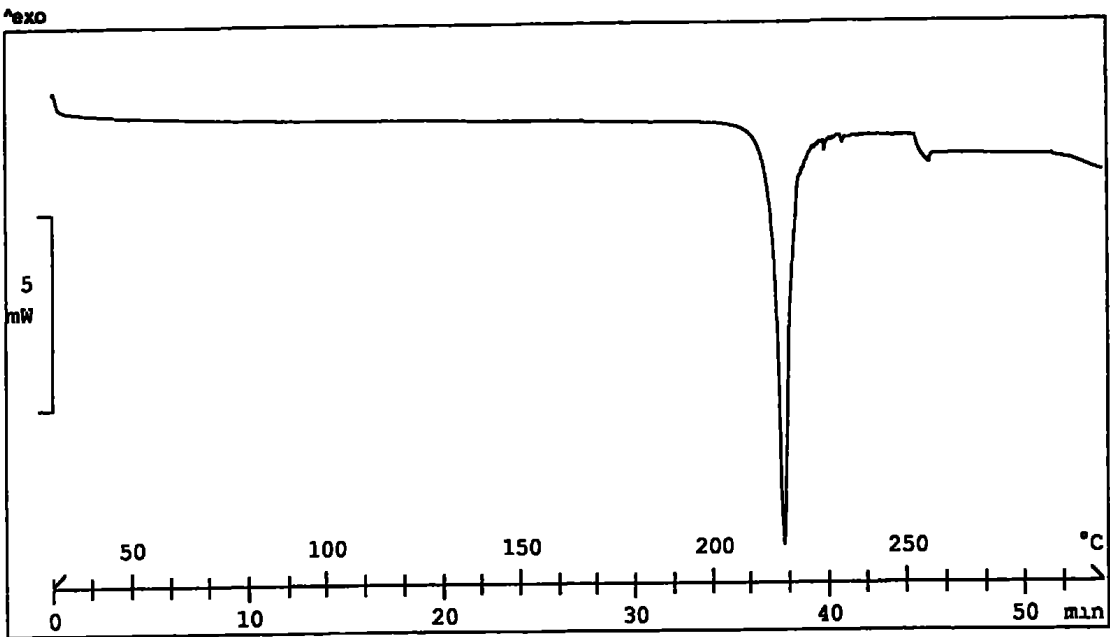
FIGURA 9A



68

[Handwritten signature]

FIGURA 9B

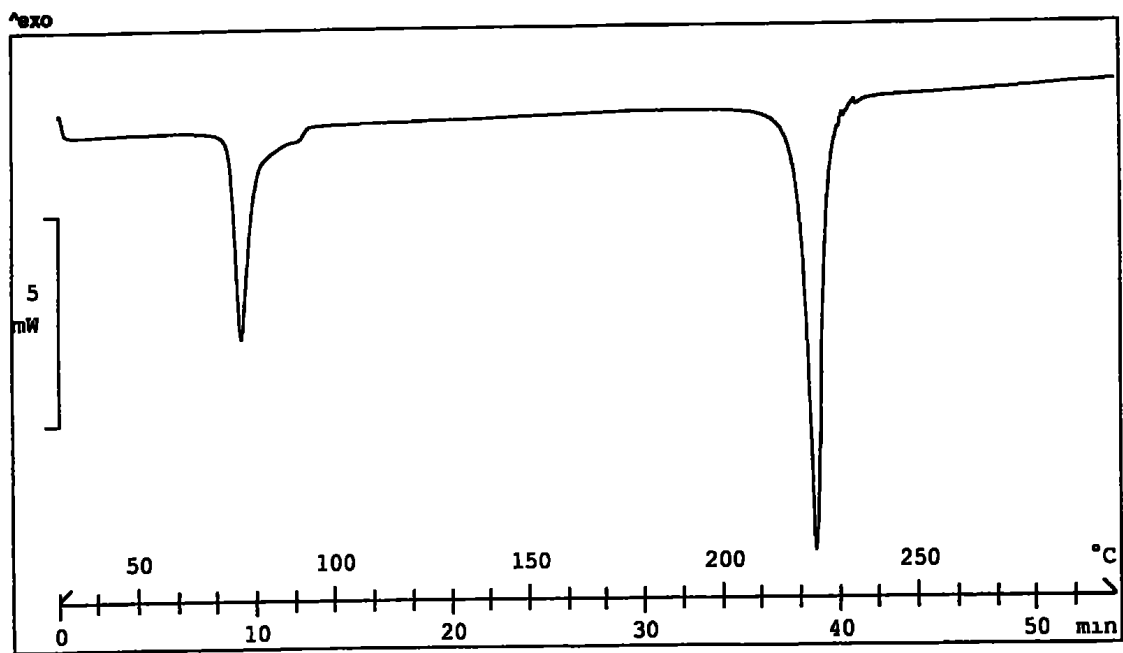


90

~~1/24~~

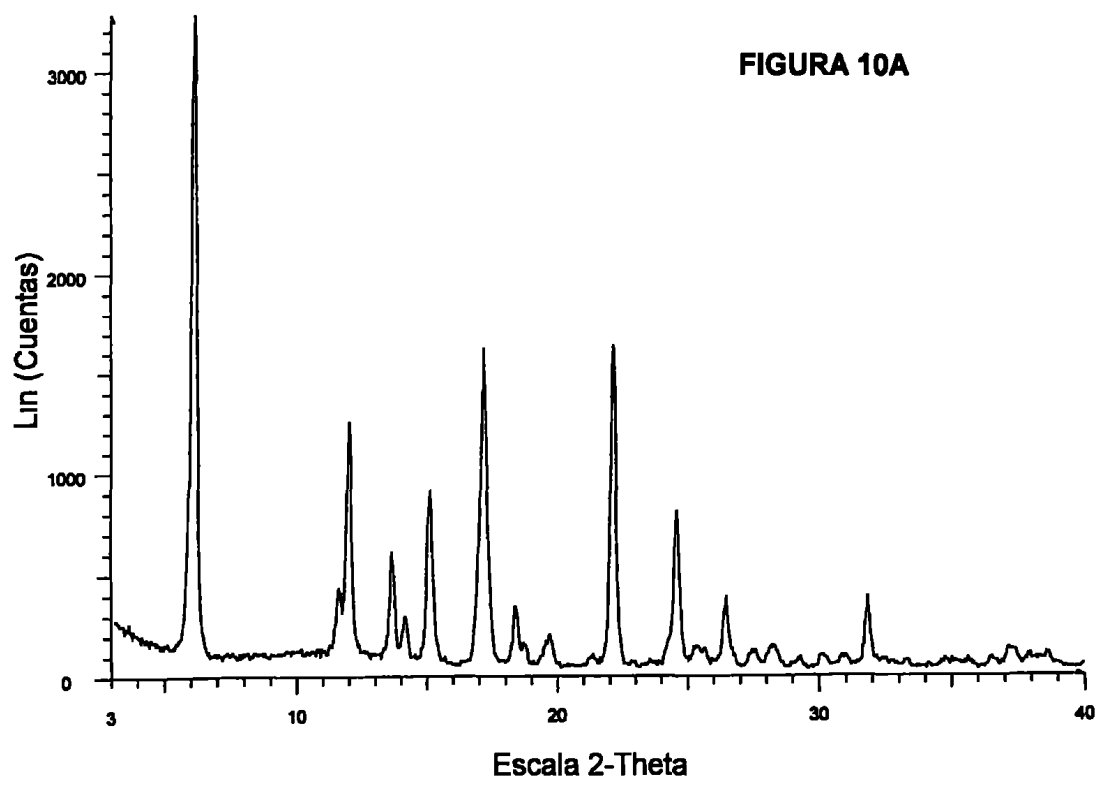
142

FIGURA 9C

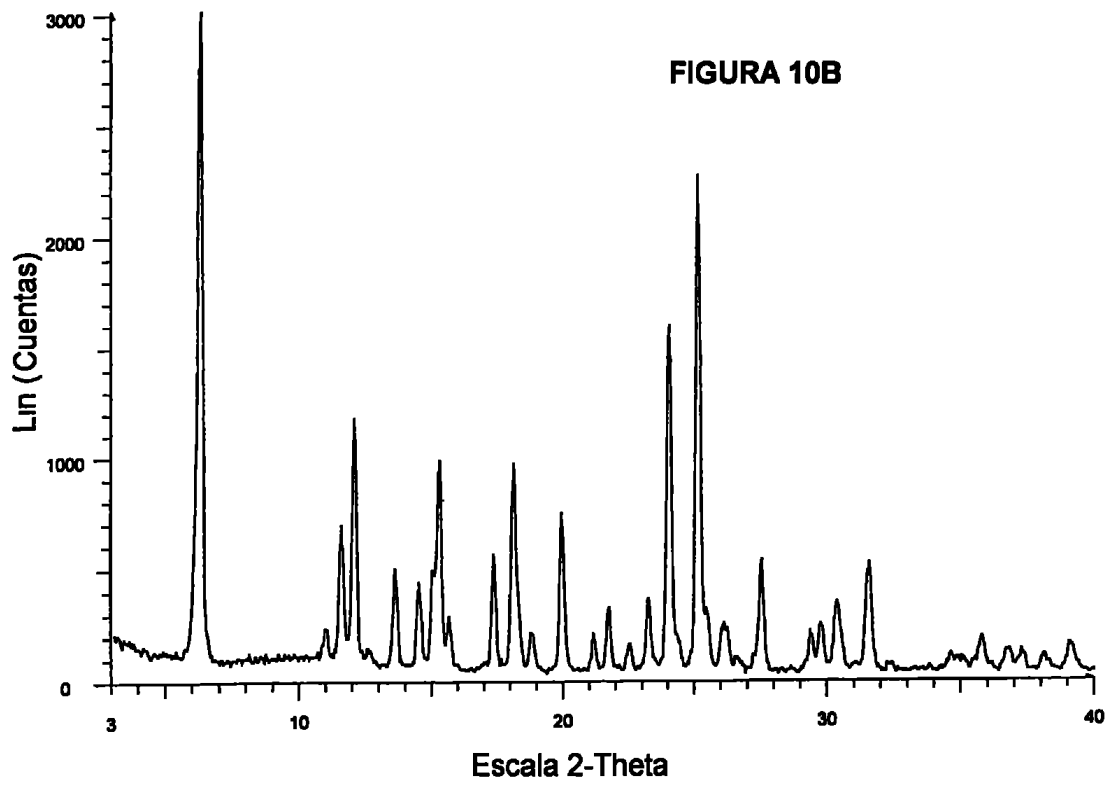


91

1/1/19



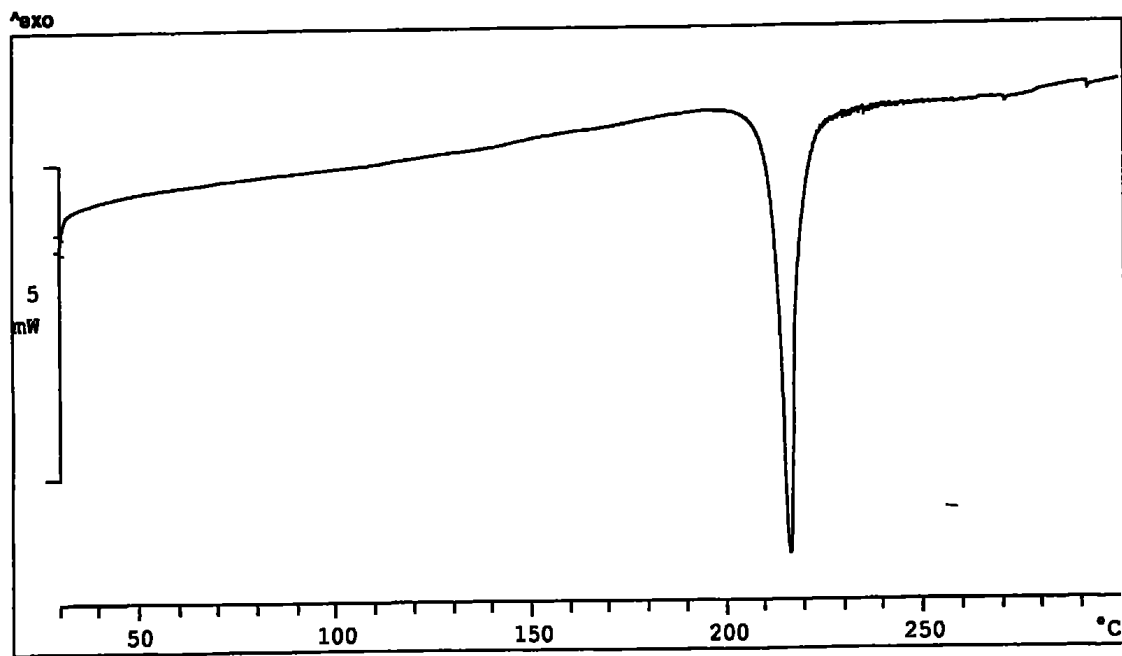
17/10



93

~~11/11/11~~

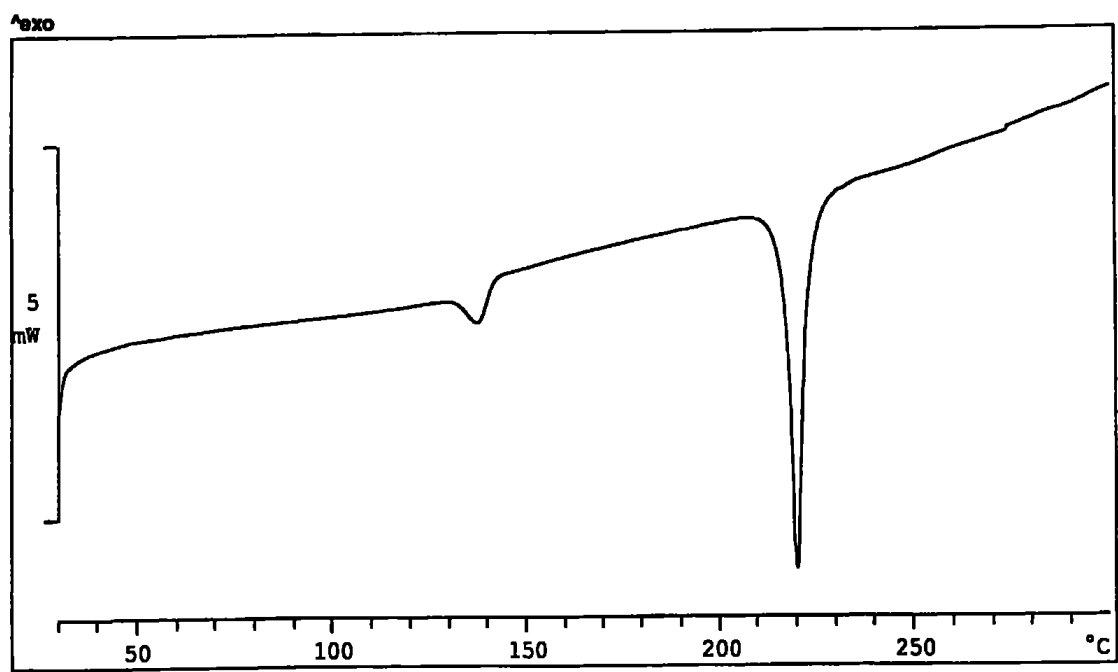
FIGURA 11A



94

HP

FIGURA 11B



95

11/19

PATENT COOPERATION TREATY

P2007/129

142

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

LUMB, J. Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04/10/2002

Applicant's or agent's file reference

PC11872ARFW

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/ 01437

International filing date (day/month/year)

26/04/2002

Priority date (day/month/year)

14/05/2001

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

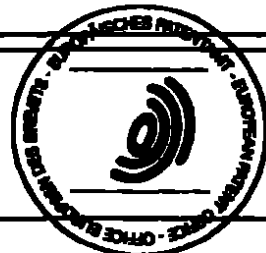
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 eptmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

AIMALE MURILLO J
Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.PCT/ IB 02/ 01437

148

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/IB 02/01437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495 A61P27/00 A61P29/00 C07D471/08
//(C07D471/08,223:00,211:00)

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)
IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 078 637 A (PFIZER PROD INC) 28 February 2001 (2001-02-28) column 16, line 30 - line 31	1-15
A	WO 99 35131 A (PFIZER PROD INC ; BROOKS PAIGE ROANNE PALMER (US); COE JOTHAM WADSW) 15 July 1999 (1999-07-15) cited in the application example 26	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts 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 understand 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.
"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 July 2002

Date of mailing of the international search report

12/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5616 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB 02/01437

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1078637	A	28-02-2001	AU 5351600 A	08-03-2001
			EP 1078637 A2	28-02-2001
			HU 0003410 A2	28-05-2001
			JP 2001072604 A	21-03-2001
WO 9935131	A	15-07-1999	AU 9641698 A	26-07-1999
			BG 104561 A	31-01-2001
			BR 9814592 A	17-10-2000
			CA 2316921 A1	15-07-1999
			CN 1285821 T	28-02-2001
			EP 1044189 A1	18-10-2000
			HR 20000445 A1	30-04-2001
			HU 0100949 A2	28-08-2001
			WO 9935131 A1	15-07-1999
			JP 2002500218 T	08-01-2002
			NO 20003422 A	29-08-2000
			PL 341824 A1	07-05-2001
			TR 200001840 T2	21-12-2000
			US 2002072524 A1	13-06-2002
			US 2002072525 A1	13-06-2002
			US 6410550 B1	25-06-2002
			ZA 9811911 A	29-06-2000

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que 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:

ANDREA POSE

Fecha:



Folio 151

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA:	Radicación No.	03-90378
	Solicitud Internacional	PCT/IB02/01437
	Fecha inicio fase nacional	14/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1438
	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,

09 DIC. 2003

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

202060