



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-90379

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO Sal citrato de 5, 7, 14 - Triazotetraziclo
[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] Hexadeca-2(11), 3, 5, 7, 9 - Tentueno
y composiciones farmaceuticas de las
mismas.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/495, C07D471/08

71. SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC.

DOMICILIO Eastern point Road, Gorton, Connecticut
06340, Estados Unidos de América

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE.

22. BOGOTÁ, D. C. 10 OCTUBRE, 2003.

QF

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 090379 00

Radicación: 03090379 00000000 Folios: 99
Fecha (AMD): 2003-10-10 10:58:07
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 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: PHILLIP JAMES JOHNSON, PETER ROBERT ROSE, LEWIN THEOPHILUS WINT, 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/IB02/01450
Publicación Internacional No. WO 02/092597

Fecha Abril 26, 2002
Fecha Noviembre 21, 2002

6 Título (54) SAL CITRATO DE 5, 7, 14-TRIAZATETRACICLO [10.3.1.0^{2.11.0¹⁴}]HEXADECA-2(11), 3, 5, 7, 9-PENTAENO
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LA MISMA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/495, C07D 491/08

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
US

(32) Fecha
Mayo 14, 2001

(31) Número de Solicitud
60/290,863

9 Comprobante de pago No. 72.440

Fecha 10-06-03

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

2 #2

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ 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

3 1/3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03090379 00000000 Folios: 99
Fecha (AMD): 2003-10-10 10:56:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 72,440
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. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: 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 SAL DE CITRATO DE 5, 8, 14, TRIAZATETRACICLO [10.3.1.02,11.04,9]- HEXADEC-2 (11),3,5,7,9- PENTAENO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LOS 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:

Phillip James Johnson - Groton, Connecticut, Estados Unidos, 25 marzo de 2002-

Peter Robert Rose - Groton, Connecticut, Estados Unidos, 25 marzo de 2002-

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, fecha ilegible- 2002 por el Notario Kenneth Greenwood-

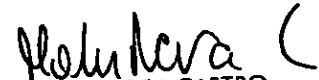
Horne Engall & Freeman. Sello Notario Público en alto relieve.

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 2 de mayo de 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. H021296
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de M. Monaghan - Por Secretario de Estado


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

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 SAL DE CITRATO DE 5, 8, 14, TRIAZATETRACICLO [10.3.1.02,11.04,9]- HEXADEC-2 (11),3,5,7,9- PENTAENO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LOS 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:

Lewin Theophilus Wint- Vernon Hills, Illinois, 4 - 9- 2002-

CESIÓN A PFIZER PRODUCTS INC.

PC11871ARFW

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 SAL DE CITRATO DE 5, 8, 14, TRIAZATETRACICLO [10.3.1.02,11.04,9]- HEXADEC-2 (11),3,5,7,9- PENTAENO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LOS 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, (ilegible) Ontario, Fecha: 4 - 1- 2002-

Es traduccion conforme con copia para traductor, Bogota, 25-9-2003

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1993


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete
Inglés - Español
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1993

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 CITRATE SALT 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

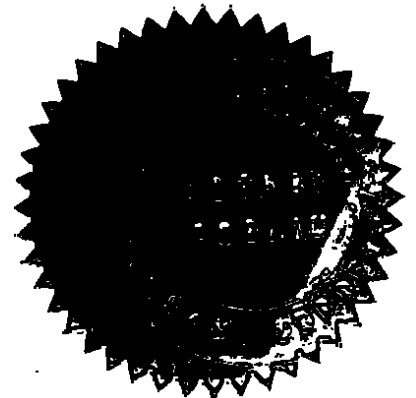
Phillip James Johnson 25 March 2002
Place, date and signature - Phillip James JOHNSON Groton, Connecticut, USA

Peter Robert Rose 26 March 2002
Place, date and signature - Peter Robert ROSE Groton, Connecticut, USA

Place, date and signature - Lewin Theophilus WINT

Place, date and signature - Glenn Robert WILLIAMS

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 25th Day Of March 2007
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



8385

X

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 02 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 **H021296**

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: M. Monaghan

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 CITRATE SALT OF 5,7,14,8-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 - Phillip James JOHNSON

Place, date and signature - Peter Robert ROSE

Place, date and signature - Lewin Theophilus WINT

Place, date and signature - Glenn Robert WILLIAMS

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 **CITRATE SALT OF 5,7,14,8-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 - Phillip James JOHNSON

Place, date and signature - Peter Robert ROSE

Place, date and signature - Lewin Theophilus WINT

Glenn Robert Williams 04/01/02 *Glenn Robert Williams*

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

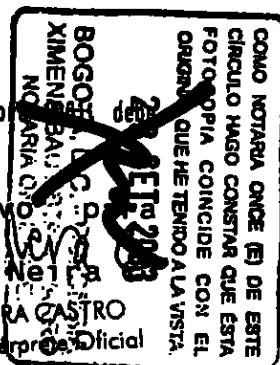
5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de 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, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

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

Archivo
Marlen Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Interpretador 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 Raisbeck 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 Raisbeck 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, desistir 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
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

12 / 11

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.

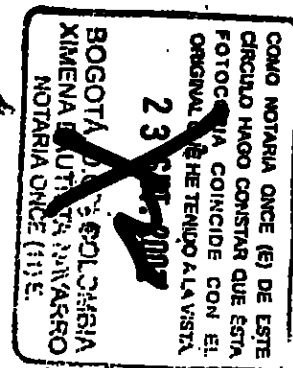
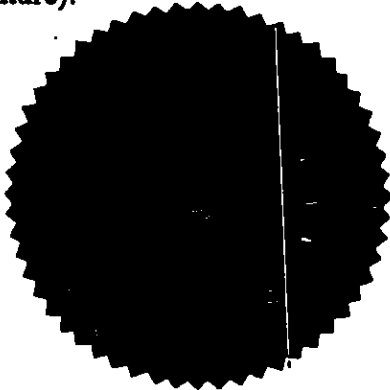
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

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
HORNBY, ENGLAND 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 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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/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**

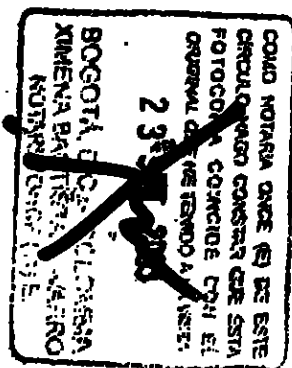
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



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



13 4/2

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092597 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/08,
A61K 31/495, A61P 27/00, 29/00 // (C07D 471/08,
223:00, 221:00)

Glenn, Robert [US/CA]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/01450

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date: 26 April 2002 (26.04.2002)

(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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/290,863 14 May 2001 (14.05.2001) US

(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).

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

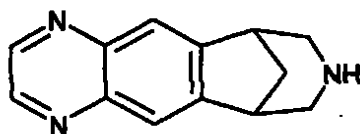
(75) Inventors/Applicants (for US only): JOHNSON, Philip,
James [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). ROSE, Peter,
Robert [US/US]; Pfizer Central Research, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US). WINT, Lewin, Theophilus
[JM/US]; Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US). WILLIAMS,

Published:

— with international search report

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

(54) Title: THE CITRATE SALT OF 5, 8, 14-TRIAZATETRACYCLO(10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9})-HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENE
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF



(1)

(57) Abstract: The present invention
is directed to the citrate salt of 5, 8,
14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hex-
adeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, formula 1,
and pharmaceutical compositions thereof.
The present invention is also directed to the
various forms of the citrate salt, particularly
its hydrate and its anhydrous/nearly

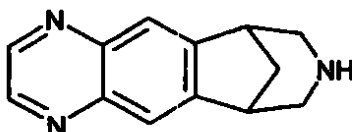
anhydrous polymorph. The invention is also directed to processes for preparation of these citrate salt forms.

WO 02/092597 A1

-1-

THE CITRATE SALT OF 5,8,14,-TRIAZATETRACYCLO(10.3.1.0^{2,11},11.04,9)-HEXADECA-2(11),
3,5,7,9-PENTAENE

The present invention is directed to the citrate salt 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 is also directed to the various forms of the citrate salt, including its hydrate (referred to herein as Form A) and another polymorph that is an anhydrous or nearly anhydrous form (referred to herein as Form B).

10 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 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), Tourette's Syndrome, particularly, nicotine dependency, addiction and withdrawal; including use in smoking cessation therapy.

25 The citrate 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 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

30

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 citrate salt of the present invention exhibits properties, including those of 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.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

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

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

Figure 3 is the observed X-ray diffraction pattern of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene citrate salt hydrate (Form A) (upper trace) superimposed on the calculated powder X-ray diffraction pattern for Form A (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

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

Figure 5 is the observed powder X-ray diffraction of the citrate salt anhydrous or nearly anhydrous form of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene

15

(Form B) (upper trace) superimposed upon the observed powder X-ray diffraction of the citrate salt hydrate (Form A) (lower trace) (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figure 6 is the ^{13}C NMR spectrum of the citrate salt Form A in the solid phase 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 7 is the ^{13}C NMR spectrum of the citrate salt Form B in the solid phase 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 8 is the X-ray crystal structure of the citrate salt hydrate (nonstoichiometric) of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (Form A).

Figure 9 is the differential scanning calorimetric trace of the citrate salt hydrate of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (Form A).

Figure 10 is the differential scanning calorimetric trace of the anhydrous or nearly anhydrous citrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (Form B).

SUMMARY OF THE INVENTION

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

In a preferred embodiment of the invention, the citrate of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene is the citrate salt hydrate, referred to herein as Form A. The term "hydrate" as referred to herein for Form A means that in the solid form there is between 1 and 5% water present by weight in the crystal and does not imply any stoichiometric relationship.

The citrate hydrate Form A 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)
9.7	9.1
12.8	6.9
14.6	6.1
19.7	4.5
20.0	4.4
20.5	4.3
26.1	3.4
29.1	3.1

The citrate hydrate Form A crystal is characterized in that it generally forms plates or prisms. Further, the citrate hydrate Form A is also characterized in that it forms triclinic crystals belonging to the P-1 space group. The citrate hydrate is further characterized in having an onset of melting transition/decomposition point at about 167 °C as measured by differential scanning calorimetry. Further, the citrate hydrate of the invention is also characterized in having an aqueous solubility of >100 mg/ml and a native pH of 3.7 in aqueous solution. In addition, the citrate hydrate has a hygroscopicity of approximately 0.6% at 90% relative humidity.

The citrate hydrate Form A crystal 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 downfield from 100 parts per million (± 0.1 ppm; relative to an adamantane standard at 29.5 ppm): δ 179.8, 174.8, 173.7, 145.9, 141.8, 124.1, and 120.9 ppm. The citrate hydrate Form A in the solid state should at least exhibit the following principal resonance peaks downfield from 100 parts per million (± 0.1 ppm; relative to an adamantane standard at 29.5 ppm): δ 179.8, 145.9 and 124.1 ppm.

In another embodiment of the invention, the citrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene is an "anhydrous or nearly anhydrous" polymorph, referred to herein as Form B, formed when water is removed from the crystal lattice of Form A. The term "anhydrous or nearly anhydrous" polymorph as used herein with respect to Form B refers to a polymorph containing between 0 and 1% water by weight.

The citrate hydrate Form B 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:

16 1/5

Angle 2θ (+ 0.2)	d-value (Å) (+ 0.2)
9.9	9.0
12.9	6.8
14.6	6.1
19.7	4.5
20.5	4.3
26.1	3.4

The citrate salt Form B is further characterized in having an onset of melting transition/decomposition point at about 168 °C as measured by differential scanning calorimetry.

The citrate salt Form B crystal 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 downfield from 100 parts per million (± 0.1 ppm; relative to an adamantane standard at 29.5 ppm): δ 180.0, 175.2, 173.1, 142.0, 139.5, 126.1, and 119.4 ppm. The citrate salt Form B in the solid state should at least exhibit the following principal resonance peaks downfield from 100 parts per million (± 0.1 ppm; relative to an adamantane standard at 29.5 ppm): δ 180.0, 175.2, 173.1, 126.1 and 119.4 ppm.

Another embodiment of the invention relates to a pharmaceutical composition comprising the citrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, or at least one of polymorphic Forms A and B thereof, preferably Form A, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, particularly, one 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 above 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 a the 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 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 comprises administering to a subject in need of treatment a therapeutically effective amount of the citrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, or either one of Form A or B thereof. 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 the citrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, or either one of Form A or B thereof, preferably Form A, to a subject in need thereof.

The invention also relates to a process for the preparation of Form A of the citrate 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 citric acid; and
- (ii) collecting the crystals formed.

17 1/16

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 in the presence of water. More preferably, the suitable solvent is a mixture of acetone and water or 2-propanol and water. Most preferably, the suitable solvent is a mixture of 2-propanol and water. Preferably, the process of the invention is wherein the contacting of step (i) is carried out by contacting 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene in solution phase with a solution of citric acid. Preferably, the contacting step is carried out over a period of between 1 and 24 hours, more preferably between 5 and 15 hours, and comprising stirring or mixing the resulting mixture. A preferred embodiment of the process is wherein step (i) is run between ambient temperature and the refluxing temperature of the solvent; more preferably, between ambient temperature and the refluxing temperature of 2-propanol, i.e., about 80 °C; most preferably, the process is run between 30 and 60 °C.

The invention also relates to a process for the preparation of Form B of the citrate 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 an anhydrous suitable solvent with citric acid; and
- (ii) collecting the crystals formed.

A preferred embodiment for preparing Form B is wherein the anhydrous suitable solvent is selected from the group consisting of an anhydrous (C₁-C₆)alkyl alcohol, an anhydrous (C₁-C₆)alkyl ketone or an anhydrous (C₁-C₆)alkyl ether. More preferably, the suitable solvent is anhydrous methanol, anhydrous ethanol or anhydrous 2-propanol.

The invention also relates to a process for the preparation of Form B of the citrate 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 step of drying the citrate salt hydrate of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene. In one embodiment, the drying is carried out by the steps of (i) reducing the particle size of the citrate hydrate of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene; and (ii) drying the resultant solid from step (i) under vacuum. The particle size reduction in step (i) may be accomplished by jet milling, mechanical milling or other effective means of reducing particle size. Preferably, the drying step (ii) is conducted in the temperature range of between 20 and 60 °C.

In another embodiment, the drying process for preparing Form B is carried out by dissolving Form A in an anhydrous solvent, preferably an anhydrous (C₁-C₆)alkyl alcohol, a (C₁-C₆)alkyl ketone, a (C₁-C₆)alkyl ether or any other suitable anhydrous solvent, driving off, if necessary the water as an azeotrope, and allowing Form B to crystallize from solution. In a

further embodiment, the drying process is effectuated by heating Form A to 60 to 120 °C for between 30 minutes and 24 hours, preferably, for at least 12 hours.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 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.

10 The citrate salt hydrate of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, Form A, is only slightly hygroscopic and has high aqueous solubility. These characteristics combined with its relative inertness towards common excipients used in pharmaceutical formulation make it highly suitable for pharmaceutical formulation use.

15 Although in general the acid addition 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 those salts are so hygroscopic as to render them poor candidates for pharmaceutical formulation use. The citrate salt exists as a hydrate under ambient conditions, where as noted above, hydrate refers to a water content of between 1 and 5% water by weight in the crystal. The citrate hydrate salt Form A of the present invention exhibits a hygroscopicity of approximately 0.6% wt/wt on exposure to 90% relative humidity in a moisture chamber. The aqueous solubility of the citrate hydrate salt is 110 mg/ml. Further, the citrate hydrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene exhibits excellent solid state stability both in light and elevated temperatures as well as high humidity challenges. The citrate salt hydrate Form A has been prepared under different conditions:

20 *Acetone Method:* The 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene dissolved in a 50/50 acetone/water mixture is added to a citric acid solution in 50/50 acetone/water. A slurry is formed and allowed to stir at 20 to 25 °C for approximately 24 hours. 25 The product crystallizes on agitation to give the desired hydrate isolated as the solvent wet cake, usually in approximately 85% yield. The product crystals are small and generally agglomerated or aggregated together.

30 *2-Propanol/water Method:* This procedure is appropriate for 2-propanol/water mixtures in the range from 50/50 to 90/10 (v/v). The preparation of the citrate hydrate form of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene was carried out by adding to a 2-propanol/water solution of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene a citric acid solution 2-propanol and water and stirred at 20 to 25 °C until dissolved. The solution was held at 45 to 55 °C for several hours, preferably between 2 and 5 hours. The mixture was cooled over 1 to 4 hours to 0 to 5 °C. In general, large prismatic crystals were

18
H7

isolated, with thick plate-like crystals also being observed, which were significantly larger and better formed than those from acetone-water procedure above.

Under low humidity and elevated temperature, Form A will lose water depending on the macroscopic crystalline form. Unmilled samples of Form A may be dried in a 45 °C vacuum oven for several days without significant water loss (<1% water loss). However, micronized samples of Form A readily lose and regain water as humidity and temperature are varied. Under conditions of low humidity and heat, Form A will dehydrate completely or nearly so to form a distinct pseudomorph which maintains a crystalline lattice, referred to herein as Form B. Form B contains between 0 and 1% water by weight.

10 Form B can be prepared independently in a similar manner to that by which Form A is made with the exception of using an anhydrous solvent. Preferably, a solvent such as anhydrous methanol, anhydrous ethanol or anhydrous 2-propanol is useful.

Form B of the citrate salt of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene can also be prepared by drying the citrate salt hydrate of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene. A number of means for drying the water from the crystal lattice may be employed. Form B may be prepared by reducing the particle size of Form A, via any technique known to those of skill in the art, including jet milling, mechanical milling, etc., and drying the reduce particle size citrate salt Form A under conditions sufficient to remove the water in the lattice. The particle size reduced citrate hydrate Form A shows water loss after less than 1 hour at 45 °C and during the drying cycles (vacuum, dry N₂) in a moisture balance system. Vacuum drying at temperatures in the range of 20 to 60 °C will yield Form B in the course of 30 minutes to 10 hours.

Alternatively, the drying of Form A to prepare Form B may also carried out by dissolving Form A in an anhydrous solvent, preferably an anhydrous (C₁-C₈)alkyl alcohol, a (C₁-C₈)alkyl ketone, a (C₁-C₈)alkyl ether or any other suitable anhydrous solvent (and if necessary, driving off the water present from the crystal now dissolved in the solvent as an azeotrope), and then allowing Form B to crystallize from solution. In a further embodiment, the drying process is effectuated by simply by heating Form A to 60 to 120 °C for between 30 minutes and 24 hours, preferably, for at least 12 hours.

30 Differential Scanning Calorimetry

The solid state thermal behavior of both Forms A and B were investigated by differential scanning calorimetry (DSC). The traces for Forms A and B are shown in Figures 9 and 10 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 9, the citrate salt hydrate Form A exhibits onset of melt transition at about 167-8 °C and is accompanied by decomposition. In actuality, the act of heating Form A results in its dehydration, and hence formation of Form B, by the time it has reached the melting transition point. Accordingly, the melt transition observed in Figure 9 is actually that of Form B formed in situ from the initial Form A sample. As seen in Figure 10, when measuring an actual sample of the citrate salt Form B by DSC, there is observed an onset of melt transition accompanied by decomposition at about 167-8 °C, like that seen for Form A. One of skill in the art will however note that in DSC measurement there is a certain degree of variability in actual measured onset and peak temperatures which occur depending on rate of heating, crystal shape and purity, and other measurement parameters.

Powder X-ray Diffraction Patterns

The power x-ray diffraction patterns for both Forms A and B 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 (2 θ) using a step size of 0.04 degrees and a step time of 1.0 seconds.

The x-ray powder diffraction pattern of the hydrate citrate 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 2 θ was between 3.0 to 40.0 degrees with a step size of 0.04 degrees, a step time of 1.00 second, a smoothing width of 0.300 and a threshold of 1.0.

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

14. 1/16

Table I. Powder X-ray Diffraction Pattern for 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.)
9.7	9.1	100.0	21.1	4.2	16.9	31.9	2.8	8.7
12.8	6.9	23.1	23.4	3.8	5.6	32.5	2.8	3.9
13.1	6.8	7.2	24.1	3.7	2.5	34.0	2.6	2.6
14.6	6.1	15.6	24.6	3.6	3.7	35.2	2.5	2.5
16.3	5.4	2.5	25.7	3.5	10.7	35.7	2.5	2.6
17.7	5.0	8.1	26.1	3.4	23.1	36.8	2.4	2.6
18.4	4.8	5.6	27.3	3.3	3.9	37.8	2.4	4.7
19.3	4.6	18.4	28.0	3.2	7.5	38.4	2.3	2.6
19.7	4.5	21.8	29.1	3.1	14.9	38.9	2.3	2.9
20.0	4.4	27.7	29.5	3.0	9.3	39.5	2.3	3.2
20.5	4.3	31.4	29.8	3.0	3.9	39.8	2.3	2.5

Table II sets forth the 2θ, d-spacings and relative intensities and peak locations for the powder x-ray diffraction pattern representative for Form A. The numbers as listed are computer-generated.

5

Table II. Powder X-ray Diffraction Intensities and Peak Locations Representative of Form A.

Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)
9.7	9.1	100.0
12.8	6.9	23.1
14.6	6.1	15.6
19.7	4.5	21.8
20.0	4.4	27.7
20.5	4.3	31.4
26.1	3.4	23.1
29.1	3.1	14.9

The x-ray powder diffraction pattern of the citrate 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 change depending on the crystal size and morphology. The actual measured powder diffractogram is displayed in Figure 4.

10

Table III. Powder X-ray Diffraction Pattern for Form B 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.)
6.4	13.7	3.9	21.2	4.2	13.1	29.6	3.0	10.8
9.9	9.0	100.0	21.6	4.1	3.9	32.0	2.8	5.4
12.9	6.8	32.1	22.2	4.0	2.5	32.6	2.7	2.6
14.6	6.1	18.5	23.4	3.8	5.2	35.3	2.5	2.5
17.7	5.0	6.4	24.0	3.7	2.5	35.6	2.5	3.2
18.4	4.8	2.7	24.6	3.6	3.0	36.7	2.4	4.0
18.6	4.8	3.0	26.1	3.4	25.6	38.2	2.4	2.8
19.5	4.6	19.1	26.6	3.4	3.0	38.4	2.3	2.8
19.7	4.5	23.7	27.3	3.3	3.2	39.5	2.3	4.1
20.1	4.4	19.4	28.2	3.2	4.9			
20.5	4.3	23.1	29.1	3.1	11.1			

Table IV sets forth the 2θ, d-spacings and relative intensities and peak locations for the powder x-ray diffraction pattern representative for Form B. The numbers as listed are computer-generated.

Table IV. Powder X-ray Diffraction Intensities and Peak Locations Representative of Form B.

Angle 2θ	d-value (Å)	I (rel.)
9.9	9.0	100.0
12.9	6.8	32.1
14.6	6.1	18.5
19.7	4.5	23.7
20.5	4.3	23.1
26.1	3.4	25.6

As shown in Figure 5, the overlay of the hydrate citrate salt Form A on that of the anhydrous or nearly anhydrous pseudomorph Form B shows some x-ray powder diffraction peak shifting.

Single Crystal X-ray Analysis

A single crystal for the citrate salt hydrate Form A was obtained and investigated by x-ray diffraction. A representative crystal was surveyed and a 1Å data set (maximum sin Θ/λ=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) From the data gathered on the single crystal, a powder X-ray diffraction pattern for Form A was calculated to offer comparison against the actual measured diffraction pattern.

Structures were solved using direct methods. The SHELXTL™ computer library provided by Bruker AXS, Inc facilitated all necessary crystallographic computations and molecular displays (SHELXTL™ Reference Manual, Version 5.1, Bruker AXS, Madison, WI 1997). Pertinent crystal, data collection, and refinement are summarized in Table V.

A trial structure was obtained by direct methods and was then refined routinely. Hydrogen positions were calculated wherever possible. A difference map indicated that one of the carboxy groups (C11x, O12x, O13x) was slightly disordered. Attempts to fit this disorder did not prove practical (populations of 10%). Larger than usual thermal parameters were used to fit the disorder. 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. The final R-index was 5.31%. 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 8.

Table VI sets forth the atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Form A. Table VII lists the observed bond lengths [$\text{\AA}$] and angles [$^\circ$] for Form A. In Table VIII, the anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Form A 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 IX, below, hydrogen Coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Form A are listed.

Table V. Crystal Structure Data And Measurement Parameters For Citrate Salt Hydrate Form A

Parameter	For Citrate Salt Hydrate (Form A)
Crystal System	Triclinic
Space Group	P-1
Crystal Size, mm	0.08 x 0.30 x 0.22
X-ray Code	F813
a	7.537 Å
b	9.687 Å
c	14.100 Å
α	99.61°
γ	106.87°
β	96.17°
Volume	957.97 Å ³
Density calc'd, ρ	1.461 g/cm ³
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Z	2
Absorption coefficient	0.976 mm ⁻¹
F(000)	444
Reflections collected	2174
Independent reflections	1976 [R(int) = 0.0185]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1976 / 0 / 293
Goodness-of-fit on F ²	0.966
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0531, wR2 = 0.1481
Extinction coefficient	0.0165(18)
Largest diff. peak and hole	0.795 and -0.271 e.Å ⁻³
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ ⁺ C ₈ H ₇ O ₇ ⁻ ·H ₂ O
Formula weight	421.40

Table VI. Atomic coordinates ($\times 10^4$) And Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For The Citrate Salt Hydrate. ($U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.)

	x	y	z	U(eq)
N(1)	-8404(4)	4318(3)	-418(2)	33(1)
C(2)	-9266(5)	2945(5)	-858(3)	41(1)
C(3)	-8934(6)	1752(4)	-507(3)	45(1)
N(4)	-7745(5)	1936(3)	290(2)	40(1)
C(5)	-6864(5)	3358(4)	782(2)	28(1)
C(6)	-7201(5)	4558(4)	434(2)	26(1)
C(7)	-6353(5)	6019(4)	976(2)	29(1)
C(8)	-5212(5)	6231(4)	1847(2)	25(1)
C(9)	-4828(5)	5031(4)	2183(2)	25(1)
C(10)	-5620(5)	3616(4)	1670(2)	28(1)
C(11)	-3572(5)	5628(4)	3164(2)	27(1)
C(12)	-4750(5)	5657(4)	3971(2)	29(1)
N(13)	-6197(4)	6404(3)	3759(2)	28(1)
C(14)	-5513(5)	7795(4)	3378(3)	34(1)
C(15)	-4247(5)	7616(4)	2623(2)	30(1)
C(16)	-2591(5)	7222(4)	3104(3)	34(1)
C(1X)	-2081(5)	2449(4)	3907(3)	24(1)
O(2X)	-1981(3)	3429(3)	4623(2)	37(1)
O(3X)	-3539(3)	1462(3)	3460(2)	51(1)
C(4X)	-229(4)	2424(3)	3550(2)	21(1)
C(5X)	-370(5)	2339(4)	2450(2)	30(1)
C(6X)	-477(5)	3684(4)	2067(3)	27(1)
O(7X)	300(4)	4957(3)	2486(2)	39(1)
O(8X)	-1452(4)	3334(3)	1187(2)	44(1)
O(9X)	1258(3)	3667(2)	4078(2)	27(1)
C(10X)	135(4)	1017(4)	3789(3)	28(1)
C(11X)	1930(6)	822(4)	3496(3)	38(1)
O(12X)	3425(4)	1479(3)	4100(2)	60(1)
O(13X)	1900(4)	76(4)	2690(3)	72(1)
O(1W)	-14195(10)	347(6)	-1062(5)	133(2)

Table VII. Observed Bond Lengths [Å] And Angles [°] For Form A Citrate Salt Hydrate.

Bond Lengths			
N(1)-C(2)	1.308(5)	N(13)-C(14)	1.506(5)
N(1)-C(6)	1.366(4)	C(14)-C(15)	1.525(5)
C(2)-C(3)	1.406(6)	C(15)-C(16)	1.531(5)
C(3)-N(4)	1.313(5)	C(1X)-O(2X)	1.244(4)
N(4)-C(5)	1.368(4)	C(1X)-O(3X)	1.248(4)
C(5)-C(6)	1.412(5)	C(1X)-C(4X)	1.540(5)
C(5)-C(10)	1.419(5)	C(4X)-O(9X)	1.414(4)
C(6)-C(7)	1.415(5)	C(4X)-C(5X)	1.529(5)
C(7)-C(8)	1.370(5)	C(4X)-C(10X)	1.549(5)
C(8)-C(9)	1.417(5)	C(5X)-C(6X)	1.511(5)
C(8)-C(15)	1.516(5)	C(6X)-O(7X)	1.215(4)
C(9)-C(10)	1.364(5)	C(6X)-O(8X)	1.309(4)
C(9)-C(11)	1.509(5)	C(10X)-C(11X)	1.510(5)
C(11)-C(12)	1.519(5)	C(11X)-O(13X)	1.236(5)
C(11)-C(16)	1.527(5)	C(11X)-O(12X)	1.263(5)
C(12)-N(13)	1.505(5)		
Bond Angles			
C(2)-N(1)-C(6)	117.2(3)	C(12)-N(13)-C(14)	115.6(3)
N(1)-C(2)-C(3)	122.4(3)	N(13)-C(14)-C(15)	111.0(3)
N(4)-C(3)-C(2)	122.3(4)	C(8)-C(15)-C(14)	110.2(3)
C(3)-N(4)-C(5)	116.5(3)	C(8)-C(15)-C(16)	101.2(3)
N(4)-C(5)-C(6)	121.3(3)	C(14)-C(15)-C(16)	108.2(3)
N(4)-C(5)-C(10)	118.8(3)	C(11)-C(16)-C(15)	100.4(3)
C(6)-C(5)-C(10)	119.9(3)	O(2X)-C(1X)-O(3X)	126.2(3)
N(1)-C(6)-C(5)	120.2(3)	O(2X)-C(1X)-C(4X)	117.1(3)
N(1)-C(6)-C(7)	119.1(3)	O(3X)-C(1X)-C(4X)	116.6(3)
C(5)-C(6)-C(7)	120.6(3)	O(9X)-C(4X)-C(5X)	111.5(3)
C(8)-C(7)-C(6)	118.2(3)	O(9X)-C(4X)-C(1X)	109.7(3)
C(7)-C(8)-C(9)	121.2(3)	C(5X)-C(4X)-C(1X)	112.0(3)
C(7)-C(8)-C(15)	130.8(3)	O(9X)-C(4X)-C(10X)	108.5(3)
C(9)-C(8)-C(15)	107.9(3)	C(5X)-C(4X)-C(10X)	109.1(3)
C(10)-C(9)-C(8)	121.6(3)	C(1X)-C(4X)-C(10X)	105.8(3)
C(10)-C(9)-C(11)	130.4(3)	C(6X)-C(5X)-C(4X)	118.1(3)
C(8)-C(9)-C(11)	108.0(3)	O(7X)-C(6X)-O(8X)	122.2(3)
C(9)-C(10)-C(5)	118.4(3)	O(7X)-C(6X)-C(5X)	125.6(3)
C(9)-C(11)-C(12)	110.2(3)	O(8X)-C(6X)-C(5X)	112.1(3)
C(9)-C(11)-C(16)	101.9(3)	C(11X)-C(10X)-C(4X)	113.1(3)
C(12)-C(11)-C(16)	107.8(3)	O(13X)-C(11X)-O(12X)	123.0(4)
N(13)-C(12)-C(11)	110.8(3)	O(13X)-C(11X)-C(10X)	120.1(4)
		O(12X)-C(11X)-C(10X)	116.8(4)

72 H/H

Table VIII. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For The Form A Citrate Salt Hydrate. 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)	33(2)	42(2)	22(2)	5(2)	5(2)	11(2)
C(2)	38(2)	55(3)	25(2)	4(2)	5(2)	12(2)
C(3)	52(3)	36(3)	34(3)	-5(2)	1(2)	5(2)
N(4)	48(2)	31(2)	34(2)	-1(2)	4(2)	8(2)
C(5)	30(2)	26(2)	28(2)	2(2)	10(2)	9(2)
C(6)	26(2)	33(2)	19(2)	7(2)	7(2)	9(2)
C(7)	34(2)	32(2)	27(2)	12(2)	8(2)	14(2)
C(8)	29(2)	25(2)	25(2)	8(2)	8(2)	8(2)
C(9)	24(2)	30(2)	23(2)	7(2)	9(2)	10(2)
C(10)	32(2)	28(2)	30(2)	9(2)	8(2)	14(2)
C(11)	24(2)	31(2)	27(2)	8(2)	3(2)	9(2)
C(12)	26(2)	31(2)	26(2)	10(2)	2(2)	4(2)
N(13)	27(2)	28(2)	27(2)	4(1)	7(1)	5(1)
C(14)	42(2)	27(2)	31(2)	1(2)	3(2)	11(2)
C(15)	35(2)	25(2)	28(2)	9(2)	3(2)	3(2)
C(16)	27(2)	38(2)	33(2)	13(2)	8(2)	2(2)
C(1X)	18(2)	22(2)	32(2)	6(2)	4(2)	5(2)
O(2X)	33(2)	37(2)	38(2)	-3(1)	14(1)	8(1)
O(3X)	19(2)	48(2)	74(2)	-14(2)	8(1)	7(1)
C(4X)	18(2)	17(2)	26(2)	2(2)	1(2)	2(2)
C(5X)	35(2)	28(2)	28(2)	4(2)	6(2)	12(2)
C(6X)	21(2)	35(3)	28(2)	6(2)	6(2)	11(2)
O(7X)	47(2)	28(2)	39(2)	8(1)	-5(1)	10(1)
O(8X)	52(2)	44(2)	30(2)	7(1)	-10(1)	12(1)
O(9X)	21(1)	24(1)	31(1)	3(1)	3(1)	2(1)
C(10X)	19(2)	31(2)	39(2)	12(2)	7(2)	11(2)
C(11X)	40(3)	23(2)	47(3)	-1(2)	-6(2)	16(2)
O(12X)	35(2)	70(2)	63(2)	-18(2)	1(2)	20(2)
O(13X)	59(2)	88(3)	66(2)	-16(2)	-3(2)	42(2)
O(1W)	189(6)	85(3)	150(5)	43(3)	45(4)	66(4)

Table IX. Hydrogen Coordinates ($\times 10^4$) And Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For Form A Citrate Salt Hydrate.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	-10131	2752	-1425	80
H(3)	-9580	798	-852	80
H(7)	-6566	6813	747	80
H(10)	-5353	2838	1896	80
H(11)	-2677	5086	3266	80
H(12A)	-5374	4655	4032	80
H(12B)	-3939	6179	4586	80
H(13X)	-7310(70)	5730(60)	3290(40)	80
H(13Y)	-6630(70)	6680(60)	4340(40)	80
H(14A)	-4821	8605	3915	80
H(14B)	-6582	8031	3084	80
H(15)	-3834	8494	2343	80
H(16A)	-1613	7289	2703	80
H(16B)	-2059	7843	3745	80
H(5XA)	713	2097	2249	80
H(5XB)	-1476	1523	2130	80
H(8XX)	-1460(70)	4290(60)	920(40)	80
H(9XX)	720(70)	4240(60)	4480(40)	80
H(10A)	193	1062	4485	80
H(10B)	-913	162	3456	80
H(12C)	4560(70)	1360(50)	3770(40)	80
H(1WX)	-13520(70)	710(60)	-270(40)	80
H(1WY)	-14530(80)	-450(60)	-920(40)	80

73 1122

-19-

The powder X-ray diffraction pattern was calculated from the single crystal data gathered for the citrate salt hydrate Form A via the use of the XFOG and XPOW computer programs provided as part of the SHELXTL™ computer library. The calculated powder pattern for Form A is shown in Figure 1. A comparison of the observed Form A powder pattern and the calculated pattern results are displayed in the overlaid powder X-ray diffraction pattern of Figure 3. The lower pattern 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.

10 Solid State NMR

The citrate salt hydrate Form A and the anhydrous or nearly anhydrous Form B were characterized by solid state NMR techniques. For each, approximately 300 mg of a sample was tightly packed into 7mm ZrO spinner. The ¹³C NMR 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 NMR CPMAS spectrum for Form A is shown in Figure 6 and Form B in Figure 7. The samples of the citrate salt polymorphs 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 Figures 6 and 7. 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 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 citrate salt Forms A and B downfield from 100 ppm are listed in Table X.

5 **Table X. The 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 Citrate Salt Forms A and B (Only Peaks Downfield from 100 ppm Listed) (Adamantane Standard 29.5 ppm).**

FORM A ¹³C (ppm) Solid	FORM B ¹³C (ppm) Solid
179.8	180.0
174.8	175.2
173.7	173.1
145.9	142.0
141.8	139.5
124.1	126.1
120.9	119.4

10 The citrate salt of the invention (hereafter "the active salt") 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. The active salt is, 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

15 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

20 are first divided into several small doses for administration throughout the day.

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

24 1/23

-21-

various non-toxic organic solvents. In addition, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the active salt is present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

5 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
10 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
15 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
20 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 salt topically and this can be done by way of creams, a patch, jellies, gels, pastes, ointments and the like, in accordance with standard
25 pharmaceutical practice.

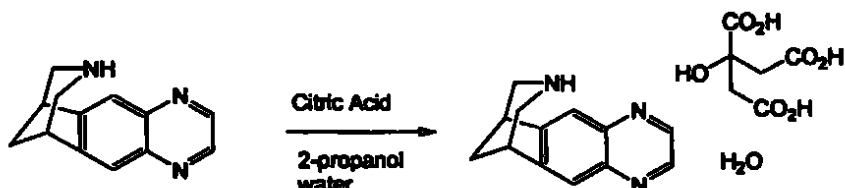
Examples

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.

Example 1

5

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



A 200 ml reactor was charged with the free base 5,8,14-triazatetracyclo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (9 g; 0.047 mol), 2-propanol (90 ml, 10ml/g) and water (4.5. ml, 0.5 ml/g). The mixture was warmed to 50 to 55 °C to give a solution. The mixture was filtered to remove any specks and fibers present. The clarified solution (at 50 to 55 °C) was treated with a clarified solution of citric acid (11.5 g., 0.0598 mol, 1.4 equiv.) dissolved in water (18 ml) and 2-propanol (18 ml) over about 5 to 15 minutes. The mixture was stirred at 50 to 55 °C for about 1 hour allowing crystallization to occur. The crystal slurry was cooled to 0 to 5 °C over about 1 hour and the final slurry was stirred for about 1 hour. The product was isolated by filtration, washed with 2-propanol (18 ml) and dried at 20 to 30 °C under vacuum for about 24 hours. The identity of Form A was verified by powder x-ray diffraction.

Example 2

20

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

The citrate salt hydrate Form A from Example 1 (710.6 g) was jet milled using two passes and dried under vacuum less than 1 hour at 45°C. The particle size reduced citrate hydrate Form A yielded Form B, which was verified by powder X-ray diffraction.

25 1/21

-23-

CLAIMS

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

2. A compound according to claim 1 which is a hydrate wherein there is between 1 and 5% water by weight present.

3. A compound according to claim 2 having an x-ray diffraction pattern characterized substantially by an x-ray diffraction pattern peak as measured with copper radiation of a 2 θ of about 9.7.

4. A compound according to claim 2 having an x-ray diffraction pattern characterized substantially by the following principal 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)
9.7	9.1
12.8	6.9
14.6	6.1
19.7	4.5
20.0	4.4
20.5	4.3
26.1	3.4
29.1	3.1

5. A compound according to claim 2 characterized by an onset of melting/decomposition transition at 167-8 °C.

6. A compound according to claim 2 characterized in that when examined by solid state ¹³C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques it exhibits the following principal resonance peaks: 179.8, 145.9 and 124.1.

7. A compound according to claim 2 characterized in that when examined by solid state ¹³C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques it exhibits the following principal resonance peaks: 179.8, 174.8, 173.7, 145.9, 141.8, 124.1 and 120.9.

8. A compound according to claim 1 wherein there is between 0 and 1% water present in the crystal.

9. A compound according to claim 8 having an x-ray diffraction pattern characterized substantially by an x-ray diffraction pattern peak as measured with copper radiation of a 2θ of about 9.9.

10. The compound according to claim 8 having an x-ray diffraction pattern characterized substantially by the principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2θ and d-spacings as measured with copper radiation:

Angle 2θ	d-value (Å)
9.9	9.0
12.9	6.8
14.6	6.1
19.7	4.5
20.5	4.3
26.1	3.4

11. A compound according to claim 8 characterized by an onset of melting/decomposition transition at 167-8 °C.

10 12. A compound according to claim 9 characterized in that when examined by solid state ^{13}C NMR it exhibits the following principal resonance peaks: 180.0, 175.2, 173.1, 126.1 and 119.4.

13. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1, 2, 3, 8 or 9 and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 14. The use of a compound according to any of claims 1, 2, 3, 8 or 9 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; drug/toxin-induced cognitive impairment arising from alcohol, barbiturates, vitamin deficiencies, 20 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, obesity, cardiac arrhythmias, gastric acid hypersecretion, ulcers, pheochromocytoma, progressive

26 1/15

-25-

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 decline, epilepsy, including petit mal absence epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and Tourette's Syndrome.

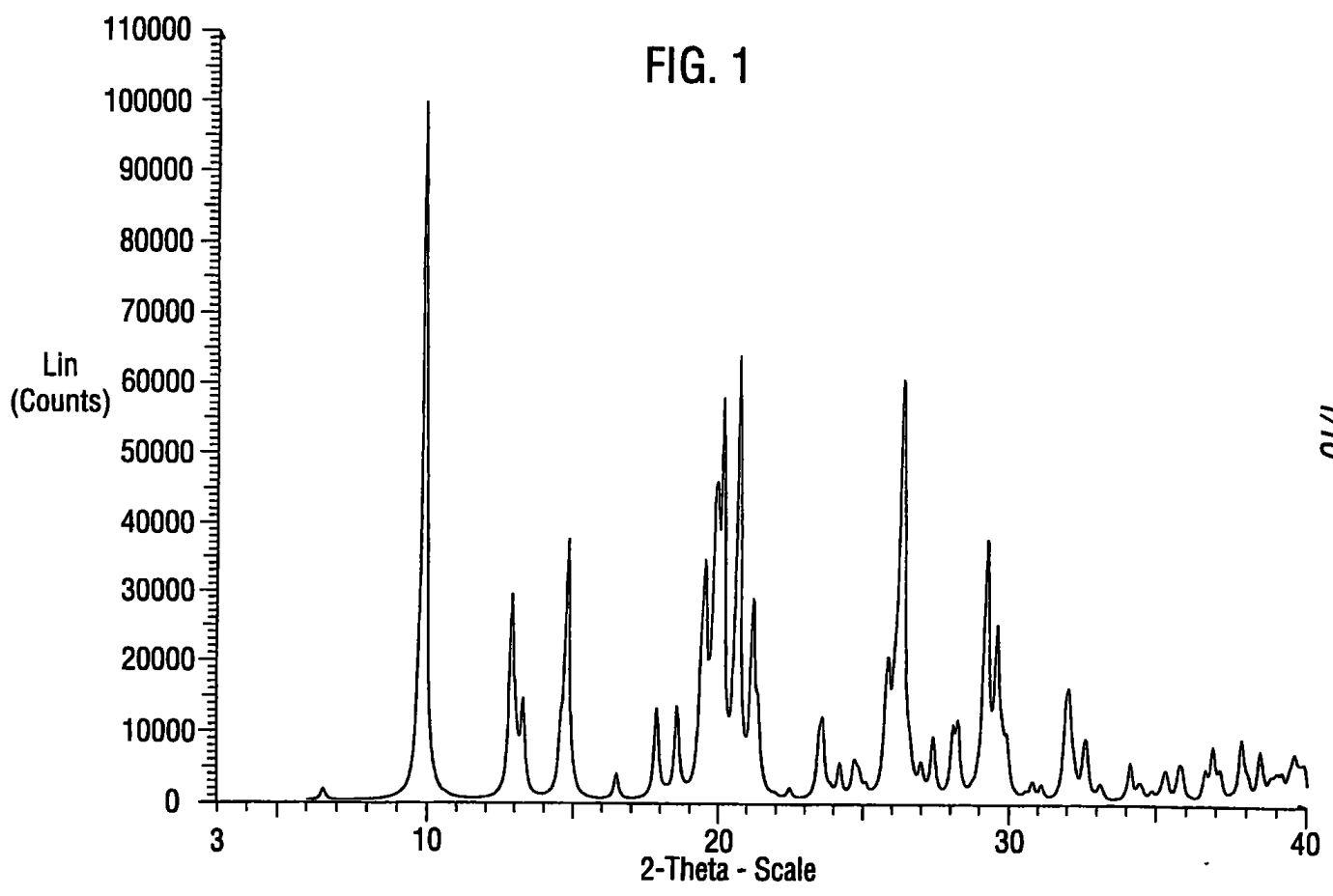
15. The use of a compound according to any of claims 1, 2, 3, 8 or 9 in the manufacture of a medicament for the treatment of nicotine dependency, addiction or withdrawal in a mammal.

27

WO 02/092597

PCT/IB02/01450

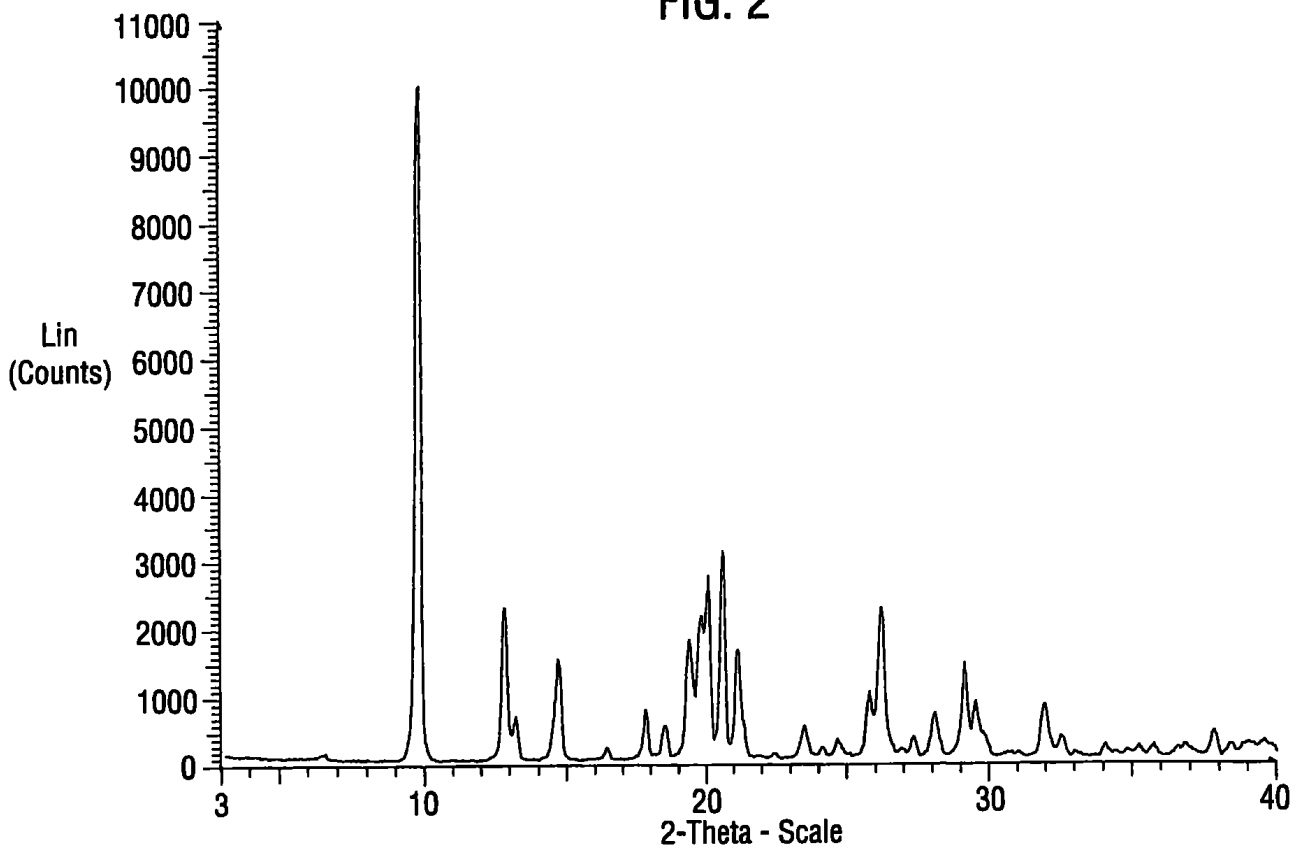
4/6



4/27

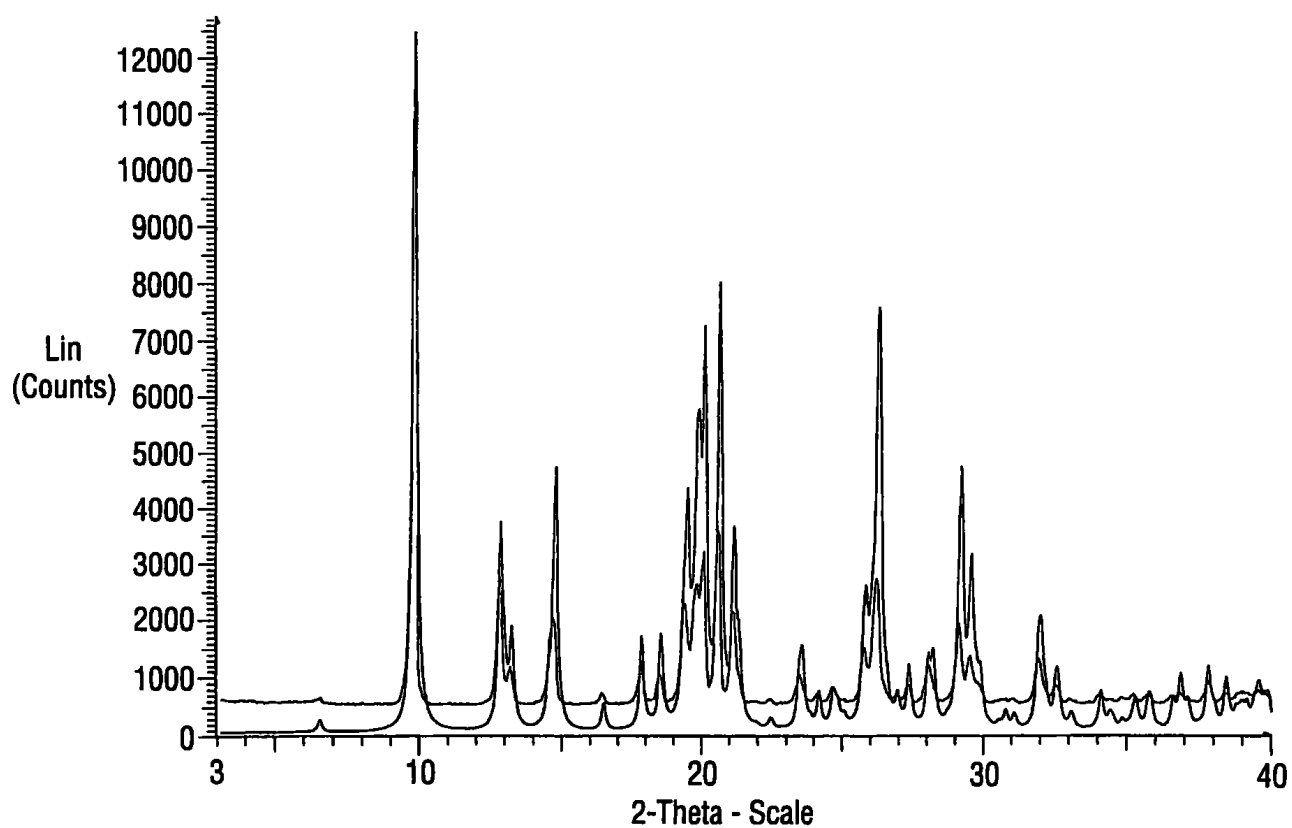
2/10

FIG. 2



A/B

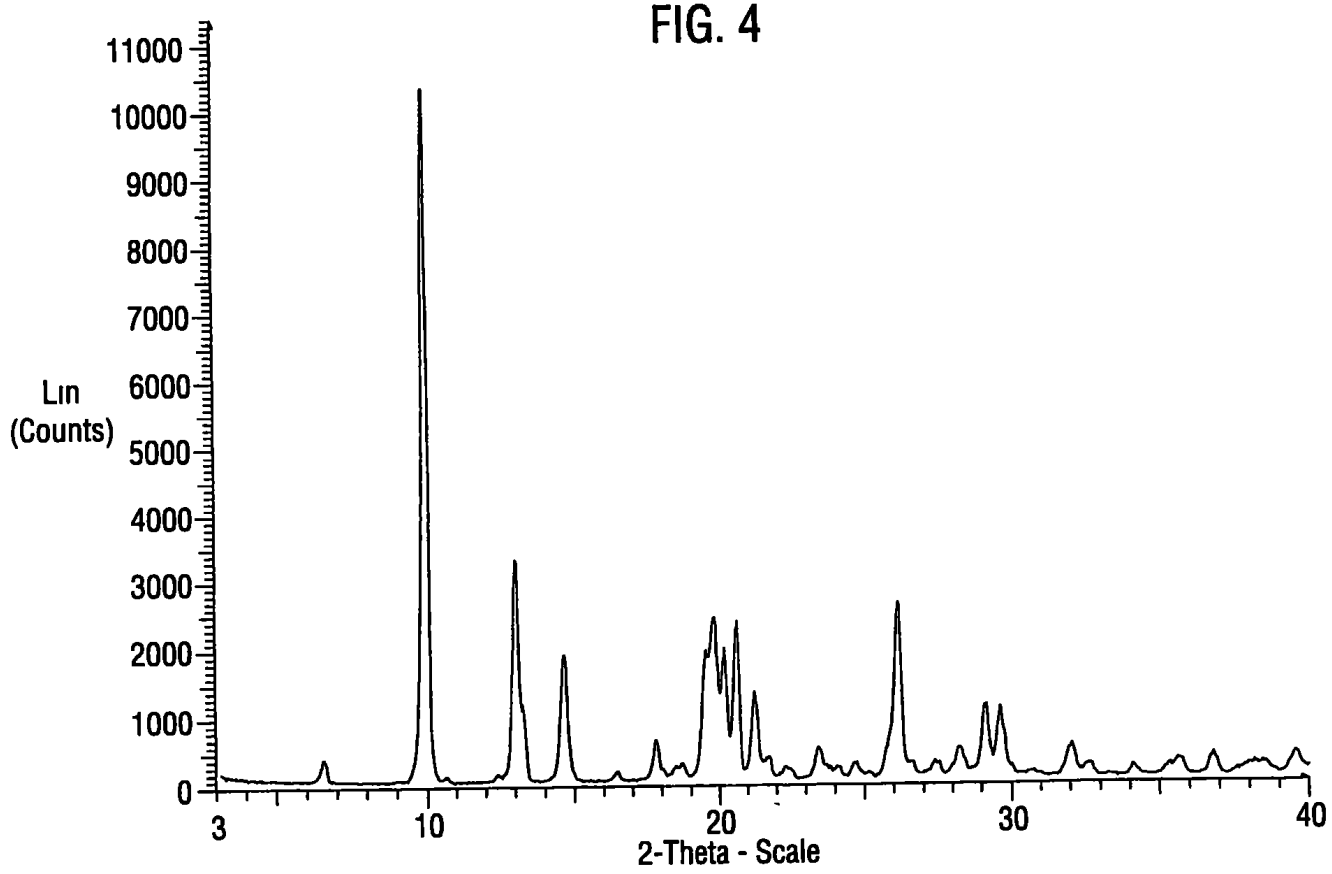
FIG. 3



3/10

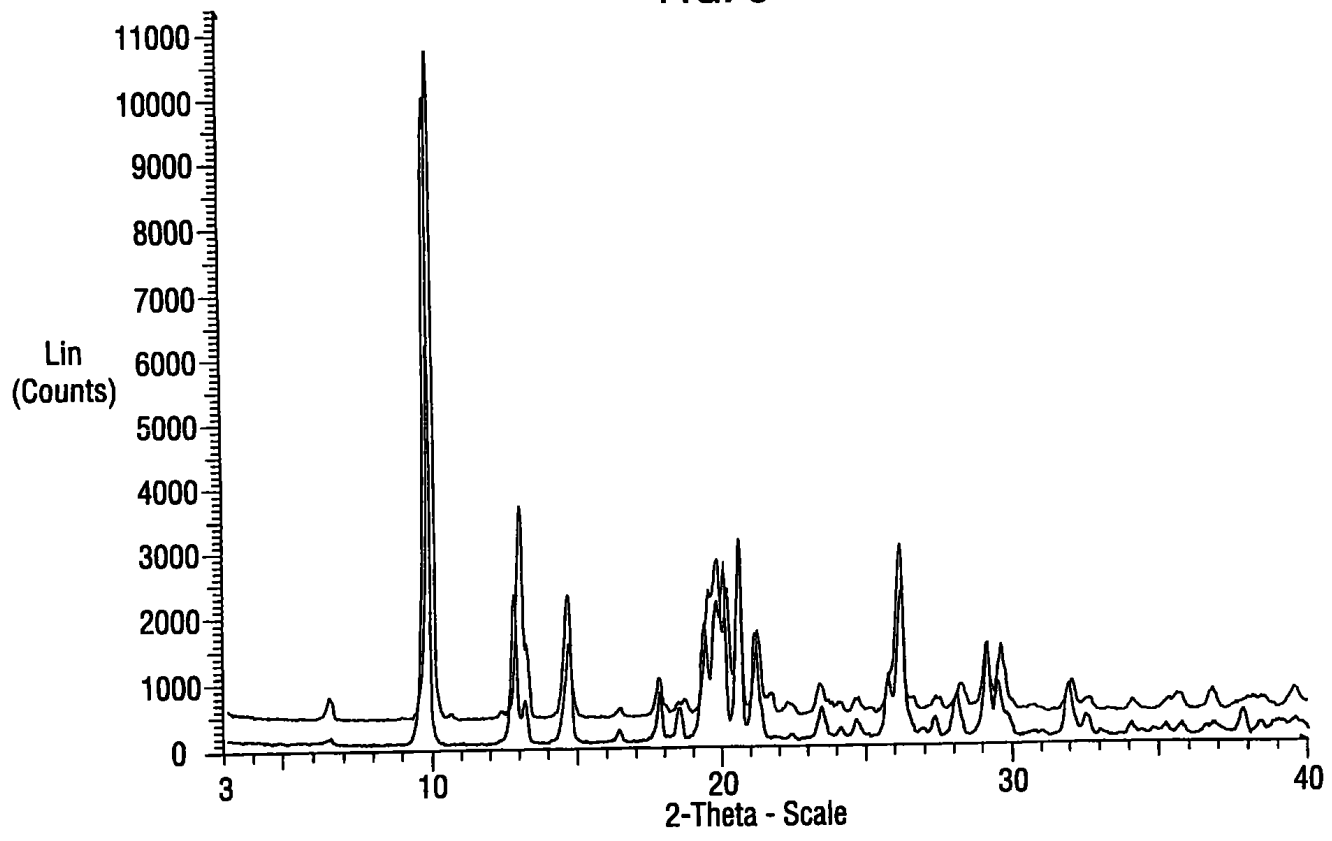
4/10

FIG. 4



[Handwritten signature]

FIG. 5



5/10

1/5

FIG. 6

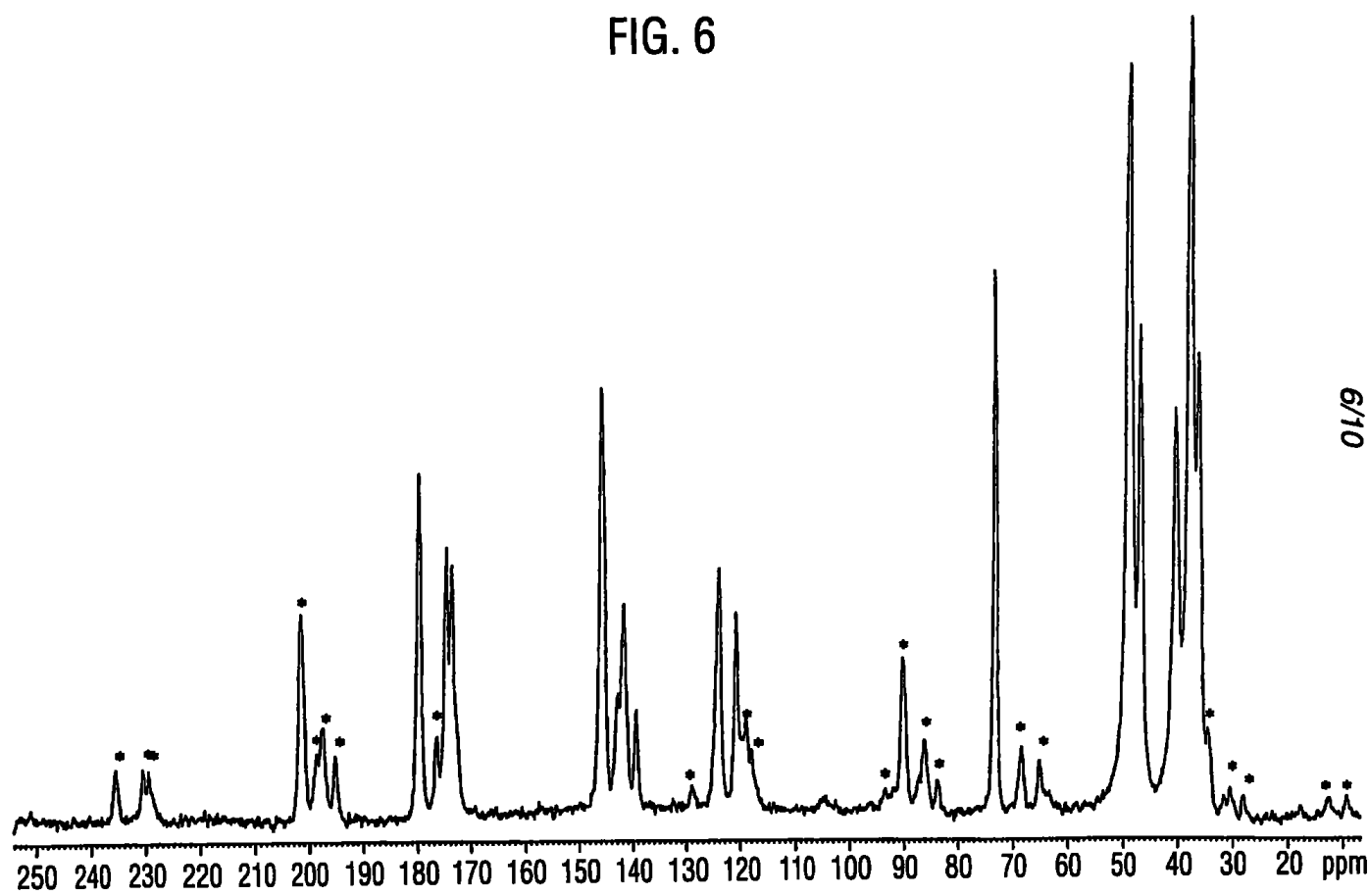
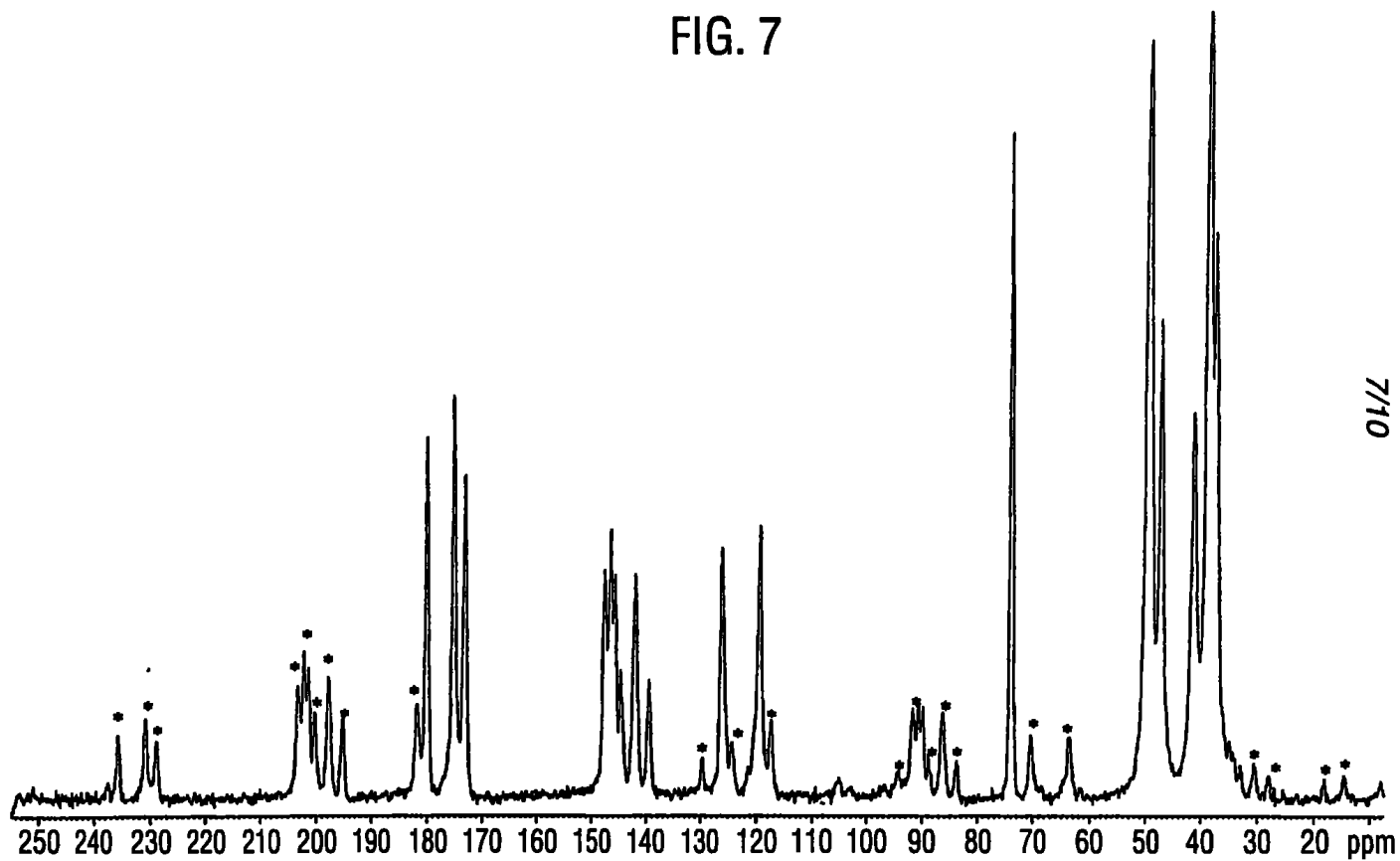
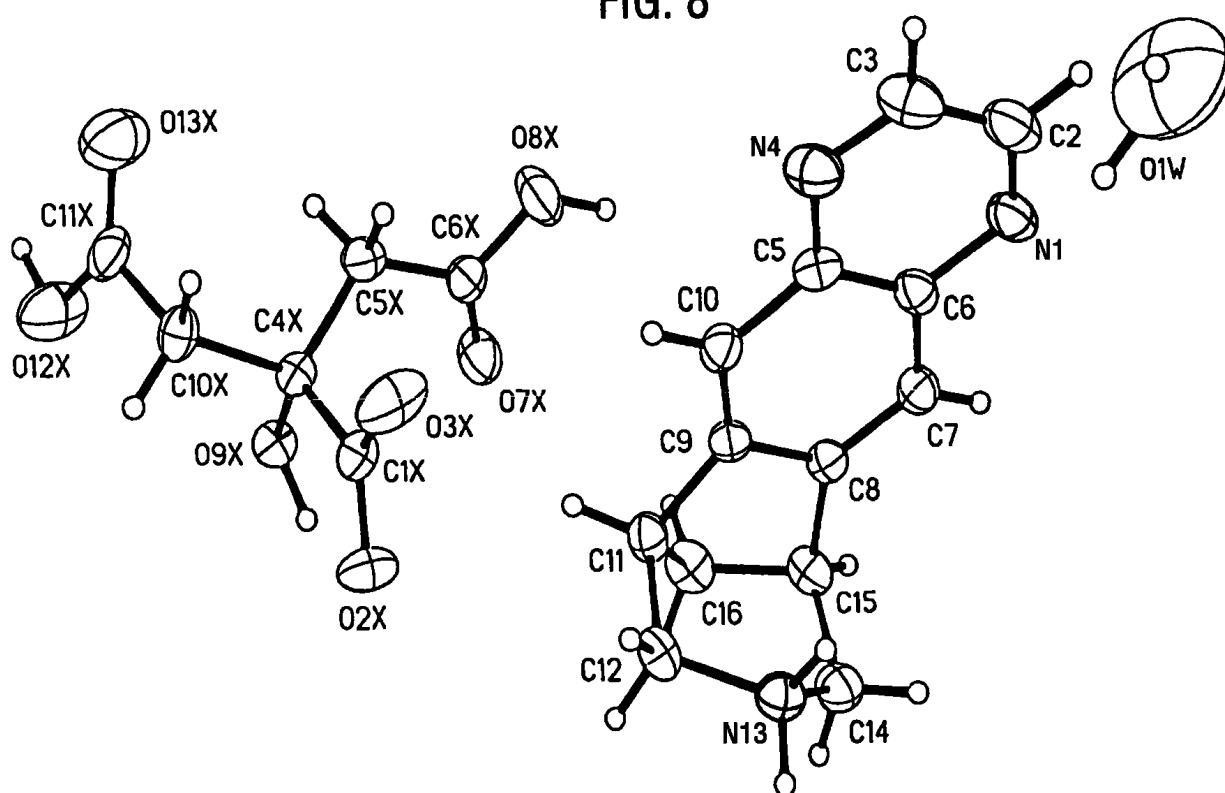


FIG. 7



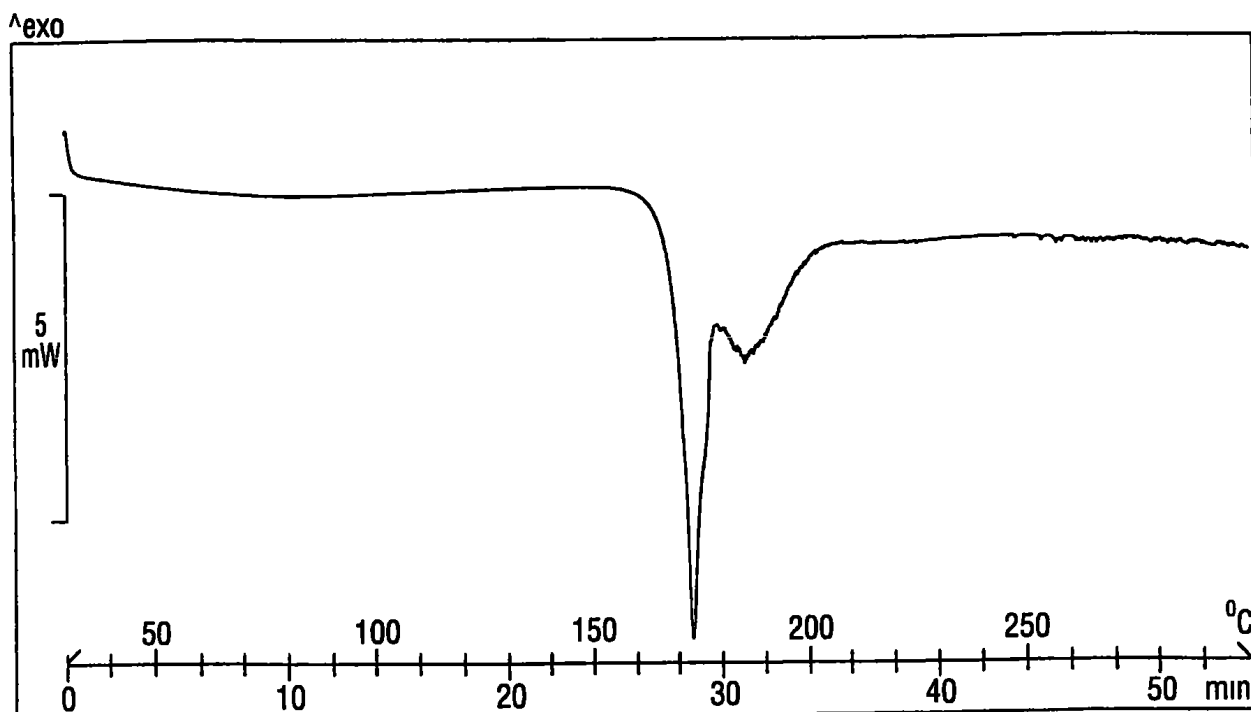
1/92

FIG. 8



1/21

FIG. 9

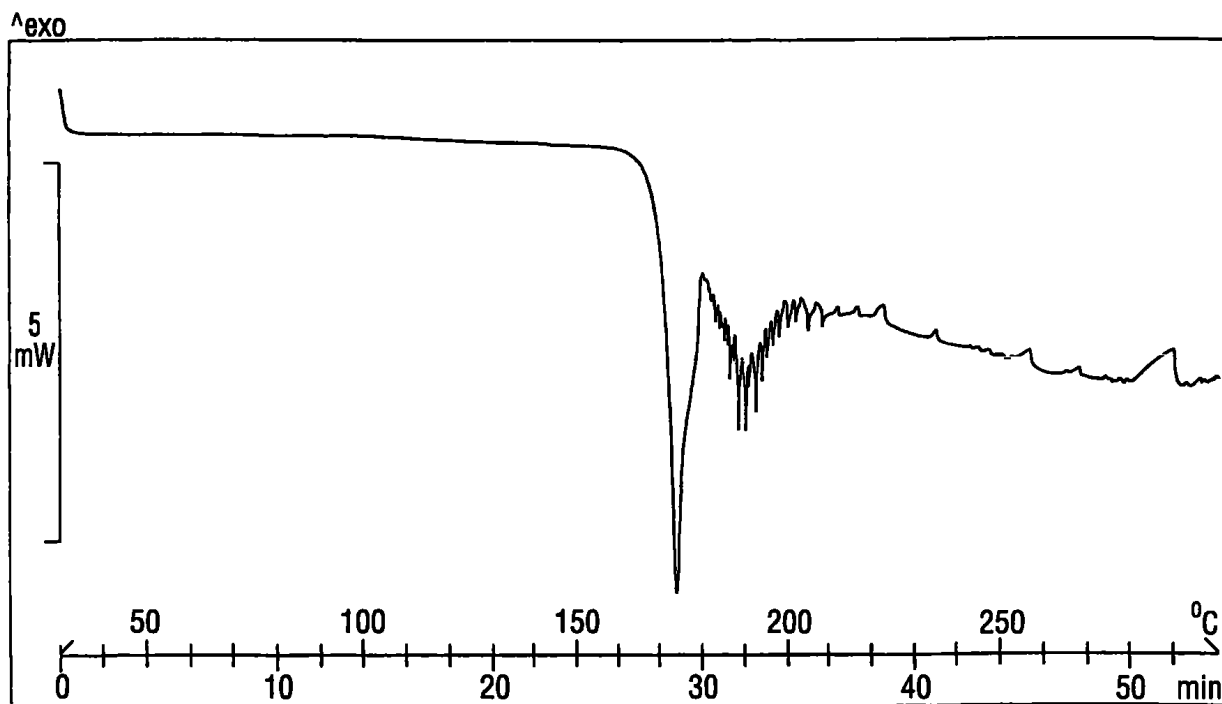


9/10

10/10

1/5

FIG. 10



3+ 136

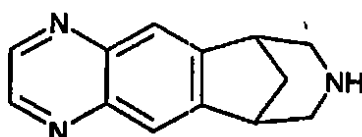
PC11871A

SAL CITRATO DE 5,7,14-

TRIAZATETRACICLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]HEXADECA-2(11),3,5,7,9-

PENTAENO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA MISMA

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



10 y a las composiciones farmacéuticas de la misma. La presente
invención también se refiere a las diversas formas de la sal
citrato, incluyendo su hidrato (denominado en este documento
Forma A) y a otro polimorfo que está en forma anhidra o casi
anhidra (denominado en este documento Forma B).

15 El compuesto, 5,8,14-triazatetracyclo[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
en la modulación de la función colinérgica. Este compuesto
es útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del
20 intestino (incluyendo, pero sin limitación, colitis ulcerosa,
pioderma grangrenosa y enfermedad de Crohn), síndrome de
colon irritable, distonía espástica, dolor crónico, dolor
agudo, esprue celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad,
trastornos de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo,
25 trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral

amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, deterioro cognitivo inducido por drogas/toxinas (por ejemplo, debido al alcohol, barbituratos, deficiencias de vitaminas, drogas recreativas, plomo, arsénico, mercurio), deterioro cognitivo inducido por
5 enfermedades (por ejemplo, el producido por la enfermedad de Alzheimer, demencias seniles, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, SIDA, encefalitis, traumatismos, encefalopatía renal y hepática, hipotiroidismo, enfermedad de Pick, síndrome de Korsakoff y demencia frontal
10 y subcortical), hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, hipersecreción de jugos gástricos, úlceras, feocromocitoma, parálisis supramuscular progresiva, dependencias y adicciones (por ejemplo, dependencias o adicciones a la nicotina (y/o a productos del tabaco), al
15 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 (OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia,
20 demencia multi-infarto, deterioro cognitivo relacionado con la edad, epilepsia, incluyendo la epilepsia de ausencia petit mal, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), síndrome de Tourette, particularmente dependencia, adicción y síndrome de abstinencia de nicotina; incluyendo
25 el uso en la terapia para dejar de fumar.

Las sales citrato de esta invención también pueden usarse en una composición farmacéutica en combinación con un antidepresivo tal como, por ejemplo, un antidepresivo tricíclico o un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI), para tratar tanto el deterioro cognitivo como la depresión asociados con AD, PD, apoplejía, corea de Huntington o lesión traumática cerebral (TBI); en combinación con agonistas muscarínicos para estimular los receptores tanto muscarínicos como nicotínicos centrales para el tratamiento de, por ejemplo, la ALS, disfunción cognitiva, deterioro cognitivo relacionado con la edad, AD, PD, apoplejía, corea de Huntington y TBI; en combinación con factores neurotróficos tales como el NGF para maximizar la potenciación colinérgica para el tratamiento, por ejemplo, de la ALS, disfunción cognitiva, deterioro cognitivo relacionado con la edad, AD, PD, apoplejía, corea de Huntington y TBI; o en combinación con agentes que ralentizan o detienen la AD, tales como potenciadores cognitivos, inhibidores de la agregación amiloide, inhibidores de secretasa, inhibidores de la quinasa tau, agentes antiinflamatorios neuronales y terapias análogas a la de estrógenos.

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-

43
40

pentaeno, y su sal clorhidrato, en el documento WO 99/35131, publicado el 15 de julio de 1.999 (correspondiente a los documentos de Estados Unidos con los No. de Serie 09/402010, presentado el 28 de septiembre de 1.999, y 09/514002, 5 presentado el 25 de febrero de 2.000). La solicitudes anteriores, del mismo propietario que la presente solicitud e incorporadas en este documento como referencia en su totalidad, mencionan genéricamente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para los compuestos mencionados 10 en este documento.

La sal citrato de la presente invención tiene propiedades, incluyendo la estabilidad en estado sólido y compatibilidad con ciertos excipientes de formulación de productos farmacéuticos, que hacen que sea superior a las 15 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.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es el patrón de difracción de rayos X 20 calculado en polvo de la sal citrato hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (Forma A) (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

La Figura 2 es el patrón de difracción de rayos X 25 observado en polvo de la sal citrato hidratada de 5,8,14-

41

triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (Forma A) (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

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

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

La Figura 5 es la difracción de rayos X observada en polvo de la sal citrato anhidra o casi anhidra de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (Forma B) (gráfico superior) superpuesta sobre la difracción de rayos x observada en polvo de la sal citrato hidratada (Forma A) (gráfico inferior) (el eje y representa cuentas lineales por segundo; X representa grados 2 theta).

La Figura 6 es el espectro de RMN ¹³C de la Forma A de la sal citrato en fase sólida, medido por rotación sobre el ángulo mágico y polarización cruzada (CPMAS) a 295 K en una

sonda de rotación sobre el ángulo mágico de diámetro ancho (WB MAS) Bruker 7 mm situada en un Espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker Avance DRX. Los picos marcados con asteriscos (*) son bandas laterales de rotación que se desplazan a 5 múltiplos de las frecuencias de rotación por los dos lados de los picos reales (bandas centrales).

La Figura 7 es el espectro de RMN ^{13}C de la Forma B de la sal citrato en fase sólida, medido por rotación sobre el ángulo mágico y polarización cruzada (CPMAS) a 295 K en una 10 sonda de rotación sobre el ángulo mágico de diámetro ancho (WB MAS) Bruker 7 mm situada en un Espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker Avance DRX. Los picos marcados con asteriscos (*) son bandas laterales de centrifugación que se desplazan a múltiplos de las frecuencias de rotación por los dos lados 15 de los picos reales (bandas centrales).

La Figura 8 es la estructura cristalina determinada por rayos X de la sal citrato hidratada (no estequiométrica) de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (Forma A).

20 La Figura 9 es el gráfico calorimétrico de barrido diferencial de la sal citrato hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno (Forma A).

La Figura 10 es el gráfico calorimétrico de barrido 25 diferencial de la sal citrato anhidra o casi anhidra de

4/11/11
42

43

5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2.11}.0^{4.9}]-hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno (Forma B).

SUMARIO DE LA INVENCION

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

En una realización preferida de la invención, el citrato
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 citrato hidratada,
10 denominada en este documento Forma A. El término "hidrato",
como se menciona en este documento en relación con la Forma
A, significa que en la forma sólida hay entre un 1 y un 5%
en peso de agua presente en el cristal y no implica ninguna
relación estequiométrica.

15 La Forma A del citrato hidratado se caracteriza por los
picos principales del patrón 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):

117
44

5

10

Ángulo 2θ (±0,2)	Valor d (Å) (±0,2)
9,7	9,1
12,8	6,9
14,6	6,1
19,7	4,5
20,0	4,4
20,5	4,3
26,1	3,4
29,1	3,1

El cristal de la Forma A del citrato hidratado se caracteriza porque generalmente forma láminas o prismas. Además, la Forma A del citrato hidratado también se caracteriza porque forma cristales triclínicos que pertenecen al grupo espacial P-1. El citrato hidratado se caracteriza además porque tiene un inicio de la transición al estado fundido/punto de descomposición a aproximadamente 167°C, medido por calorimetría de barrido diferencial. Además, el citrato hidratado de la invención también se caracteriza porque tiene una solubilidad en agua >100 mg/ml y un pH nativo de 3,7 en solución acuosa. Además, el citrato hidratado tiene una higroscopicidad de aproximadamente un

11/11/11
45

0,6% a una humedad relativa del 90%.

El cristal de la Forma A del citrato hidratado también se caracteriza porque cuando se examina por técnicas de RMN C^{13} de centrifugación de ángulo mágico de polarización cruzada en estado sólido, presenta los siguientes picos principales de resonancia campo abajo de 100 partes por millón ($\pm 0,1$ ppm; con respecto a un patrón de adamantano a 29,5 ppm): δ 179,8, 174,8, 173,7, 145,9, 141,8, 124,1 y 120,9 ppm. La Forma A del citrato hidratado en estado sólido debe presentar al menos los siguientes picos principales de resonancia campo abajo de 100 partes por millón ($\pm 0,1$ ppm; con respecto a un patrón de adamantano a 29,5 ppm): δ 179,8, 145,9 y 124,1 ppm.

En otra realización de la invención, la sal citrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno es un polimorfo "anhidro o casi anhidro", denominado en este documento Forma B, formado cuando se elimina agua de la red cristalina de la Forma A. La expresión polimorfo "anhidro o casi anhidro" como se usa en este documento con respecto a la Forma B, se refiere a un polimorfo que contiene entre un 0 y un 1% en peso de agua.

La Forma B de la sal citrato hidratada se caracteriza por los siguientes picos principales del patrón de difracción de rayos X, expresados en términos de 2θ y de distancias interplanares d , medidos con radiación de cobre (dentro de los márgenes de error indicados):

4/15
46

5

Ángulo 2θ (±0,2)	Valor d (Å) (±0,2)
9,9	9,0
12,9	6,8
14,6	6,1
19,7	4,5
20,5	4,3
26,1	3,4

La Forma B de la sal citrato se caracteriza además
10 porque tiene un inicio de la transición al estado
fundido/punto de descomposición a aproximadamente 168°C,
medido por calorimetría de barrido diferencial.

El cristal de la Forma B de la sal citrato también se
caracteriza porque cuando se examina por técnicas de RMN C¹³
15 de centrifugación de ángulo mágico de polarización cruzada
en estado sólido, presenta los siguientes picos principales
de resonancia campo abajo de 100 partes por millón (± 0,1
ppm; con respecto a un patrón de adamantano a 29,5 ppm): δ
180,0, 175,2, 173,1, 142,0, 139,5, 126,1 y 119,4 ppm. La
20 Forma B de la sal citrato en estado sólido debe presentar al
menos los siguientes picos principales de resonancia campo
abajo de 100 partes por millón (± 0,1 ppm; con respecto a un
patrón de adamantano a 29,5 ppm): δ 180,0, 175,2, 173,1,

416
47

126,1 y 119,4 ppm.

Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal citrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
5 2(11),3,5,7,9-pentaeno, o al menos una de las Formas polimórficas A o B de la misma, preferiblemente la Forma A, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, particularmente una para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo, pero
10 sin limitación, colitis ulcerosa, pioderma grangrenoso y enfermedad de Crohn), síndrome de colón irritable, distonía espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprue celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño,
15 desfase horario, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, deterioro cognitivo inducido por drogas/toxinas (por ejemplo, debido al alcohol, barbituratos, deficiencias de vitaminas, drogas recreativas, plomo, arsénico, mercurio), deterioro cognitivo inducido por
20 enfermedades (por ejemplo, el producido por la enfermedad de Alzheimer, demencias seniles, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, SIDA, encefalitis, traumatismos, encefalopatía renal y hepática, hipotiroidismo, enfermedad de Pick, síndrome de Korsakoff y demencia frontal
25 y subcortical), hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad,

arritmias cardíacas, hipersecreción de jugos gástricos, úlceras, feocromocitoma, parálisis supramuscular progresiva, dependencias 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 obsesivo compulsivo (OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multi-infarto, reducción cognitiva relacionada con la edad, epilepsia, incluyendo la epilepsia de ausencia petit mal, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (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.

La presente invención se refiere además un procedimiento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo, pero sin limitación, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso y enfermedad de Crohn), síndrome de colon irritable, distonía espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprue celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral

11/10
49

amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, deterioro cognitivo
inducido por drogas/toxinas (por ejemplo, debido al alcohol,
barbituratos, deficiencias de vitaminas, drogas recreativas,
plomo, arsénico, mercurio), deterioro cognitivo inducido por
5 enfermedades (por ejemplo, el producido por la enfermedad de
Alzheimer, demencias seniles, demencia vascular, enfermedad
de Parkinson, esclerosis múltiple, SIDA, encefalitis,
traumatismos, encefalopatía renal y hepática, hipotiroidismo,
enfermedad de Pick, síndrome de Korsakoff y demencia frontal
10 y subcortical), hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad,
arritmias cardíacas, hipersecreción de jugos gástricos,
úlceras, feocromocitoma, parálisis supramuscular progresiva,
dependencias y adicciones (por ejemplo, dependencias o
adicciones a la nicotina (y/o a productos del tabaco), al
15 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 (OCD), psicosis, corea de Huntington,
disquinesia tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia,
20 demencia multi-infarto, deterioro cognitivo relacionado con
la edad, epilepsia, incluyendo la epilepsia de ausencia petit
mal, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD)
y síndrome de Tourette, que comprende administrar a un sujeto
en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente
25 eficaz de la sal citrato de 5,8,14-

1/11/94
50

triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, o una de las formas A o B de la misma. Otra realización más preferida de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de la dependencia, adicción y
5 síndrome de abstinencia de nicotina, en particular para uso en la terapia para dejar de fumar, que comprende la administración de la sal citrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, o una de las formas A o B de la misma,
10 preferiblemente la Forma A, a un sujeto en necesidad del mismo.

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

(i) poner en contacto en un disolvente adecuado 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno con ácido cítrico; y

(ii) recoger los cristales formados.

20 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) cetona o un alquil(C₁-C₆) éter en presencia de agua. Más preferiblemente, el disolvente adecuado es una mezcla de
25 acetona y agua o 2-propanol y agua. Más preferiblemente, el

140
51

disolvente adecuado es una mezcla de 2-propanol y agua. Preferiblemente, el procedimiento de la invención es aquel en el que el contacto de la etapa (1) se realiza poniendo en contacto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
5 2(11),3,5,7,9-pentaeno en fase de solución con una solución de ácido cítrico. Preferiblemente, la etapa de contacto se lleva a cabo durante un período comprendido entre 1 y 24 horas, más preferiblemente entre 5 y 15 horas, y comprende agitar o mezclar la mezcla resultante. Una realización
10 preferida del procedimiento es aquella en la que la etapa (i) se hace entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente; más preferiblemente, entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del 2-propanol, es decir, a aproximadamente 80°C; más
15 preferiblemente, el procedimiento se hace entre 30 y 60°C.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de la Forma B de la sal citrato 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:

20 (i) poner en contacto en un disolvente anhidro adecuado 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno con ácido cítrico; y

(ii) recoger los cristales formados.

Una realización preferida para preparar la Forma B es
25 aquella en la que el disolvente anhidro adecuado se

451
52

selecciona entre el grupo compuesto por un alcohol alquílico (C₁-C₆) anhidro, una alquil(C₁-C₆) cetona anhidra o un alquil(C₁-C₆) éter anhidro. Más preferiblemente, el disolvente adecuado es metanol anhidro, etanol anhidro o 2-propanol
5 anhidro.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de la Forma B de la sal citrato 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 etapa de secado de la sal citrato
10 hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno. En una realización, el secado se realiza mediante las etapas: (i) reducir el tamaño de partícula del citrato hidratado de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-
15 pentaeno; y (ii) secar el sólido resultante de la etapa (i) al vacío. La reducción del tamaño de partícula de la etapa (i) puede hacerse por trituración de chorro, trituración mecánica u otros medios eficaces de reducción del tamaño de partículas. Preferiblemente, la etapa de secado (ii) se lleva
20 a cabo en un intervalo de temperaturas comprendido entre 20 y 60°C.

En otra realización, el procedimiento de secado para preparar la Forma B se lleva a cabo disolviendo la Forma A en un disolvente anhidro, preferiblemente un alcohol
25 alquílico (C₁-C₆) anhidro, una alquil(C₁-C₆) cetona anhidra,

152
53

un alquil(C₁-C₆) éter anhidro o cualquier otro disolvente anhidro adecuado, retirando, si es necesario, el agua como un azeótropo, y dejando que la Forma B cristalice en la solución. En otra realización adicional, el procedimiento de
5 secado se lleva a cabo calentando la Forma A a una temperatura de 60 a 120°C durante un período comprendido entre 30 minutos y 24 horas, preferiblemente durante al menos 12 horas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 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
15 nicotina.

La sal citrato hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, Forma A, es higroscópica sólo ligeramente y tiene una alta solubilidad en agua. Estas características, junto
20 con el hecho de que es relativamente inerte con excipientes comunes usados en la formulación farmacéutica, hacen que sea muy adecuada para el uso en formulaciones farmacéuticas.

Aunque, en general, las sales de adición de ácido del 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
25 2(11),3,5,7,9-pentaeno son todas cristalinas, la mayoría de

45
54

tales sales son tan higroscópicas que no son buenos candidatos para uso en formulaciones farmacéuticas. La sal citrato existe como un hidrato en condiciones ambientales, donde como se ha indicado anteriormente, hidrato se refiere a un contenido de agua entre el 1 y el 5% en peso en el cristal. La Forma A de la sal citrato hidratada de la presente invención presenta una higroscopicidad de aproximadamente un 0,6% p/p cuando se expone a una humedad relativa del 90% en una cámara húmeda. La solubilidad en agua de la sal citrato hidratada es 110 mg/ml. Además, la sal citrato hidratada del 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno presenta una excelente estabilidad en estado sólido tanto en condiciones de luz y temperaturas elevadas como en exposiciones a alta humedad. La Forma A de la sal citrato hidratada se ha preparado en diferentes condiciones:

Procedimiento de Acetona: El 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno disuelto en una mezcla 50/50 de acetona/agua se añade a una solución de ácido cítrico en 50/50 acetona/agua. Se forma una suspensión y se deja en agitación a una temperatura de 20 a 25°C durante aproximadamente 24 horas. El producto cristaliza tras la agitación dando el hidrato deseado aislado como una torta humedecida con disolvente, normalmente con un rendimiento de aproximadamente el 85%. Los cristales del producto son

14/1
55'

pequeños y generalmente se aglomeran o agregan entre sí.

Procedimiento de 2-propanol/agua: Este procedimiento es apropiado para mezclas de 2-propanol/agua en el intervalo de 50/50 a 90/10 (v/v). La preparación de la forma citrato hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno se hizo añadiendo a una solución en 2-propanol/agua de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, una solución de ácido cítrico en 2-propanol y agua y agitando a una temperatura de 20 a 25°C hasta que se disolvió. La solución se mantuvo a 45-55°C durante varias horas, preferiblemente entre 2 y 5 horas. La mezcla se enfrió durante un período de 1 a 4 horas a una temperatura de 0 a 5°C. En general, se aislaron cristales prismáticos grandes, observándose también cristales semejantes a láminas, que eran significativamente más grandes y estaban mejor formados que los del procedimiento de acetona-agua anterior.

En condiciones de baja humedad y temperatura elevada, la Forma A perderá agua dependiendo de la forma cristalina macroscópica. Pueden secarse muestras no trituradas de la Forma A en una estufa de vacío a 45°C durante varios días sin una pérdida de agua significativa (pérdida de agua <1%). Sin embargo, las muestras micronizadas de la Forma A pierden y vuelven a ganar fácilmente agua según varíen la temperatura y la humedad. En condiciones de baja humedad y calor, la

115
56

Forma A se deshidratará completamente o casi completamente para formar un pseudomorfo distinto que mantiene una red cristalina, denominado en este documento Forma B. La Forma B contiene entre un 0 y un 1% en peso de agua.

5 La Forma B puede prepararse independientemente de una forma similar a aquella por medio de la cual se obtiene la Forma A, con la excepción de que se usa un disolvente anhidro. Preferiblemente es útil un disolvente tal como metanol anhidro, etanol anhidro o 2-propanol anhidro.

10 La Forma B de la sal citrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno también puede prepararse secando la sal citrato hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0.^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno. Pueden emplearse varios
15 medios para secar el agua de la red cristalina. La Forma B puede prepararse reduciendo el tamaño de partícula de la Forma A, por medio de cualquier técnica conocida para los especialistas en la técnica, incluyendo trituración por chorro, trituración mecánica, etc., y secando la Forma A de
20 la sal citrato con el tamaño de partícula reducido en condiciones suficientes para retirar el agua de la red. La Forma A de la sal citrato hidratada con el tamaño de partícula reducido muestra una pérdida de agua después de
25 menos de 1 hora a 45°C y durante ciclos de secado (vacío, N₂ seco) en un sistema húmedo en equilibrio. El secado al vacío

11/56
57

a temperaturas en el intervalo de 20 a 60°C producirá la Forma B en el transcurso de 30 minutos a 10 horas.

Como alternativa, el secado de la Forma A para preparar la Forma B también puede hacerse disolviendo la Forma A en un disolvente anhidro, preferiblemente un alcohol alquílico (C₁-C₆) anhidro, una alquil(C₁-C₆) cetona anhidra, un alquil(C₁-C₆) éter anhidro o cualquier otro disolvente anhidro adecuado (y, si es necesario, eliminando el agua presente en el cristal, disuelto ahora en el disolvente, como un azeótropo), y después dejando que la Forma B cristalice en la solución. En otra realización, el proceso de secado se efectúa simplemente calentando la Forma A a una temperatura de 60 a 120°C durante un período comprendido entre 30 minutos y 24 horas, preferiblemente durante al menos 12 horas.

15 Calorimetría de barrido diferencial

El comportamiento térmico en estado sólido de las Formas A y B se investigó por calorimetría de barrido diferencial (DSC). En las Figuras 9 y 10, respectivamente, se muestran los gráficos para las Formas A y B. 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 hicieron a una velocidad de calentamiento de 5°C por minuto en el intervalo de 30 a 300°C.

25 Como se ve en la Figura 9, la Forma A de la sal citrato

157
58

hidratada presenta un inicio de la transición al estado fundido a aproximadamente 167-8°C y va acompañado por descomposición. En realidad, el hecho de calentar la Forma A ocasiona su deshidratación y, por lo tanto, la formación de la Forma B, en el momento en el que ha alcanzado el punto de transición al estado fundido. Por consiguiente, la transición al estado fundido observada en la Figura 9 realmente es la de la Forma B formada *in situ* a partir de la muestra inicial de la Forma A. Como se ve en la Figura 10, cuando se mide por DSC una muestra real de la Forma B de la sal citrato, se observa un inicio de la transición al estado fundido acompañada por descomposición a aproximadamente 167-8°C, como el observado para la Forma A. Sin embargo, un especialista en la técnica observará que en las mediciones de DSC hay un cierto grado de variabilidad en las temperaturas reales de inicio y en los picos medidos que depende de la velocidad de calentamiento, la forma y la pureza de los cristales y otros parámetros de la medida.

Patrones de Difracción de Rayos X en Polvo

Los patrones de difracción de rayos X en polvo tanto para la Forma A como para la Forma B se registraron usando un difractómetro Bruker D5000 (Bruker AXS, Madison, Wisconsin) equipado con radiación de cobre (CuK_α), ranuras fijas (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

4/50
59

theta (2θ) usando un tamaño de paso de 0,04 grados y un tiempo de paso de 1,0 segundos.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A de la sal citrato hidratada se llevó a cabo 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 tamaño de paso de 0,04 grados, un tiempo de paso de 1,00 segundos, una 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 medido en polvo para la Forma A. Sin embargo, las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y la morfología de los cristales. En la Figura 2 se presenta el difractograma real del polvo medido.

Tabla I. Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma A con intensidades y localizaciones de los picos de las líneas de difracción.

Angulo 2 θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2 θ	valor-d (Å)	I (rel.)	Angulo 2 θ	valor-d (Å)	I (rel.)
9,7	9,1	100,0	21,1	4,2	16,9	31,9	2,8	8,7
12,8	6,9	23,1	23,4	3,8	5,6	32,5	2,8	3,9
13,1	6,8	7,2	24,1	3,7	2,5	34,0	2,6	2,6
14,6	6,1	15,6	24,6	3,6	3,7	35,2	2,5	2,5
16,3	5,4	2,5	25,7	3,5	10,7	35,7	2,5	2,6
17,7	5,0	8,1	26,1	3,4	23,1	36,8	2,4	2,8
18,4	4,8	5,6	27,3	3,3	3,9	37,8	2,4	4,7
19,3	4,6	18,4	28,0	3,2	7,5	38,4	2,3	2,6
19,7	4,5	21,8	29,1	3,1	14,9	38,9	2,3	2,9
20,0	4,4	27,7	29,5	3,0	9,3	39,5	2,3	3,2
20,5	4,3	31,4	29,8	3,0	3,9	39,8	2,3	2,5

La Tabla II presenta los valores 2 θ , la distancias interplanares d, las intensidades relativas y localizaciones de los picos para el patrón de difracción de rayos x en polvo representativo de la Forma A. Los números indicados se han generado por ordenador.

5

10

15

20

1/61
62

Tabla III. Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma B 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.)
	6,4	13,7	3,9	21,2	4,2	13,1	20,6	3,0	10,8
	9,9	9,0	100,0	21,6	4,1	3,9	32,0	2,8	5,4
	12,9	6,8	32,1	22,2	4,0	2,5	32,6	2,7	2,6
	14,6	6,1	18,5	23,4	3,8	5,2	35,3	2,5	2,5
10	17,7	5,0	6,4	24,0	3,7	2,5	35,6	2,5	3,2
	18,4	4,8	2,7	24,6	3,6	3,0	36,7	2,4	4,0
	18,6	4,8	3,0	26,1	3,4	25,6	36,2	2,4	2,8
	19,5	4,6	19,1	26,6	3,4	3,0	36,4	2,3	2,8
	19,7	4,5	23,7	27,3	3,3	3,2	39,5	2,3	4,1
	20,1	4,4	19,4	28,2	3,2	4,9			
	20,5	4,3	23,1	29,1	3,1	11,1			

La Tabla IV indica los valores 2θ , las distancias interplanares d , las intensidades relativas y localizaciones de los picos para el patrón de difracción de rayos x en polvo representativo de la Forma B. Los números indicados se han generado por ordenador.

11/12
63

Tabla IV. Intensidades y localizaciones de los picos de difracción de rayos x en polvo representativa de la Forma B.

5

Angulo 2 θ	valor-d (Å)	I (rel.)
9,9	9,0	100,0
12,9	6,8	32,1
14,6	6,1	18,5
19,7	4,5	23,7
20,5	4,3	23,1
26,1	3,4	25,6

10 Como se muestra en la Figura 5, la superposición de la Forma A de la sal citrato hidratada sobre la Forma B de pseudomorfo anhidro o casi anhidro muestra algún desplazamiento de los picos de difracción de rayos x en polvo.

Análisis de Rayos X de Monocristal

15 Se obtuvieron monocristales para la Forma A de la sal citrato hidratada y se investigaron por difracción de rayos x. Se examinó un cristal representativo y se recogió una serie de datos de $1\text{\AA}$ (máximo sin $\Theta/\lambda=0,5$) en un difractómetro Siemens R4RA/v. Los factores de dispersión atómica se tomaron
20 de International Tables for X-Ray Crystallography Vol. IV, páginas 55, 99 y 149 (Birmingham: Kynoch Press, 1.974). A partir de los datos obtenidos en el monocristal, se calculó un patrón de difracción de rayos x en polvo para la Forma A para comparar con el patrón de difracción medido realmente.

25 La estructuras se resolvieron usando métodos directos.

1/2
64

La biblioteca informática SHELXTL™ proporcionada por Bruker
AXS, Inc. facilitó todos los cálculos cristalográficos y
representaciones moleculares necesarios (SHELXTL™ Reference
Manual, Version 5.1, Bruker AXS, Madison, WI 1.997). Los
5 cristales pertinentes y el conjunto de datos afinado de los
mismos se resumen en la Tabla V.

Se obtuvo una estructura de ensayo por procedimientos
directos y después se afinó rutinariamente. Siempre que fue
posible se calcularon las posiciones del hidrógeno. Una mapa
10 de diferencias indicó que uno de los grupos carboxi (C11x,
O12x, O13x) estaba ligeramente desordenado. Los intentos de
ajustar este desorden no resultaron prácticos (poblaciones
del 10%). Para ajustar el desorden se usaron parámetros
térmicos mayores que los habituales. Los hidrógenos sobre
15 nitrógeno y oxígeno se localizaron mediante las técnicas de
Fourier de diferencia. Los parámetros del hidrógeno se
añadieron a los cálculos del factor de la estructura pero no
se afinaron. Los desplazamientos calculados en los ciclos
finales del afinado de mínimos cuadrados fueron todos menores
20 de 0,1 de las desviaciones estándar correspondientes. El
índice R final fue 5,31%. Una diferencia Fourier final reveló
que no faltaba ni estaba descolocada ninguna densidad
electrónica. La estructura afinada se representó usando el
programa de representación SHELXTL y se muestra en la Figura
25 8.

1/64
65

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

4/65
66

Tabla V. Datos de la estructura cristalina y parámetros de medición para la Forma A de la sal citrato hidratada

	Parámetro	Para la sal citrato hidratada (Forma A)
	Sistema Cristalino	Triclínico
5	Grupo Espacial	P-1
	Tamaño del Cristal mm	0,08 x 0,30 x 0,22
	Código de rayos x	F613
	a	7,537 Å
	b	9,687 Å
10	c	14,100 Å
	α	99,61°
	γ	106,87°
	β	96,17°
	Volumen	957,97 Å³
15	Densidad Calculada	1,461 g/cm³
	Temperatura	293(2) K
	Longitud de onda	1,54178 Å
	Z	2
	Coefficiente de absorción	0,976 mm⁻¹
20	F(000)	444
	Reflexiones recogidas	2174
	Reflexiones independientes	1976 [R(int)=0,0185]
	Método de afinado	Mínimos cuadrados de matriz completa en F²
		1976 / 0 / 293
25	Datos/restricciones/parámetros	0,966
	Validez del ajuste en F²	R1 = 0,0531, wR2 = 0,1481
	Índices R finales [I > 2sigma(I)]	0,0165(18)
	Coefficiente de extinción	0,795 y -0,271 e.Å⁻³
	Pico dif. mayor y agujero	C₁₀H₁₄N₃⁺ · C₆H₅O₇⁻ · H₂O
30	Fórmula empírica	421,40
	Peso de la fórmula	

16
67

Tabla VI. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la sal citrato hidratada. (U(eq) se define como un tercio del gráfico del tensor U_{ij} ortogonalizado.)

5		x	y	z	U(eq)
	N(1)	-8404(4)	4318(3)	-418(2)	33(1)
	C(2)	-9266(5)	2945(5)	-858(3)	41(1)
	C(3)	-8934(6)	1752(4)	-507(3)	45(1)
	N(4)	-7745(5)	1936(3)	290(2)	40(1)
	C(5)	-6864(5)	3358(4)	782(2)	28(1)
	C(6)	-7201(5)	4558(4)	434(2)	26(1)
	C(7)	-6353(5)	5019(4)	976(2)	29(1)
	C(8)	-5212(5)	6231(4)	1847(2)	25(1)
	C(9)	-4828(5)	5031(4)	2183(2)	25(1)
10	C(10)	-5620(5)	3616(4)	1670(2)	28(1)
	C(11)	-3572(5)	5628(4)	3164(2)	27(1)
	C(12)	-4750(5)	5657(4)	3971(2)	29(1)
	N(13)	-6197(4)	6404(3)	3759(2)	28(1)
	C(14)	-5513(5)	7795(4)	3378(3)	34(1)
	C(15)	-4247(5)	7616(4)	2623(2)	30(1)
	C(16)	-2591(5)	7222(4)	3104(3)	34(1)
	C(1X)	-2081(5)	2449(4)	3907(3)	24(1)
	O(2X)	-1981(3)	3429(3)	4623(2)	37(1)
	O(3X)	-3539(3)	1462(3)	3460(2)	51(1)
15	C(4X)	-229(4)	2424(3)	3550(2)	21(1)
	C(5X)	-370(5)	2339(4)	2450(2)	30(1)
	C(6X)	-477(5)	3684(4)	2067(3)	27(1)
	O(7X)	300(4)	4957(3)	2486(2)	39(1)
	O(8X)	-1452(4)	3334(3)	1187(2)	44(1)
	O(9X)	1258(3)	3667(2)	4078(2)	27(1)
	C(10X)	135(4)	1017(4)	3789(3)	28(1)
	C(11X)	1930(6)	822(4)	3496(3)	38(1)
	O(12X)	3425(4)	1479(3)	4100(2)	60(1)
	O(13X)	1900(4)	76(4)	2690(3)	72(1)
20	O(1W)	-14195(10)	347(6)	-1062(5)	133(2)

Tabla VII. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para la Forma A de la sal citrato hidratada

5	Longitudes de enlace			
	N(1)-C(2)	1,308(5)	N(13)-C(14)	1,506(5)
	N(1)-C(6)	1,366(4)	C(14)-C(15)	1,525(5)
	C(2)-C(3)	1,408(6)	C(15)-C(16)	1,531(5)
	C(3)-N(4)	1,313(5)	C(1X)-O(2X)	1,244(4)
	N(4)-C(5)	1,368(4)	C(1X)-O(3X)	1,248(4)
	C(5)-C(6)	1,412(5)	C(1X)-C(4X)	1,540(5)
	C(5)-C(10)	1,419(5)	C(4X)-O(9X)	1,414(4)
	C(6)-C(7)	1,415(5)	C(4X)-C(5X)	1,529(5)
	C(7)-C(8)	1,370(5)	C(4X)-C(10X)	1,549(5)
	C(8)-C(9)	1,417(5)	C(5X)-C(6X)	1,511(5)
	C(8)-C(15)	1,516(5)	C(6X)-O(7X)	1,215(4)
	C(9)-C(10)	1,384(5)	C(6X)-O(8X)	1,309(4)
	C(11)-C(12)	1,519(5)	C(11X)-O(13X)	1,236(5)
	C(11)-C(16)	1,527(5)	C(11X)-O(12X)	1,263(5)
	C(12)-N(13)	1,505(5)		
	Ángulos de enlace			
15	C(2)-N(1)-C(6)	117,2(3)	C(12)-N(13)-C(14)	115,6(3)
	N(1)-C(2)-C(3)	122,4(3)	N(13)-C(14)-C(15)	111,0(3)
	N(4)-C(3)-C(2)	122,3(4)	C(8)-C(15)-C(14)	110,2(3)
	C(3)-N(4)-C(5)	116,5(3)	C(8)-C(15)-C(16)	101,2(3)
	N(4)-C(5)-C(6)	121,3(3)	C(14)-C(15)-C(16)	108,2(3)
	N(4)-C(5)-C(10)	118,8(3)	C(11)-C(16)-C(15)	100,4(3)
	C(6)-C(5)-C(10)	119,9(3)	O(2X)-C(1X)-O(3X)	126,2(3)
	N(1)-C(6)-C(5)	120,2(3)	O(2X)-C(1X)-C(4X)	117,1(3)
	N(1)-C(6)-C(7)	119,1(3)	O(3X)-C(1X)-C(4X)	116,6(3)
	C(5)-C(6)-C(7)	120,6(3)	O(9X)-C(4X)-C(5X)	111,5(3)
	C(8)-C(7)-C(6)	118,2(3)	O(9X)-C(4X)-C(1X)	109,7(3)
	C(7)-C(8)-C(9)	121,2(3)	C(5X)-C(4X)-C(1X)	112,0(3)
	C(7)-C(8)-C(15)	130,8(3)	O(9X)-C(4X)-C(10X)	108,5(3)
	C(9)-C(8)-C(15)	107,9(3)	C(5X)-C(4X)-C(10X)	109,1(3)
	C(10)-C(9)-C(8)	121,6(3)	C(1X)-C(4X)-C(10X)	105,8(3)
	C(8)-C(9)-C(11)	108,0(3)	O(7X)-C(6X)-O(8X)	122,2(3)
	C(9)-C(10)-C(5)	118,4(3)	O(7X)-C(6X)-C(5X)	125,6(3)
	C(9)-C(11)-C(12)	110,2(3)	O(8X)-C(6X)-C(5X)	112,1(3)
	C(9)-C(11)-C(16)	101,9(3)	C(11X)-C(10X)-C(4X)	113,1(3)
	C(12)-C(11)-C(16)	107,8(3)	O(13X)-C(11X)-O(12X)	123,0(4)
	N(13)-C(12)-C(11)	110,8(3)	O(13X)-C(11X)-C(10X)	120,1(4)
			O(12X)-C(11X)-C(10X)	116,8(4)

1/68
69

Tabla VIII. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma A de la sal citrato hidratada. 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)	33(2)	42(2)	22(2)	5(2)	5(2)	11(2)
	C(2)	38(2)	55(3)	25(2)	4(2)	5(2)	12(2)
	C(3)	52(3)	36(3)	34(3)	-5(2)	1(2)	5(2)
	N(4)	48(2)	31(2)	34(2)	-1(2)	4(2)	8(2)
	C(5)	30(2)	26(2)	28(2)	2(2)	10(2)	9(2)
	C(6)	26(2)	33(2)	19(2)	7(2)	7(2)	9(2)
	C(7)	34(2)	32(2)	27(2)	12(2)	8(2)	14(2)
	C(8)	29(2)	25(2)	25(2)	8(2)	8(2)	8(2)
	C(9)	24(2)	30(2)	23(2)	7(2)	9(2)	10(2)
10	C(10)	32(2)	28(2)	30(2)	9(2)	8(2)	14(2)
	C(11)	24(2)	31(2)	27(2)	8(2)	3(2)	9(2)
	C(12)	26(2)	31(2)	26(2)	10(2)	2(2)	4(2)
	N(13)	27(2)	28(2)	27(2)	4(1)	7(1)	5(1)
	C(14)	42(2)	27(2)	31(2)	1(2)	3(2)	11(2)
	C(15)	35(2)	25(2)	28(2)	9(2)	3(2)	3(2)
	C(16)	27(2)	38(2)	33(2)	13(2)	8(2)	2(2)
	C(1X)	18(2)	22(2)	32(2)	6(2)	4(2)	5(2)
	O(2X)	33(2)	37(2)	38(2)	-3(1)	14(1)	8(1)
	O(3X)	19(2)	48(2)	74(2)	-14(2)	8(1)	7(1)
	C(4X)	18(2)	17(2)	26(2)	2(2)	1(2)	2(2)
15	C(5X)	35(2)	28(2)	28(2)	4(2)	6(2)	12(2)
	C(6X)	21(2)	35(3)	28(2)	6(2)	6(2)	11(2)
	O(7X)	47(2)	28(2)	39(2)	8(1)	-5(1)	10(1)
	O(8X)	52(2)	44(2)	30(2)	7(1)	-10(1)	12(1)
	O(9X)	21(1)	24(1)	31(1)	3(1)	3(1)	2(1)
	C(10X)	19(2)	31(2)	39(2)	12(2)	7(2)	11(2)
	C(11X)	40(3)	23(2)	47(3)	-1(2)	-6(2)	16(2)
	O(12X)	35(2)	70(2)	63(2)	-18(2)	1(2)	20(2)
	O(13X)	59(2)	88(3)	66(2)	-16(2)	-3(2)	42(2)
	O(1W)	189(6)	85(3)	150(5)	43(3)	45(4)	66(4)

Tabla IX. Coordenadas del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma A de la sal citrato hidratada.

		x	y	z	U(eq)
5	H(2)	-10131	2752	-1425	80
	H(3)	-9580	798	-852	80
	H(7)	-6566	6813	747	80
	H(10)	-5353	2838	1896	80
	H(11)	-2677	5086	3266	80
	H(12A)	-5374	4655	4032	80
	H(12B)	-3939	6179	4586	80
	H(13X)	-7310(70)	5730(60)	3290(40)	80
	H(13Y)	-6630(70)	6680(60)	4340(40)	80
	H(14A)	-4821	8605	3915	80
10	H(14B)	-6582	8031	3084	80
	H(15)	-3834	8494	2343	80
	H(16A)	-1613	7289	2703	80
	H(16B)	-2059	7843	3745	80
	H(5XA)	713	2097	2249	80
	H(5XB)	-1476	1523	2130	80
	H(8XX)	-1460(70)	4290(60)	920(40)	80
	H(9XX)	720(70)	4240(60)	4480(40)	80
	H(10A)	193	1062	4485	80
	H(10B)	-913	162	3456	80
15	H(12C)	4560(70)	1360(50)	3770(40)	80
	H(1WX)	-13520(70)	710(60)	-270(40)	80
	H(1WY)	-14530(80)	-450(60)	-920(40)	80

170
21

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se calcularon a partir de los datos de los monocristales recogidos para la Forma A de la sal citrato hidratada por medio del uso de los programas de ordenador XFOG y XPOW
5 proporcionados como parte de la biblioteca informática SHELXTL™. El patrón de polvo calculado para la Forma A se muestra en la Figura 1. En el patrón de difracción de rayos x en polvo superpuesto de la Figura 3 se muestra una comparación del patrón de polvo de la Forma A observado y los
10 resultados calculados del patrón. El patrón inferior corresponde al patrón de polvo calculado (a partir de los resultados de monocristales) y el patrón superior corresponde a un patrón de polvo experimental representativo. La correspondencia general entre los dos patrones indica la
15 conformidad entre la muestra de polvo y la estructura monocristalina correspondiente.

RMN de Estado Sólido

La Forma A de la sal citrato hidratada y la Forma B anhidra o casi anhidra se caracterizaron mediante técnicas
20 de RMN de estado sólido. Para cada una de las Formas, se introdujeron aproximadamente 300 mg de una muestra en un rotor de ZrO de 7 mm. Los espectros de RMN ¹³C se registraron usando rotación sobre el ángulo mágico y polarización cruzada (CPMAS) a 295 K en una sonda Bruker 7 mm WB MAS colocada en
25 un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker Avance DRX de

1/21
72

diámetro ancho. Las muestras se centrifugaron a 7 kHz. El tiempo de contacto de la polarización cruzada se fijó en 1 ms. Para la mayoría de las muestras, se adquirió un total de 512 barridos, obteniéndose tiempos de adquisición de aproximadamente 30 minutos. Los espectros se referenciaron usando una muestra externa de adamantano con la señal de metilo más campo arriba fijada a 29,5 ppm.

El espectro de RMN ^{13}C CPMAS resultante para la Forma A se muestra en la Figura 6 y para la Forma B en la Figura 7. Las muestras de los polimorfos de la sal citrato se comportaron razonablemente bien desde el punto de vista de la calidad de los espectros de estado sólido. La resolución fue buena y la sensibilidad aceptable. Las características de los espectros de todos los compuestos difieren sustancialmente entre sí, sugiriendo que la RMN de estado sólido puede resolver fácilmente las diferencias físico/químicas minoritarias entre las muestras. Todos los picos marcados con asteriscos (*) son bandas laterales de rotación en las Figuras 6 y 7. Las bandas laterales de rotación se desplazan a múltiplos de las frecuencias de rotación por los dos lados de los picos reales (bandas centrales). La velocidad de centrifugación se fijó a 7 kHz, que en el imán de 500 MHz corresponde a 55,7 ppm. Las intensidades de las bandas laterales dependen de la velocidad de rotación (cuanto mayor es la velocidad menor es la

192
73

intensidad de la banda lateral) y del tamaño de la contribución anisotrópica del apantallamiento químico para el carbono dado. Éstas pueden distinguirse fácilmente de las bandas centrales mediante experimentos de velocidad de rotación variable. Los sitios carbonilo y aromáticos tienden a tener bandas laterales muy intensas debido a sus grandes anisotropías de apantallamiento químico. Los carbonos de tipo CH y CH₂ dan origen a bandas laterales de centrifugación relativamente pequeñas. Los grupos metilo (CH₃) normalmente no generan ninguna banda lateral.

En la Tabla X se indican los picos principales de resonancia, campo abajo de 100 ppm para el espectro de carbono en estado sólido de las Formas A y B de la sal citrato del 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

Tabla X. Picos principales de resonancia de RMN ¹³C de estado sólido para las Formas A y B de la sal citrato 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) (Estándar de adamantano 29,5 ppm).

147
74

5

10

FORMA A ¹³ C (ppm) Sólido	FORMA B ¹³ C (ppm) Sólido
179,8	180,0
174,8	175,2
173,7	173,1
145,9	142,0
141,8	139,5
124,1	126,1
120,9	119,4

La sal citrato de la invención (en lo sucesivo "la sal
15 activa") puede administrarse por vía oral, transdérmica (por
ejemplo, por medio del uso de un parche), intranasal,
sublingual, 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
20 aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1.500 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
25 particular elegida. Sin embargo, lo más deseable es emplear
un nivel de dosificación que esté en el intervalo de
aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg por kg de
peso corporal y día. De cualquier forma, pueden producirse

12/11
75

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
5 se lleva a cabo 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,
10 siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrarse a lo largo del día.

La sal activa puede administrarse sola o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las varias vías indicadas previamente. Más
15 particularmente, la sal activa puede administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, por ejemplo, puede combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, parches transdérmicos, pastillas, trociscos,
20 caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, pomadas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o excipientes, medios acuosos estériles y diversos
25 disolventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/IB 02/01450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/08 A61K31/495 A61P27/00 A61P29/00
//(C07D471/08,223:00,221:00)

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, WPI Data, 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.

"Z" 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. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

1/25
26

farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse convenientemente. En general, la sal activa 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 los 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 excipientes en las 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

4/76
77

glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

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
5 acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente a un pH mayor de 8) y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para la inyección intraarticular, intramuscular y
10 subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

También es posible administrar la sal activa
15 tópicamente, y esto puede realizarse por medio de cremas, un parche, gelatinas, geles, pastas, ungüentos y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

EJEMPLOS

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

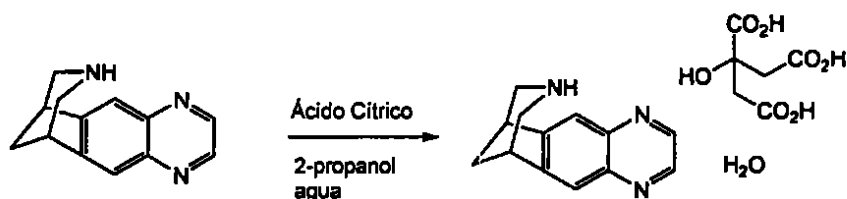
Ejemplo 1

Sal Citrato Hidratada de 5,8,14-

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

1377
28

pentaeno (Forma A)



5

En un reactor de 200 ml se introdujeron 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 (9 g; 0,047 mol), 2-propanol (90 ml, 10 ml/g) y agua (4,5 ml, 0,5 ml/g). La mezcla se calentó a 50-55°C, dando una solución. La mezcla se filtró para retirar cualquier partícula y fibra presente. La solución clarificada (a 50-55°C) se trató con una solución clarificada de ácido cítrico (11,5 g, 0,0598 mol, 1,4 equiv.) disuelta en agua (18 ml) y 2-propanol (18 ml) durante un período de aproximadamente 5 a 15 minutos. La mezcla se agitó a 50-55°C durante aproximadamente 1 hora dejando que se produjera la cristalización. La suspensión cristalina se enfrió a 0-5°C durante aproximadamente 1 hora y la suspensión final se agitó durante aproximadamente 1 hora. El producto se aisló por filtración, se lavó con 2-propanol (18 ml) y se agitó a 20-30°C a vacío durante aproximadamente 24 horas. La identidad de la Forma A se verificó por difracción de rayos x en polvo.

Ejemplo 2

Polimorfo de la Sal Citrato de 5,8,14-

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

25

pentaeno (Forma B)

La Forma A de la sal citrato hidratada del Ejemplo 1 (710,6 g) se trituro por chorro usando dos pasos y se seco a vacío en menos de 1 hora a 45°C. La Forma A del citrato 5 hidratado con el tamaño de partícula reducido produjo la Forma B, que se verificó por difracción de rayos X en polvo.

1/27
80

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sal citrato de 5,8,14-triazatetraciclo-
[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 un hidrato en el que hay presente entre un 1 y un 5% en peso
10 de agua presente.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene un patrón de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por un pico del patrón de difracción de rayos
15 x de aproximadamente 9,7 medido con una radiación de cobre de 2θ.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene un patrón de difracción de rayos x caracterizado
20 sustancialmente por los siguientes picos principales del patrón de difracción de rayos x, expresados en términos de 2θ y distancias interplanares d, medidos con radiación de cobre:

160
81

Ángulo 2θ	Valor d (Å)
9,7	9,1
12,8	6,9
14,6	6,1
19,7	4,5
20,0	4,4
20,5	4,3
26,1	3,4
29,1	3,1

5

10

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por un inicio de la transición a estado fundido/descomposición a 167-8°C.

15

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque cuando se examina por técnicas de RMN C^{13} de rotación sobre el ángulo mágico y polarización cruzada de estado sólido, presenta los siguientes picos principales de resonancia: 179,8, 145,9 y 124,1.

20

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque cuando se examina por técnicas de RMN

1/81
82

C¹³ de rotación sobre el ángulo mágico y polarización cruzada de estado sólido, presenta los siguientes picos principales de resonancia: 179,8, 174,8, 173,7, 145,9, 141,8, 124,1 y 120,9.

5

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que hay entre un 0 y un 1% de agua presente en el cristal.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, que
10 tiene un patrón de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por un pico del patrón de difracción de rayos x de aproximadamente 9,9 medido con una radiación de cobre de 2θ.

15 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, que tiene un patrón de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por los siguientes picos principales del modelo de difracción de rayos x, expresados en términos de 2θ y distancias interplanares d, medidos con radiación de
20 cobre:

182
83

5

Ángulo 2θ	Valor d (Å)
9,9	9,0
12,9	6,8
14,6	6,1
19,7	4,5
20,5	4,3
26,1	3,4

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8,
10 caracterizado por un inicio de la transición a estado
fundido/descomposición a 167-8°C.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9,
caracterizado porque cuando se examina por RMN C^{13} de estado
15 sólido, presenta los siguientes picos principales de
resonancia: 180,0, 175,2, 173,1, 126,1 y 119,4.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto
de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2,
20 3, 8 ó 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1, 2, 3, 8 ó 9 en la fabricación de un

1/83
84

medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa, pioderma gangrenosa, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, distonía espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprue celíaco, 5 bursitis, vasoconstricción, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva; deterioro cognitivo inducido por drogas/toxinas debida al alcohol, barbituratos, deficiencias 10 de vitaminas, drogas recreativas, plomo, arsénico o mercurio; deterioro cognitivo inducido por enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, SIDA, encefalitis, traumatismos, encefalopatía renal y hepática, 15 hipotiroidismo, enfermedad de Pick, síndrome de Korsakoff y demencia frontal o subcortical; hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, hipersecreción de jugos gástricos, úlceras, feocromocitoma, parálisis supramuscular progresiva; dependencias y adicciones a la 20 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 (OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía, 25 hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multi-

1/8/85

infarto, deterioro cognitivo relacionado con la edad, epilepsia, incluyendo la epilepsia de ausencia petit mal, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) y síndrome de Tourette.

5

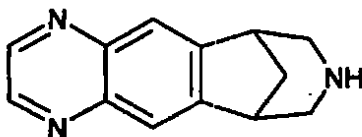
15. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 8 ó 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia, adicción y síndrome de abstinencia de la nicotina.

118
86

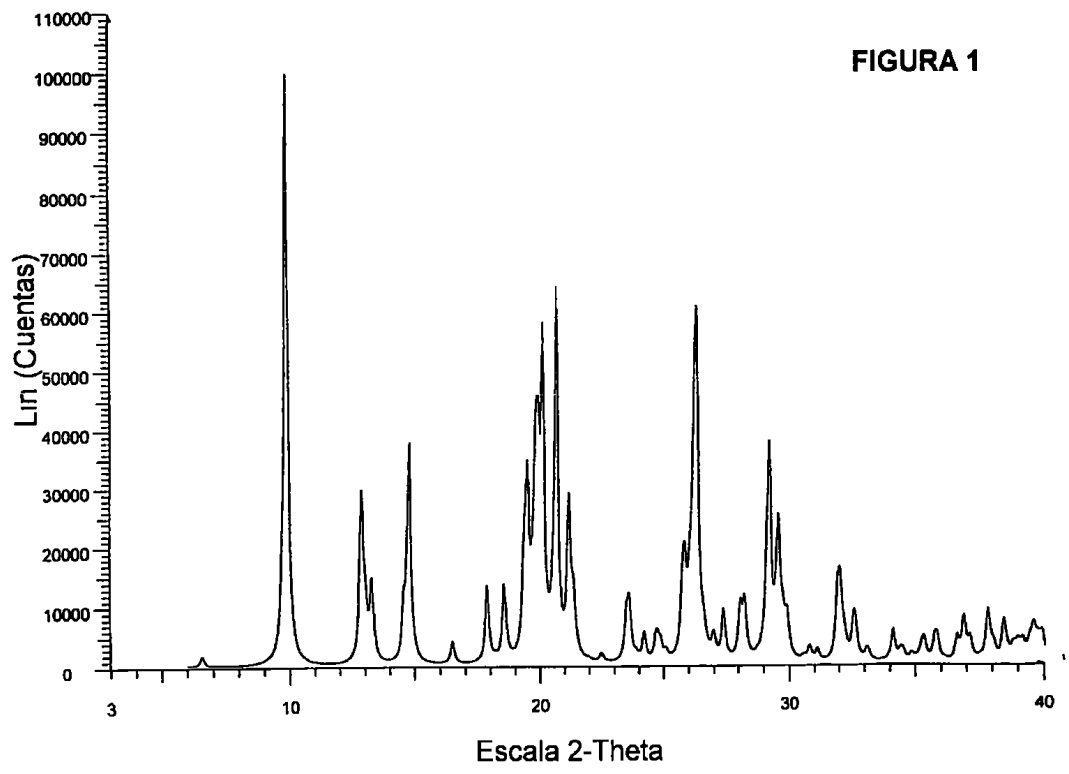
RESUMEN

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

5

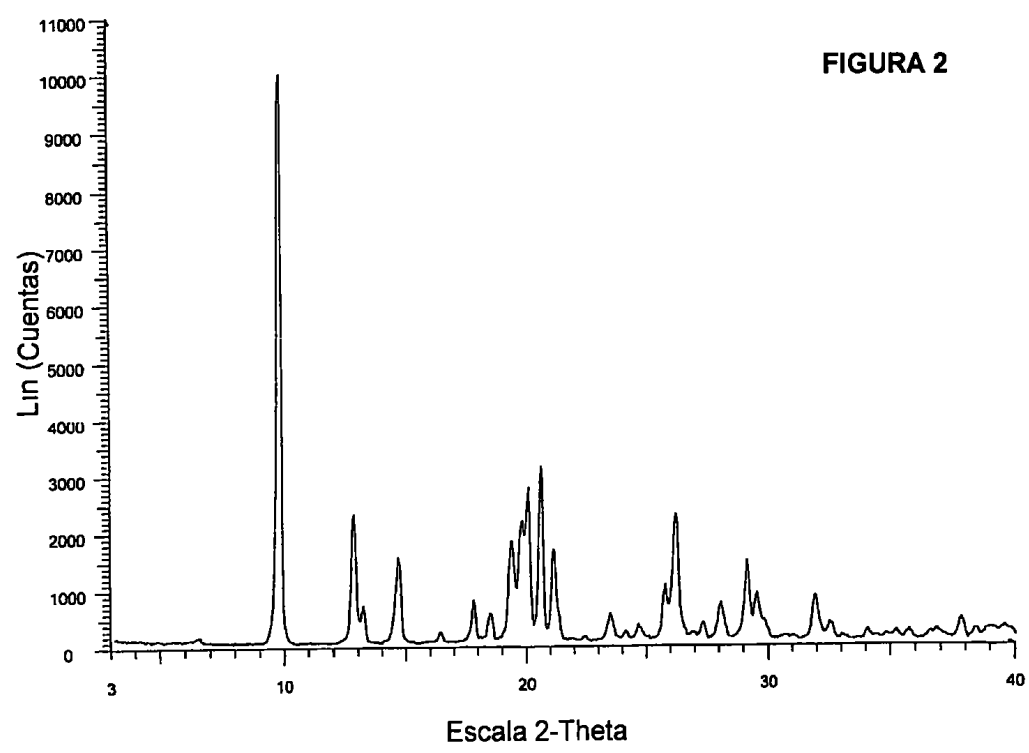


y a las composiciones farmacéuticas de la misma. La presente invención también se refiere a las diversas formas de la sal
10 citrato, particularmente su hidrato y su polimorfo anhidro o casi anhidro. Esta invención también se refiere a los procedimientos para la preparación de estas formas de sal citrato.



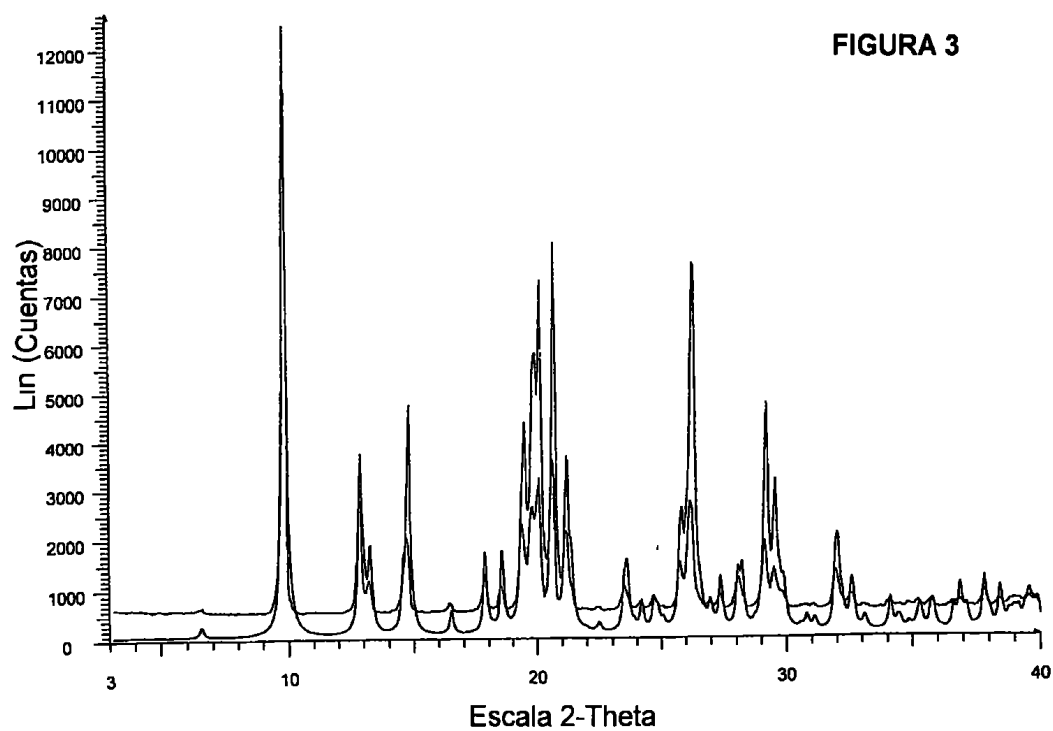
51

[Handwritten signature]



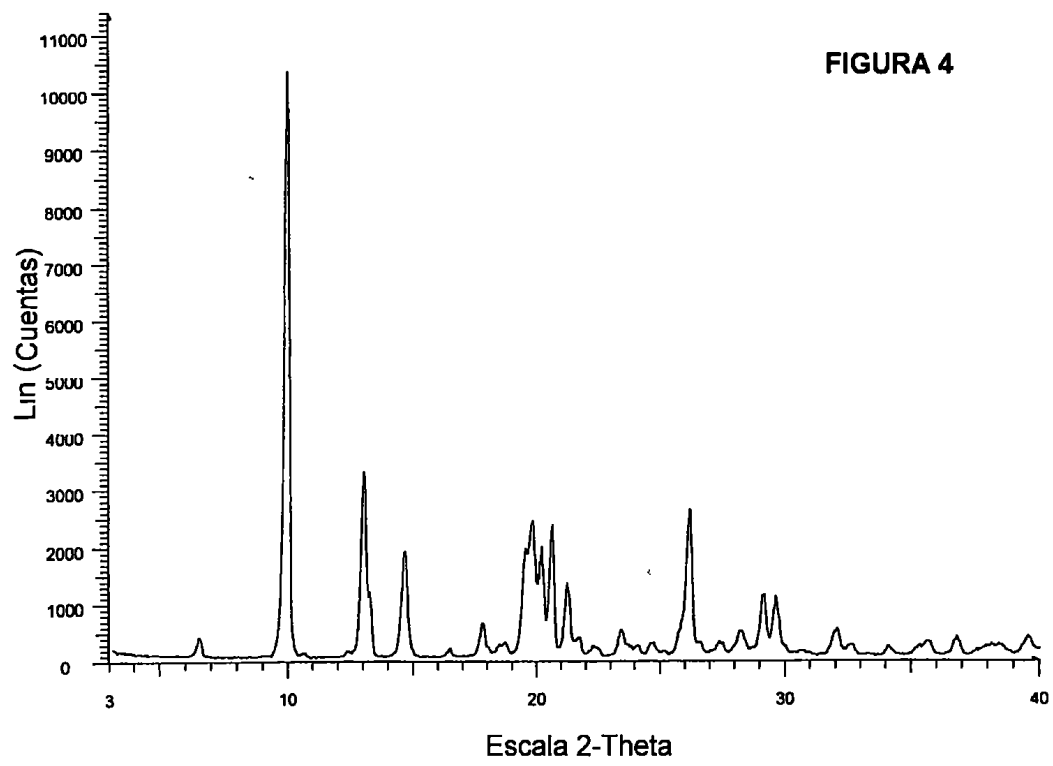
22

18



53

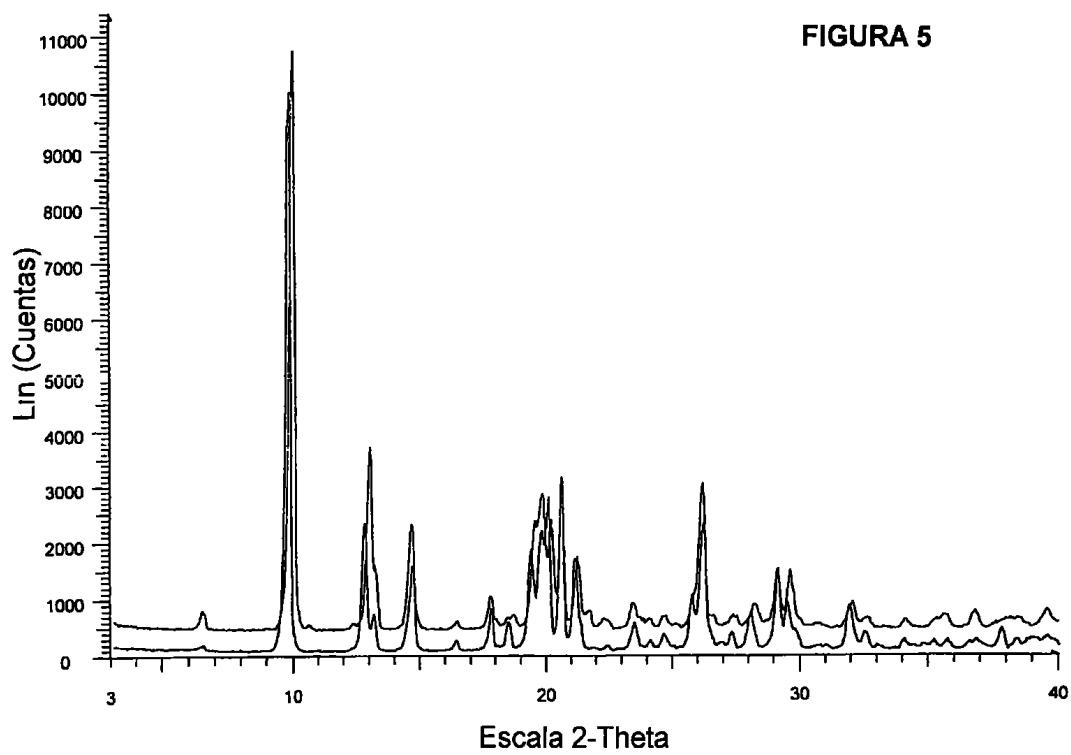
1/5



54

~~1/2~~

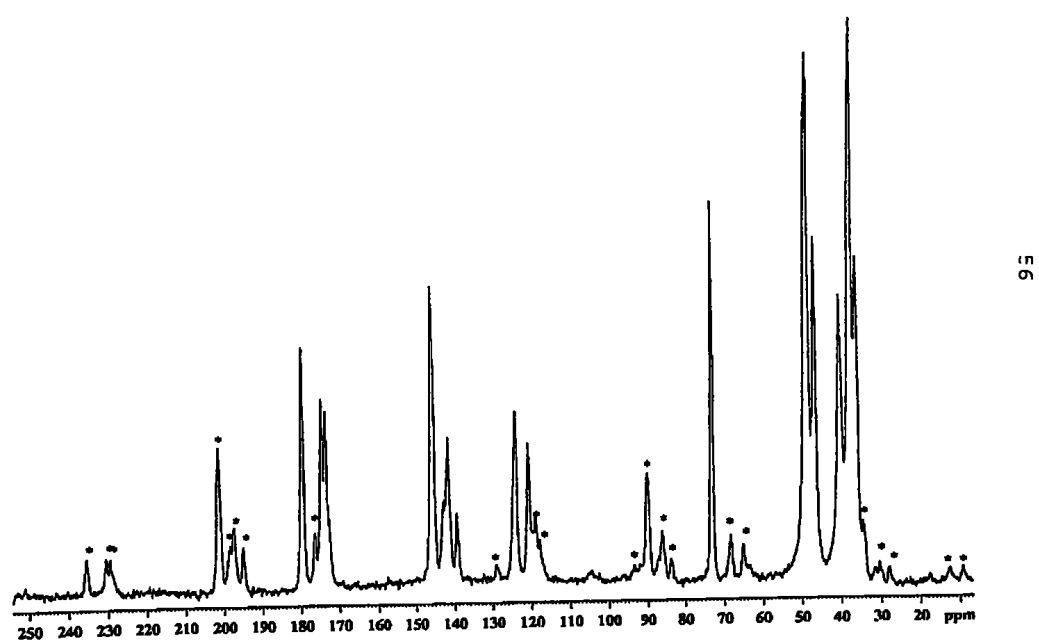
91



55

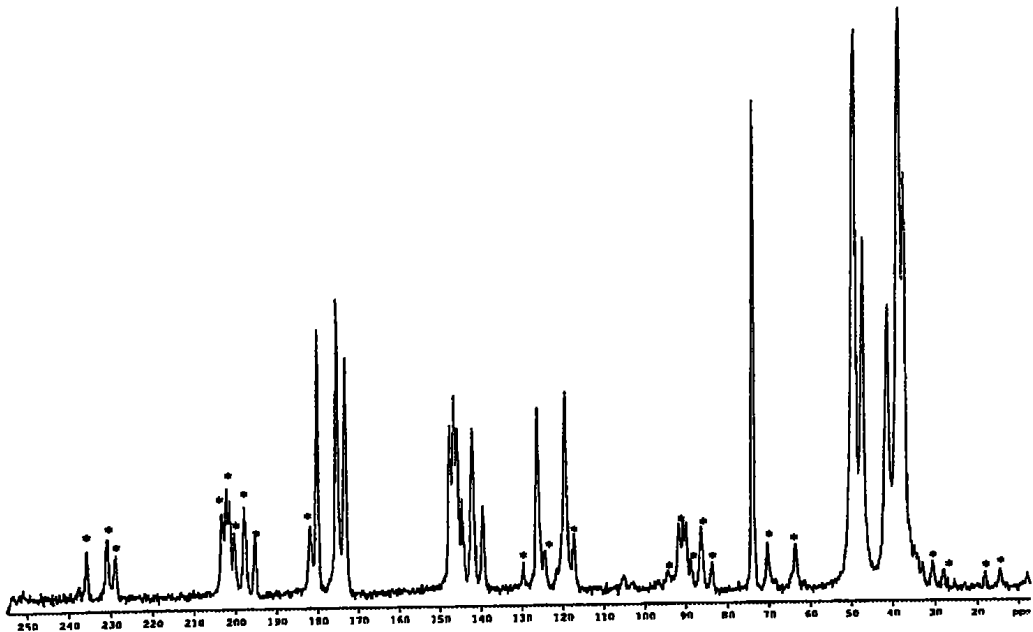
~~100~~

FIGURA 6



10/11

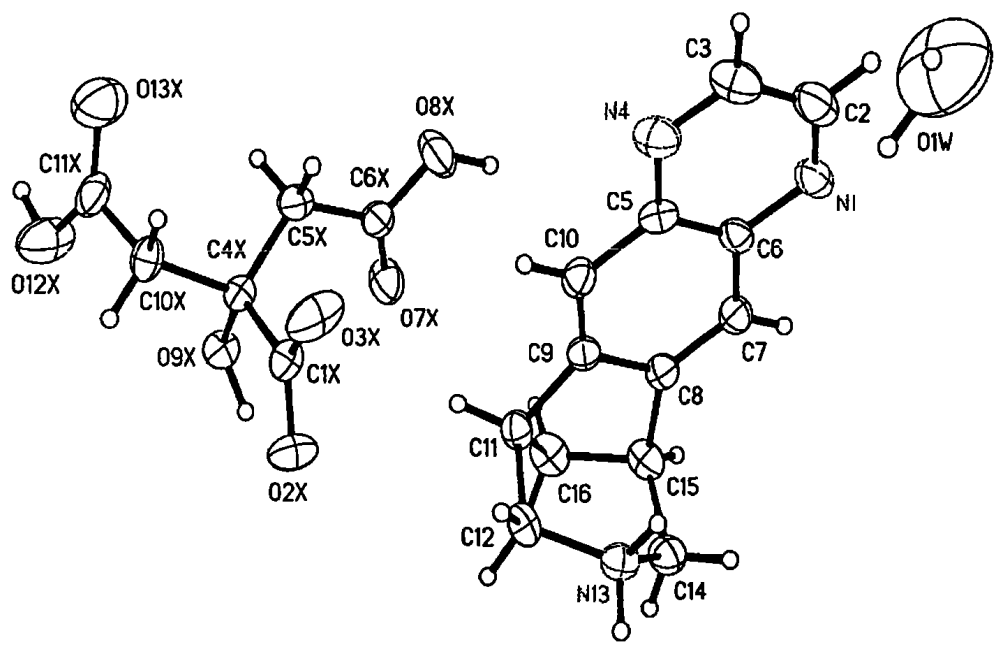
FIGURA 7



57

10/10

FIGURA 8

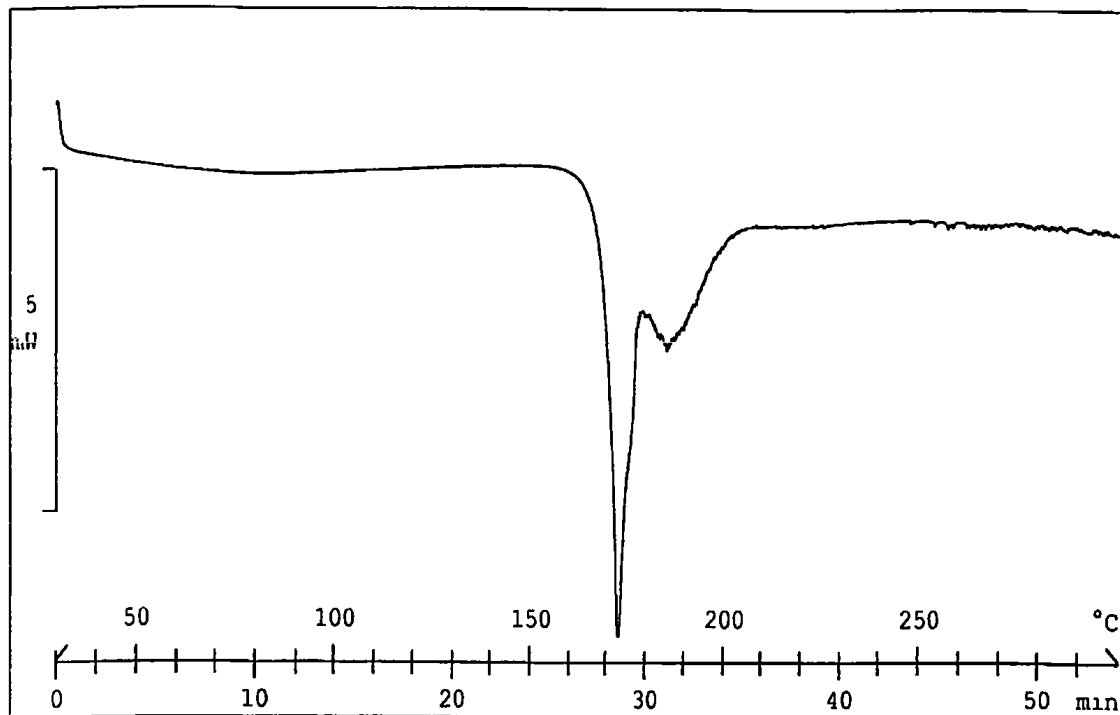


58

103

exo

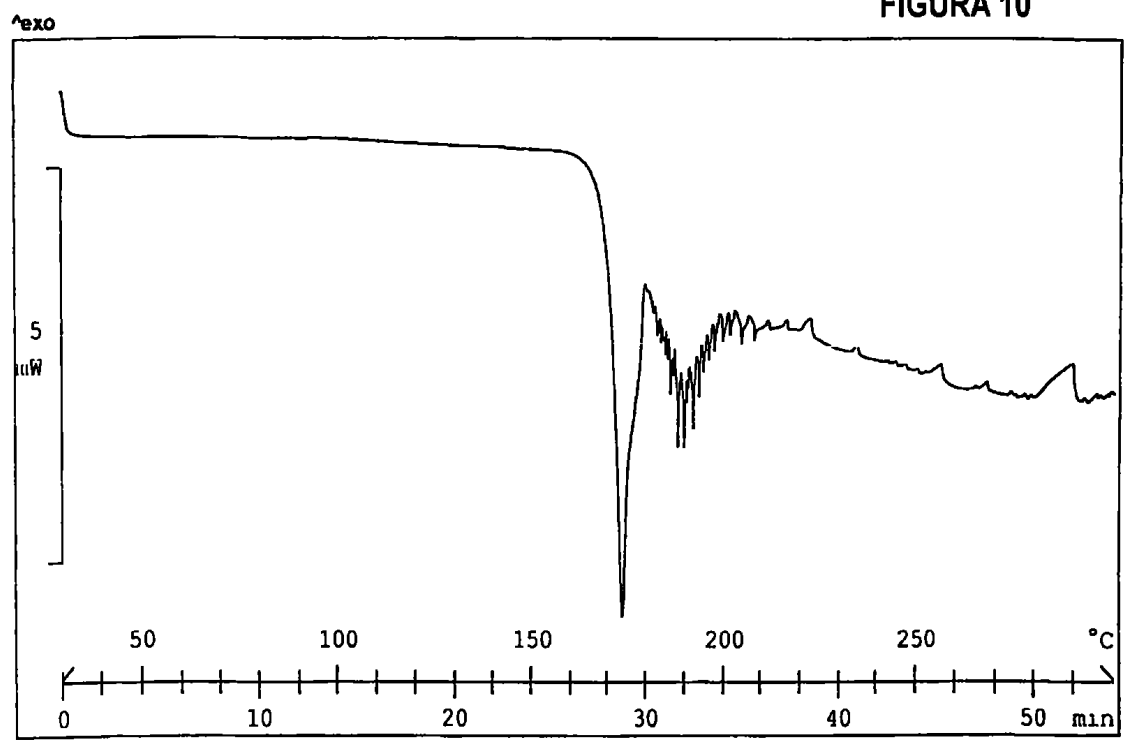
FIGURA 9



59

~~1/11~~

FIGURA 10



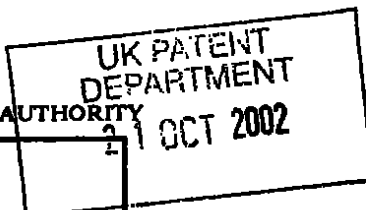
60

~~10~~

PATENT COOPERATION TREATY

HMW
P2003/128
196
92

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

FILING

BIT NOTE

RENEWALS

RECORDABLE

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

07/10/2002

Applicant's or agent's file reference

PC11871ARFW

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/ 01450

International filing date (day/month/year)

26/04/2002

Priority date (day/month/year)

14/05/2001

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al.

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

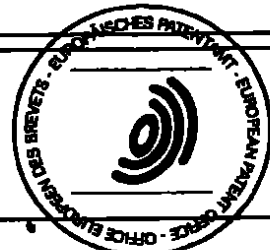


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

HUNDT D

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

98 1/67

Applicant's or agent's file reference PC11871ARFW	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB 02/ 01450	International filing date (<i>day/month/year</i>) 26/04/2002	Priority date (<i>day/month/year</i>) 14/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/08		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

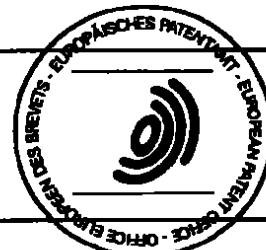
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This **REPORT** consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

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

Date of submission of the demand 24/05/2002	Date of completion of this report 01/10/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 cpmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ IB 02/ 01450

99 11/98

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

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 02/01450

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

50 100 101
Radicacion : 03090379 00000000
Fecha (AND): 2003-10-10 10:50:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 99

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
- 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:

ANDRÉS PASSE

Fecha:



102

Folio 101

2020
Bogotá DC

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

REFERENCIA:	Radicación No.	03-90379
	Solicitud Internacional	PCT/IB02/01450
	Fecha inicio fase nacional	14/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1437
	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