

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIOOK
REF

Organizacion CSA Ltda

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-52216

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Sal de ácido cítrico de un compuesto terapéutico
y composiciones farmacéuticas que la contienen.51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/5471. SOLICITANTE Pfizer Products Inc.DOMICILIO Eastern Point Road, Groton, Connecticut
06340 EUA.74. APODERADO Carlos R. Olarte22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 04/06/2004

207038

24

QF

545



OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04052216 00000000
Fecha (AMD): 2004-06-04 09:40:35
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 82

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC
Dirección: Easter Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Wold Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: GEORGE JOSEPH QUALLICH, LEWIN THEOPHILUS WINT
Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.; 1042 Isabella Street, Wilmette, Illinois 60091, E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/004972 Fecha Noviembre 25, 2002
Publicación Internacional No. WO 03/048141 Fecha Junio 12, 2003

6 Título (54) SAL DE ACIDO CITRICO DE UN COMPUESTO TERAPEUTICO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

Clasificación Internacional (51) C07D 279/12 // A61K31/54

Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Diciembre 7, 2001	60/338,343

9 Comprobante de pago No. 43,983 Fecha Junio 3, 2004

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

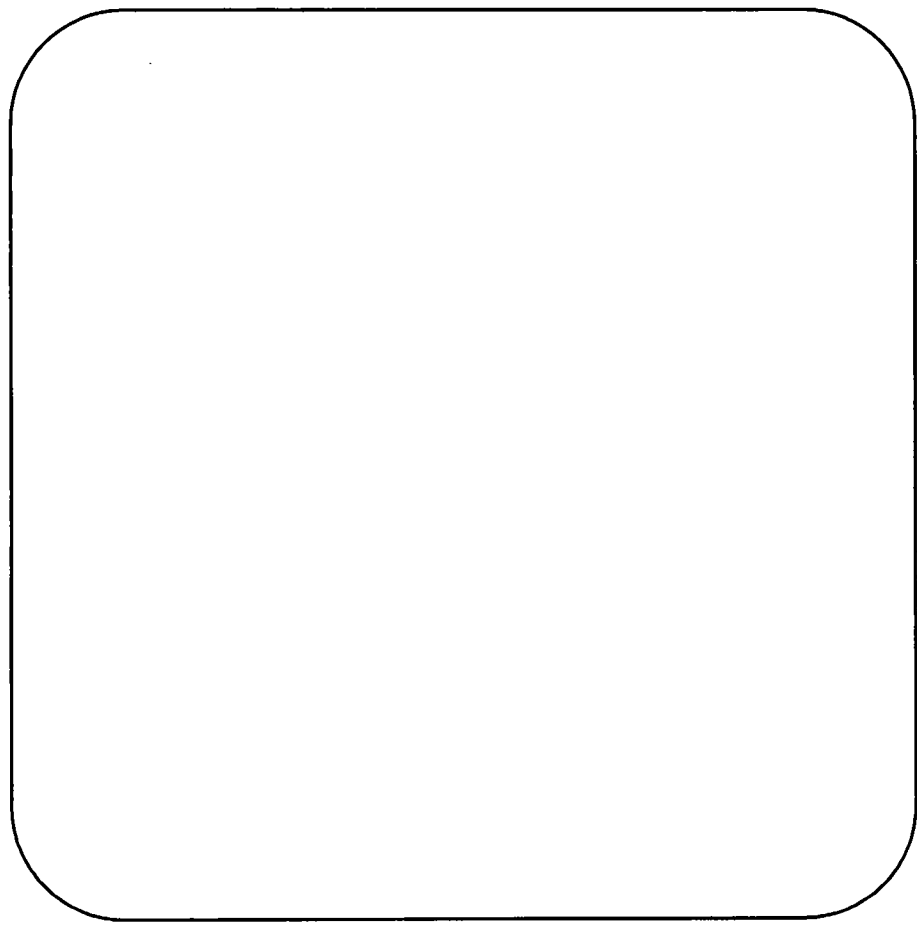
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04052216 00000000

Folios: 82

Fecha (AMD): 2004-06-04 09:40:35

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 43,983
FECHA : JUNIO 3 DE 2004

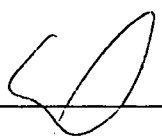
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21261189	02/03/2004	3,865,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

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

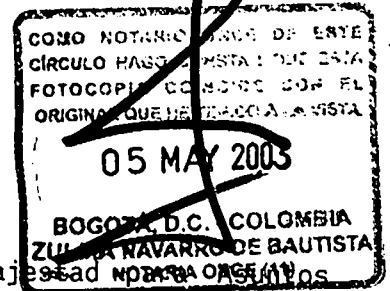
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

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 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

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



Archivo para
Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

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.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

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

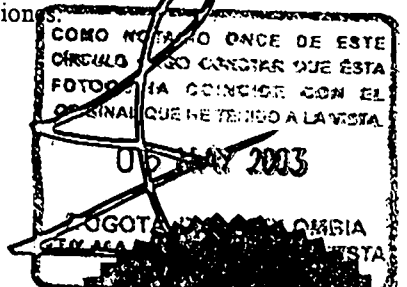
El suscrito,

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.

Poder



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

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

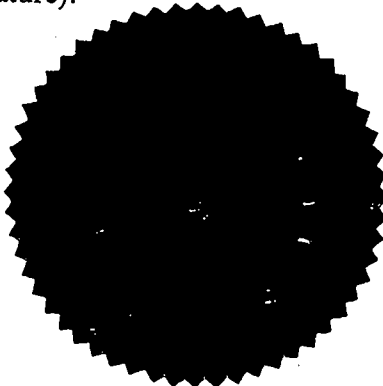
1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.
2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.
3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
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):

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

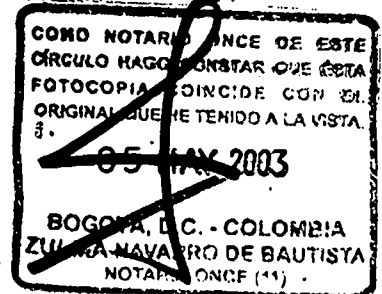


Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
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):



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**

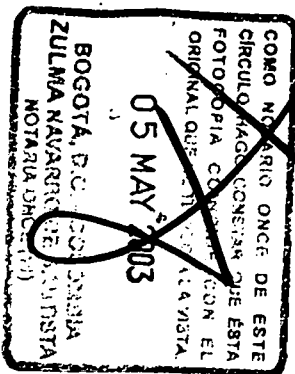
9. Stamp:
timbre:

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.



CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER PRODUCTS INC., sociedad constituida en virtud de 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 traspasamos a la citada PFIZER PRODUCTS INC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en SAL DE ACIDO CITRICO DE UN COMPUESTO TERAPEUTICO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER PRODUCTS INC., de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) George Joseph Quallich	22 Octubre 2002
Lugar, fecha y firma - George Joseph QUALLICH	Groton, Connecticut, USA
(Fdo) Lewin Theophilus Wint	10 Octubre 2002
Lugar, fecha y firma - Lewin Theophilus Wint	Mettler Toledo IL, USA

Certificado, verificado y autenticado
En la ciudad de Egham en Surrey

A los 4 días del mes de noviembre de 2002

(Fdo) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por K. Greenwood

3. Actuando en calidad de Notario Público

4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público

5. En Londres
6. Certificado
El 5 de Noviembre de 2002

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número G051234

9. Sello/Estampilla
10. Firma

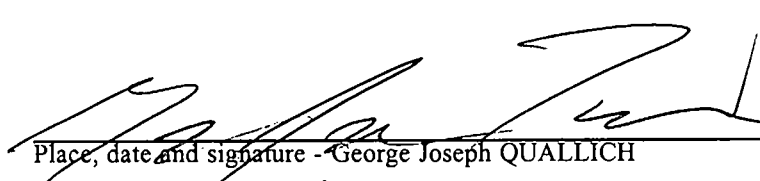
(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad

(Fdo) B. Clark
Por el secretario de Estado.

ASSIGNMENT

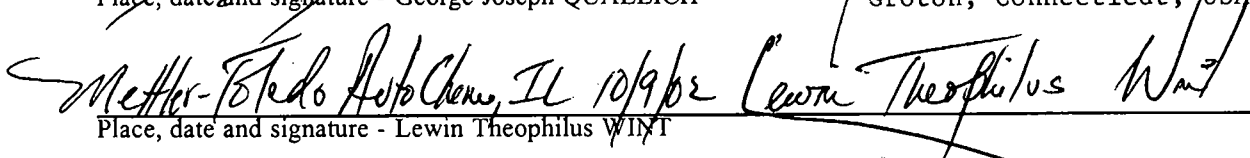
For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America**, I (we) do hereby sell and 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 **CITRIC ACID SALT OF A THERAPEUTIC COMPOUND 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

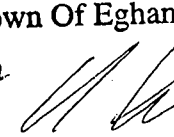

Place, date and signature - George Joseph QUALLICH

22 October 2002

Groton, Connecticut, USA

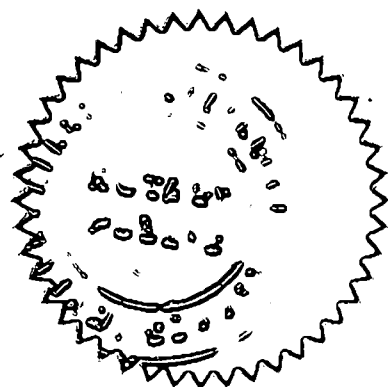

Place, date and signature - Lewin Theophilus WINT

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 

Day Of November 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL 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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **05 November 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

G051234

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **B. Clark**



1864

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



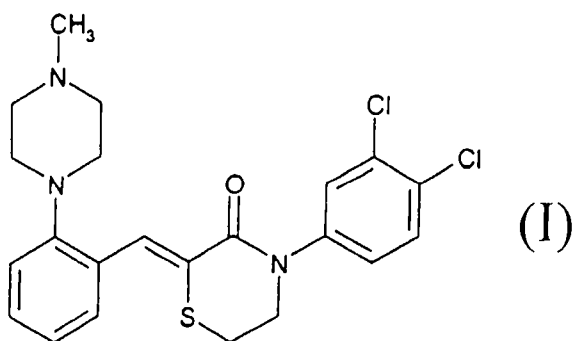
(43) International Publication Date
12 June 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/048141 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **C07D 279/12, A61K 31/54**
- (74) Agents: **LUMB, J., Trevor et al.**; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (21) International Application Number: **PCT/IB02/04972**
- (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.
- (22) International Filing Date:
25 November 2002 (25.11.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/338,343 7 December 2001 (07.12.2001) US
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, 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*): **QUALLICH, George, Joseph** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **WINT, Lewin, Theophilus** [US/US]; 1042 Isabella Street, Wilmette, IL 60091 (US).
- Published:**
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: CITRIC ACID SALT OF A THERAPEUTIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF



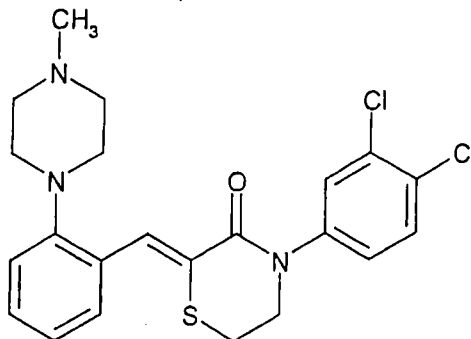
(57) Abstract: The present invention is directed to a polymorph of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one (I) and pharmaceutical compositions thereof.

WO 03/048141 A1

js

**CITRIC ACID SALT OF A THERAPEUTIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS THEREOF**

The present invention is directed to a polymorph of the citric acid salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one:



5

and pharmaceutical compositions thereof.

The compound, 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one, is an antagonist of the serotonin-1D (5-HT_{1D}) receptor and is useful in the treatment of a number of disorders, diseases and conditions of the central nervous system. This compound is particularly useful in the treatment of hypertension, all forms of depression, depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in infertile women, pediatric depression, major depressive disorder, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, post partum depression, dysthymia; mild, moderate, or severe depressions with or without atypical features, melancholic features, psychotic features, catatonic features; seasonal affective disorder, geriatric depression, chronic depression; adjustment disorder with depressed mood or with anxiety and depressed mood; mixed anxiety and depression; substance induced mood disorder; and mood disorder secondary to a general medical condition, bipolar disorder, bipolar disorder-depressed phase, generalized anxiety disorder, phobias, agoraphobia, social anxiety, social phobia, simple phobias, separation anxiety disorder, posttraumatic stress syndrome, avoidant personality disorder, premature ejaculation, eating disorders, binge eating disorder, anorexia nervosa, bulimia nervosa, obesity; chemical dependencies and addictions to alcohol, cocaine, heroin, phenobarbital, nicotine, marijuana and benzodiazepines; cluster headache, migraine, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, panic disorder with agoraphobia, memory disorders, dementia, amnesic disorders, and age-related cognitive decline (ARCD), Parkinson's diseases, dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias, endocrine disorders, hyperprolactinaemia, vasospasm, vasospasm in the cerebral vasculature, cerebellar ataxia; gastrointestinal tract disorders involving changes in motility and secretion; negative symptoms of schizophrenia, premenstrual

10
15
20
25
30

syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, male impotence, cancer, small cell lung carcinoma, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, autism, pervasive developmental disorder NOS, Asperger's disorder, selective mutism, chronic motor or vocal tic disorder, somatization disorder, insomnia, intermittent explosive disorder, pyromania, pathological gambling, impulse-control disorder, premenstrual dysphoric disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a mammal, particularly a human. The citrate salt of this invention may also be used in a pharmaceutical composition in combination with a serotonin reuptake inhibiting antidepressant (SRI), in order to treat a number of these conditions.

Compounds that are antagonists of the serotonin-1D receptor, including 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one, specifically including its hydrochloride salt, are referred to in WO 98/14433, published April 9, 1998 (corresponding to U.S. Ser. No. 09/254,999, filed September 8, 1997, 09/733346, filed December 8, 2000 and PCT/IB01/02139, filed November 12, 2001). 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 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is the differential scanning calorimetric (DSC) trace of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one.

Figure 2 is the observed powder X-ray diffraction pattern of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figure 3 is the calculated powder X-ray diffraction pattern of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one (y axis is linear counts per second; X in degrees 2 theta).

Figure 4 is the X-ray crystal structure of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one.

Figure 5 is the ^{13}C NMR spectrum of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one 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.

13

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one. The citrate salt of the invention is an anhydrous or nearly anhydrous polymorph.

- 5 This citrate salt of the invention is further 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)
13.0	6.8
17.4	5.1
18.0	4.9
18.9	4.7
20.0	4.4
21.2	4.2
22.2	4.0
24.0	3.7
27.1	3.3
32.4	2.8

- The citrate salt of the invention is characterized in that it generally forms flakes. Further, the citrate salt is also characterized in that it forms monoclinic crystals belonging to the Pc space group. The citrate salt is further characterized in having an onset of melting transition/decomposition point at about 198-199 °C as measured by differential scanning calorimetry (DSC). Further, the citrate salt of the invention is also characterized in having an aqueous solubility of 1.3 mg/ml and a native pH of 3.37 in aqueous solution. In addition, the citrate salt has a hygroscopicity of approximately 1.27 % at 90% relative humidity.

- 15 The citrate salt of the invention is also characterized in that when examined by solid state ^{13}C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques it exhibits the following principal resonance peaks downfield from 100 parts per million (± 0.1 ppm; relative to an adamantane standard at 29.5 ppm): δ 179.3, 177.0, 171.6, 164.0, 151.0 and 144.1.

- Another embodiment of the invention relates to a pharmaceutical composition comprising the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, particularly, one for use in the treatment of hypertension, all forms of depression, depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in infertile women, pediatric depression, major depressive disorder, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, post partum depression, dysthymia; mild, moderate, or severe depressions with or without atypical

JP

-4-

features, melancholic features, psychotic features, catatonic features; seasonal affective disorder, geriatric depression, chronic depression; adjustment disorder with depressed mood or with anxiety and depressed mood; mixed anxiety and depression; substance induced mood disorder; and mood disorder secondary to a general medical condition, bipolar disorder, 5 bipolar disorder-depressed phase, generalized anxiety disorder, phobias, agoraphobia, social anxiety, social phobia, simple phobias, separation anxiety disorder, posttraumatic stress syndrome, avoidant personality disorder, premature ejaculation, eating disorders, binge eating disorder, anorexia nervosa, bulimia nervosa, obesity; chemical dependencies and addictions to alcohol, cocaine, heroin, phenobarbital, nicotine, marijuana and benzodiazepines; cluster 10 headache, migraine, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, panic disorder with agoraphobia, memory disorders, dementia, amnestic disorders, and age-related cognitive decline (ARCD), Parkinson's diseases, dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias, endocrine disorders, hyperprolactinaemia, vasospasm, vasospasm in the cerebral vasculature, cerebellar ataxia; 15 gastrointestinal tract disorders involving changes in motility and secretion; negative symptoms of schizophrenia, premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, male impotence, cancer, small cell lung carcinoma, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, autism, pervasive developmental disorder NOS, Asperger's disorder, selective mutism, 20 chronic motor or vocal tic disorder, somatization disorder, insomnia, intermittent explosive disorder, pyromania, pathological gambling, impulse-control disorder, premenstrual dysphoric disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a mammal, preferably a human.

The present invention further relates to a the method of treating hypertension, all forms of depression, depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, 25 postmyocardial infarction depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in infertile women, pediatric depression, major depressive disorder, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, post partum depression, dysthymia; mild, moderate, or severe depressions with or without atypical features, melancholic features, psychotic features, catatonic features; seasonal affective disorder, geriatric depression, 30 chronic depression; adjustment disorder with depressed mood or with anxiety and depressed mood; mixed anxiety and depression; substance induced mood disorder; and mood disorder secondary to a general medical condition, bipolar disorder, bipolar disorder-depressed phase, generalized anxiety disorder, phobias, agoraphobia, social anxiety, social phobia, simple phobias, separation anxiety disorder, posttraumatic stress syndrome, avoidant personality 35 disorder, premature ejaculation, eating disorders, binge eating disorder, anorexia nervosa, bulimia nervosa, obesity; chemical dependencies and addictions to alcohol, cocaine, heroin, phenobarbital, nicotine, marijuana and benzodiazepines; cluster headache, migraine, pain,

JS

Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, panic disorder with agoraphobia, memory disorders, dementia, amnesic disorders, and age-related cognitive decline (ARCD), Parkinson's diseases, dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias, endocrine disorders, hyperprolactinaemia, vasospasm, vasospasm in the cerebral vasculature, cerebellar ataxia; gastrointestinal tract disorders involving changes in motility and secretion; negative symptoms of schizophrenia, premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, male impotence, cancer, small cell lung carcinoma, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, autism, pervasive developmental disorder NOS, Asperger's disorder, selective mutism, chronic motor or vocal tic disorder, somatization disorder, insomnia, intermittent explosive disorder, pyromania, pathological gambling, impulse-control disorder, premenstrual dysphoric disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a mammal, preferably a human, comprising the administration of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one to the subject in need thereof.

The invention also relates to a process for the preparation of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one comprising the steps of

- (i) contacting 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one dissolved in a suitable solvent with citric acid; and
- (ii) collecting the crystals formed.

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. More preferably, the suitable solvent is 2-propanol. Preferably, the process of the invention is wherein the contacting of step (i) is carried out by contacting 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one in solution phase with a solution of citric acid. More preferably, contacting of step (i) is carried out by adding solid citric acid to the solution of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one.

Preferably, the contacting step is carried out over a period of between 1 and 24 hours, more preferably between 10 and 20 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. Preferably, the reaction mixture is allowed to cool to ambient temperature once the addition of citric acid is complete and permitted to stir for the remainder of the reaction period.

86

-6-

The present invention also relates to the citric acid salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one, prepared in accordance with the process of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 The compound, 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one is an antagonist of the serotonin-1D receptor (5-HT_{1D} receptor) and useful in the treatment of a number of CNS diseases, disorders and conditions. The free base of the compound and its hydrochloride salt may be prepared in accordance with the methods set forth in International Patent Publication No. WO 98/14433, published April 9,
10 1998 herein incorporated by reference in its entirety.

 The citrate salt may be prepared under a variety of different conditions. However, in accordance with the present invention, the free base of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one is preferably dissolved in a suitable solvent until completely dissolved, whereupon citric acid is added to the solution thereby
15 prepared to create the citrate addition salt of the invention. Preferably, 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; more preferably, a (C₁-C₆)alkyl alcohol; most preferably 2-propanol. Preferably, the process of the invention is wherein the contacting of step (i) is carried out by contacting
20 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one in solution phase with either a solution of citric acid or the solid form of citric acid.

 Preferably, the contacting step is carried out over a period of between 1 and 24 hours, more preferably between 10 and 20 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
25 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. Preferably, the reaction mixture is allowed to cool to ambient temperature once the addition of citric acid is complete and permitted to stir for the remainder of the reaction period.

 The citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one 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.

 Although in general the known acid addition salts of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one are all crystalline, the majority of those
35 salts are so hygroscopic as to render them poor candidates for pharmaceutical formulation use. The citrate salt of the present invention exhibits a hygroscopicity of approximately 1.27 % wt/wt on exposure to 90% relative humidity in a moisture chamber. The aqueous solubility of

17

-7-

the citrate salt is 1.3 mg/ml having a pH of 3.37. Further, the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one exhibits excellent solid state stability both in light and elevated temperatures as well as high humidity challenges.

5 Differential Scanning Calorimetry

The solid state thermal behavior of the citrate salt of the invention was investigated by differential scanning calorimetry (DSC). The trace for the salt is shown in Figure 1. The DSC thermograms were obtained on a Mettler Toledo DSC 821^e (STAR^e System). Generally, samples between 1 and 10 mg were prepared in crimped aluminum pans with a small
10 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 1, the citrate salt exhibits onset of melt transition at about 198-199 °C. 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
15 on rate of heating, crystal shape and purity, and other measurement parameters.

Powder X-ray Diffraction Patterns

The power x-ray diffraction patterns for the citrate salt of the invention was 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
20 collected from 3.0 to 40.0 degrees in two theta (2θ) using a step size of 0.04 degrees and a step time of 1.0 seconds.

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

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

18

Table I. Powder X-ray Diffraction Pattern for Citrate Salt with Intensities and Peak Locations of Diffraction Lines.

Angle 2 θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2 θ	d-value (Å)	I (rel.)	Angle 2 θ	d-value (Å)	I (rel.)
8.2	10.7	3.7	23.1	3.9	13.6	32.4	2.8	18.6
11.5	7.7	4.9	24.0	3.7	33.5	32.8	2.7	7.4
13.0	6.8	14.5	24.7	3.6	5.3	33.6	2.7	3.3
13.7	6.5	5.6	25.1	3.5	9.9	34.5	2.6	6.3
14.9	5.9	9.8	26.2	3.4	6.9	34.9	2.6	4.7
16.3	5.4	7.0	26.6	3.4	11.2	35.8	2.5	4.1
16.6	5.3	13.1	27.1	3.3	20.4	36.3	2.5	7.5
17.4	5.1	100.0	27.7	3.2	6.2	36.8	2.4	4.3
18.0	4.9	40.2	28.3	3.2	6.3	37.3	2.4	5.7
18.9	4.7	17.3	29.6	3.0	10.7	38.3	2.4	6.3
20.0	4.4	71.6	30.4	2.9	8.3	38.9	2.3	4.3
21.2	4.2	23.4	31.0	2.9	3.4			
22.2	4.0	20.0	31.6	2.8	2.8			

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

5

Table II. Powder X-ray Diffraction Intensities and Peak Locations Representative of the Citrate Salt.

Angle 2 θ	d-value (Å)	I (rel.)
13.0	6.8	14.5
17.4	5.1	100.0
18.0	4.9	40.2
18.9	4.7	17.3
20.0	4.4	71.6
21.2	4.2	23.4
22.2	4.0	20.0
24.0	3.7	33.5
27.1	3.3	20.4
32.4	2.8	18.6

Single Crystal X-ray Analysis

A single crystal for the citrate salt of the invention was obtained and investigated by x-ray diffraction. A representative crystal was surveyed and a 1Å data set (maximum $\sin \Theta/\lambda = 0.5$) was collected on a Siemens R4RA/v diffractometer. Atomic scattering factors were taken from the International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. IV, pp. 55, 99, 149 (Birmingham: Kynoch Press, 1974). From the data gathered on the single crystal, a powder X-ray diffraction pattern 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 III.

A trial structure was obtained by direct methods and was then refined routinely. Hydrogen positions were calculated wherever possible. The methyl hydrogens and 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 4.72%. 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 4.

Table IV sets forth the atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for the salt. Table V lists the observed bond lengths [Å] and angles [°] for the citrate salt. In Table VI, the anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for the citrate salt 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 VII, below, hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for the salt are listed.

20

Table III. Crystal Structure Data And Measurement Parameters For The Citrate

Salt

Parameter	For Citrate Salt	
Empirical formula	$C_{22}H_{24}N_3OSCl_2^+C_6H_7O_7^-$	
Formula weight	640.52	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	Pc	
Unit cell dimensions	$a = 6.5940(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15.257(2)$ Å	$\beta = 101.440(10)^\circ$
	$c = 15.099(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$1488.9(4)$ Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.429 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.081 mm ⁻¹	
F(000)	668	
Crystal size	$0.24 \times 0.04 \times 0.04$ mm ³	
Reflections collected	1707	
Independent reflections	1707 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to $\theta = 49.98^\circ$	100.0 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	1707 / 0 / 391	
Goodness-of-fit on F^2	1.065	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0472,	
	wR2 = 0.1028	
Absolute structure parameter	-0.01(3)	
Extinction coefficient	0.0038(6)	
Largest diff. peak and hole	0.223 and -0.268 e.Å ⁻³	

28

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

	x	y	x	$U(\text{eq})$
S(1X)	1600	3502(2)	8401	53(1)
Cl(1X)	7950(8)	4063(2)	13244(3)	83(1)
Cl(2X)	11404(8)	2613(2)	13403(3)	73(1)
N(1)	8720(15)	1936(5)	6037(6)	42(2)
C(2)	9164(19)	2836(7)	5723(7)	50(3)
C(3)	7216(19)	3358(7)	5475(7)	48(3)
N(4)	6189(14)	3417(5)	6246(5)	37(2)
C(5)	5665(19)	2527(6)	6513(7)	44(3)
C(6)	7568(18)	1994(7)	6786(6)	41(3)
C(7)	4480(17)	4015(6)	6160(6)	34(3)
C(8)	3464(19)	4335(7)	5318(7)	45(3)
C(9)	1780(20)	4884(8)	5270(8)	57(4)
C(10)	1145(19)	5140(7)	6041(9)	55(3)
C(11)	2141(19)	4849(7)	6862(7)	47(3)
C(12)	3874(17)	4282(6)	6954(6)	36(3)
C(13)	5020(16)	4044(6)	7850(6)	35(3)
C(14)	4255(15)	3731(6)	8528(6)	32(3)
C(15)	5686(18)	3625(7)	9400(7)	41(3)
N(16)	5221(14)	3032(5)	10007(5)	38(2)
C(17)	3520(20)	2409(8)	9721(10)	77(4)
C(18)	1591(19)	2834(8)	9378(8)	58(3)
C(19)	6643(17)	2904(7)	10837(6)	33(3)
C(20)	8123(17)	2257(7)	10928(7)	40(3)
C(21)	9521(19)	2151(7)	11710(7)	51(3)
C(22)	9542(18)	2713(7)	12428(7)	45(3)
C(23)	8029(19)	3353(7)	12367(6)	43(3)
C(24)	6611(19)	3453(7)	11563(7)	45(3)
O(25)	7262(14)	4069(6)	9602(5)	70(3)
C(26)	10622(18)	1388(7)	6296(8)	57(3)
C(1X)	10057(19)	-243(7)	3822(8)	53(3)
O(2X)	11060(17)	-820(6)	3541(6)	100(4)
O(3X)	10378(16)	-38(6)	4658(6)	84(3)
C(4X)	8610(18)	320(6)	3209(6)	40(3)

-12-

	x	y	x	U(eq)
C(5X)	6358(19)	214(6)	3317(7)	35(3)
O(6X)	5754(14)	-675(5)	3152(5)	52(2)
C(7X)	6105(16)	491(8)	4257(6)	39(3)
O(8X)	5421(15)	-95(6)	4709(5)	75(3)
O(9X)	6600(14)	1254(5)	4507(5)	55(2)
C(10X)	4897(18)	794(7)	2640(6)	46(3)
C(11X)	4463(19)	533(6)	1651(6)	32(2)
O(12X)	2826(13)	708(5)	1170(5)	50(2)
O(13X)	5938(13)	140(6)	1372(5)	64(3)

Table V. Observed Bond Lengths [Å] And Angles [°] For Citrate Salt.

S(1X)-C(14)	1.758(10)	C(15)-N(16)	1.365(12)
S(1X)-C(18)	1.794(11)	N(16)-C(19)	1.422(12)
Cl(1X)-C(23)	1.719(10)	N(16)-C(17)	1.470(13)
Cl(2X)-C(22)	1.727(10)	C(17)-C(18)	1.429(17)
N(1)-C(6)	1.486(12)	C(19)-C(20)	1.375(13)
N(1)-C(2)	1.500(12)	C(19)-C(24)	1.385(14)
N(1)-C(26)	1.493(13)	C(20)-C(21)	1.356(14)
C(2)-C(3)	1.495(16)	C(21)-C(22)	1.380(14)
C(3)-N(4)	1.461(12)	C(22)-C(23)	1.386(14)
N(4)-C(7)	1.435(13)	C(23)-C(24)	1.386(14)
N(4)-C(5)	1.478(12)	C(1X)-O(2X)	1.227(13)
C(5)-C(6)	1.483(14)	C(1X)-O(3X)	1.278(13)
C(7)-C(8)	1.402(13)	C(1X)-C(4X)	1.468(14)
C(7)-C(12)	1.398(13)	C(4X)-C(5X)	1.534(15)
C(8)-C(9)	1.384(16)	C(5X)-O(6X)	1.423(11)
C(9)-C(10)	1.369(15)	C(5X)-C(7X)	1.522(14)
C(10)-C(11)	1.357(14)	C(5X)-C(10X)	1.537(14)
C(11)-C(12)	1.418(15)	C(7X)-O(9X)	1.247(12)
C(12)-C(13)	1.458(13)	C(7X)-O(8X)	1.261(12)
C(13)-C(14)	1.317(12)	C(10X)-C(11X)	1.517(13)
C(14)-C(15)	1.470(14)	C(11X)-O(12X)	1.205(11)
C(15)-O(25)	1.227(12)	C(11X)-O(13X)	1.283(11)
C(14)-S(1X)-C(18)	100.9(5)	C(18)-C(17)-N(16)	112.7(10)
C(6)-N(1)-C(2)	110.3(8)	C(17)-C(18)-S(1X)	114.1(9)
C(6)-N(1)-C(26)	111.3(8)	C(20)-C(19)-C(24)	118.5(9)
C(2)-N(1)-C(26)	112.9(9)	C(20)-C(19)-N(16)	121.2(9)
N(1)-C(2)-C(3)	110.8(9)	C(24)-C(19)-N(16)	120.3(9)
N(4)-C(3)-C(2)	110.2(8)	C(21)-C(20)-C(19)	121.3(10)
C(7)-N(4)-C(3)	116.6(8)	C(20)-C(21)-C(22)	120.6(10)
C(7)-N(4)-C(5)	112.8(8)	C(21)-C(22)-C(23)	119.4(10)
C(3)-N(4)-C(5)	109.3(8)	C(21)-C(22)-Cl(2X)	120.6(9)
N(4)-C(5)-C(6)	110.4(9)	C(23)-C(22)-Cl(2X)	119.9(8)
C(5)-C(6)-N(1)	110.7(8)	C(24)-C(23)-C(22)	119.2(9)
C(8)-C(7)-C(12)	120.7(10)	C(24)-C(23)-Cl(1X)	119.1(9)

C(8)-C(7)-N(4)	121.9(9)	C(22)-C(23)-Cl(1X)	121.6(8)
C(12)-C(7)-N(4)	117.4(8)	C(23)-C(24)-C(19)	120.9(10)
C(9)-C(8)-C(7)	119.6(10)	O(2X)-C(1X)-O(3X)	121.5(11)
C(10)-C(9)-C(8)	120.3(10)	O(2X)-C(1X)-C(4X)	122.0(11)
C(11)-C(10)-C(9)	120.6(11)	O(3X)-C(1X)-C(4X)	116.1(10)
C(10)-C(11)-C(12)	121.6(11)	C(1X)-C(4X)-C(5X)	113.2(9)
C(7)-C(12)-C(11)	117.1(9)	O(6X)-C(5X)-C(7X)	110.4(9)
C(7)-C(12)-C(13)	122.6(10)	O(6X)-C(5X)-C(4X)	109.0(8)
C(11)-C(12)-C(13)	120.2(9)	C(7X)-C(5X)-C(4X)	110.9(8)
C(14)-C(13)-C(12)	127.1(9)	O(6X)-C(5X)-C(10X)	108.4(8)
C(13)-C(14)-C(15)	117.4(9)	C(7X)-C(5X)-C(10X)	106.9(8)
C(13)-C(14)-S(1X)	120.9(7)	C(4X)-C(5X)-C(10X)	111.1(8)
C(15)-C(14)-S(1X)	121.6(8)	O(9X)-C(7X)-O(8X)	126.8(9)
O(25)-C(15)-N(16)	119.5(9)	O(9X)-C(7X)-C(5X)	118.0(10)
O(25)-C(15)-C(14)	121.5(10)	O(8X)-C(7X)-C(5X)	115.2(10)
N(16)-C(15)-C(14)	119.0(10)	C(11X)-C(10X)-C(5X)	118.4(8)
C(15)-N(16)-C(19)	119.1(9)	O(12X)-C(11X)-O(13X)	123.6(9)
C(15)-N(16)-C(17)	119.5(9)	O(12X)-C(11X)-C(10X)	120.4(9)
C(19)-N(16)-C(17)	120.1(9)	O(13X)-C(11X)-C(10X)	116.0(9)

Table VI. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Citrate Salt. 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}
S(1X)	40(2)	76(2)	39(2)	6(2)	2(1)	-14(2)
Cl(1X)	128(3)	69(2)	46(2)	-17(2)	1(2)	24(2)
Cl(2X)	81(2)	82(2)	47(2)	7(2)	-13(2)	13(2)
N(1)	53(6)	44(6)	30(5)	-11(4)	10(5)	-16(5)
C(2)	53(8)	57(8)	46(7)	-9(6)	28(6)	-22(7)
C(3)	56(8)	56(7)	35(6)	1(5)	16(6)	-14(6)
N(4)	45(6)	45(6)	23(5)	-1(4)	12(4)	-2(5)
C(5)	61(8)	39(6)	36(6)	15(5)	24(6)	-7(6)
C(6)	63(8)	41(6)	22(6)	2(5)	17(6)	-2(6)
C(7)	43(7)	37(6)	21(6)	3(5)	4(5)	-23(6)
C(8)	51(8)	49(7)	33(7)	6(5)	6(6)	-15(7)
C(9)	64(10)	52(7)	45(8)	22(6)	-15(7)	-17(8)
C(10)	49(9)	43(7)	66(9)	11(7)	-5(7)	-1(6)
C(11)	55(8)	46(7)	36(7)	10(5)	-1(6)	4(6)
C(12)	47(7)	27(6)	33(7)	6(5)	5(5)	-9(6)
C(13)	38(7)	43(6)	24(6)	0(5)	6(5)	-4(5)
C(14)	35(6)	39(6)	19(5)	-6(5)	2(5)	-12(5)
C(15)	35(7)	51(7)	38(7)	-5(6)	5(6)	-8(6)
N(16)	53(6)	28(5)	30(5)	6(4)	-1(5)	-8(5)
C(17)	77(10)	58(8)	78(9)	22(7)	-26(8)	-39(8)
C(18)	46(8)	56(8)	71(8)	18(7)	7(7)	-22(7)
C(19)	39(7)	35(6)	22(6)	5(5)	-2(5)	-1(6)
C(20)	51(8)	41(7)	29(6)	-1(5)	9(6)	7(6)
C(21)	61(8)	50(7)	45(7)	10(6)	22(7)	19(6)
C(22)	49(8)	45(7)	39(7)	18(6)	3(6)	19(6)
C(23)	70(8)	47(7)	14(6)	-2(5)	12(6)	1(7)
C(24)	60(9)	35(7)	41(7)	-2(6)	13(7)	1(6)
O(25)	60(6)	104(7)	39(4)	29(4)	-6(4)	-35(6)
C(26)	57(9)	55(7)	60(8)	-12(6)	14(7)	2(7)
C(1X)	54(8)	41(7)	61(9)	-9(6)	2(7)	4(7)
O(2X)	106(9)	93(7)	87(7)	-21(6)	-13(6)	43(7)
O(3X)	99(8)	107(7)	33(5)	-7(5)	-21(5)	52(6)
C(4X)	53(8)	30(6)	34(6)	-1(5)	4(6)	14(6)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(5X)	49(8)	31(6)	24(5)	1(5)	7(5)	3(6)
O(6X)	71(6)	43(5)	40(5)	-4(3)	8(4)	-5(4)
C(7X)	38(7)	62(8)	15(6)	-7(6)	-2(5)	9(6)
O(8X)	106(8)	108(7)	18(4)	-7(4)	29(5)	-51(6)
O(9X)	75(6)	51(5)	34(4)	-18(4)	0(4)	10(5)
C(10X)	54(8)	60(7)	23(6)	-4(5)	9(5)	18(6)
C(11X)	40(7)	33(6)	27(6)	10(5)	13(6)	6(6)
O(12X)	43(5)	75(5)	28(4)	-12(4)	-7(4)	15(4)
O(13X)	68(6)	104(7)	19(4)	9(4)	5(4)	44(5)

Table VII. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for the Citrate Salt.

	x	y	z	U(eq)
H(1X)	7880(190)	1710(70)	5570(80)	80
H(2A)	9814	2789	5202	80
H(2B)	10118	3134	6199	80
H(3A)	7538	3942	5290	80
H(3B)	6298	3082	4971	80
H(5A)	4753	2246	6011	80
H(5B)	4944	2564	7013	80
H(6A)	7199	1410	6952	80
H(6B)	8445	2258	7310	80
H(8)	3923	4179	4796	80
H(9)	1065	5080	4711	80
H(10)	23	5518	6002	80
H(11)	1675	5026	7377	80
H(13)	6447	4120	7953	80
H(17A)	3859	2028	9257	80
H(17B)	3373	2045	10232	80
H(18A)	1235	3198	9851	80
H(18B)	524	2391	9226	80
H(20)	8167	1886	10444	80
H(21)	10473	1695	11764	80
H(24)	5623	3895	11512	80
H(26A)	11422	1595	6859	80
H(26B)	11432	1429	5835	80
H(26C)	10234	789	6361	80
H(3XX)	11700(300)	-220(100)	5150(100)	140(60)
H(4XA)	8699	184	2591	80
H(4XB)	9020	927	3321	80
H(6XX)	6600(200)	-1000(80)	3490(80)	80
H(10A)	3582	822	2834	80
H(10B)	5465	1382	2683	80
H(13X)	5480(180)	190(70)	610(80)	80

28

-18-

The powder X-ray diffraction pattern was calculated from the single crystal data gathered for the citrate salt via the use of the XFOG and XPOW computer programs provided as part of the SHELXTL™ computer library. The calculated powder pattern is shown in Figure 3.

5 Solid State NMR

The citrate salt was characterized by solid state NMR techniques. 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 sample was spun at 15.0 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 (δ 29.5 ppm) with the most upfield methyl signal set to 29.5 ppm.

10 The resulting ¹³C NMR CPMAS spectrum for the citrate salt is shown in Figure 5. The samples of the citrate salt behaved reasonably well from the point of view of solid state spectra quality. The resolution was good and the sensitivity was acceptable.

The major resonance peaks for the solid state carbon spectrum of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one downfield from 100 ppm are listed in Table VIII.

20 **Table VIII. The Major Solid State ¹³C-NMR Resonance Peaks
For Citrate Salt (adamantane standard 29.5 ppm).**

¹³ C (ppm)
179.3
177.0
171.6
164.0
151.0
144.1

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.

25 Variations may nevertheless occur depending upon the weight and condition of the persons

30

being treated and their individual responses to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval during which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active 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 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.

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

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

30

-20-

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 pharmaceutical practice.

Example

- 5 The following example illustrate the method and compound of the present invention. It will be understood, however, that the invention is not limited to this specific Example.

Citrate Salt of 4-(3,4-Dichlorophenyl)-2-

[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one

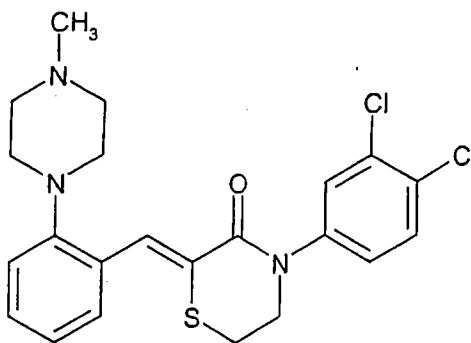
- 10 In a 1-liter round-bottomed flask equipped with an overhead mechanical stirrer, the free base of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one (30.14 g; 0.067 mol; prepared in accordance with the procedures set forth in International Patent Publication No. WO 98/14433) was dissolved in 525 ml 2-propanol. The solution was stirred and heated to 50°C. Citric acid (16.2 g; 0.084 mol) was added in portions to the resulting clear solution and the reaction mixture was allowed to cool and was granulated at room
- 15 temperature for 18 hours. A sample of the precipitated solid was examined by DSC to ascertain whether any unreacted free base were present prior to collection of the white crystalline solid product. After filtration, the solid product was washed with 2-propanol (100 ml) and dried at 45 °C under vacuum with a nitrogen purge. The title citrate salt was yielded in 94% yield (40.6 g; 0.063 mol).

38

CLAIMS

1. The citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one.

2. The citrate salt of a compound of formula :



5

3. A compound according to claim 1 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 17.4.

10 4. A compound according to claim 1 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 20.0.

5. A compound according to claim 1 having an x-ray diffraction pattern characterized substantially by x-ray diffraction pattern peaks as measured with copper radiation of a 2θ of about 17.4 and 20.0.

15 6. A compound according to claim 1 having an x-ray diffraction pattern characterized substantially by the following principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2θ and d-spacings as measured with copper radiation:

Angle 2θ (± 0.2)	d-value ($\text{\AA}$) (± 0.2)
13.0	6.8
17.4	5.1
18.0	4.9
18.9	4.7
20.0	4.4
21.2	4.2
22.2	4.0
24.0	3.7
27.1	3.3
32.4	2.8

7. A compound according to claim 1 characterized by an onset of melting/decomposition transition at 198-199 °C.

32

8. A compound according to claim 1 characterized in that when examined by solid state ^{13}C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques it exhibits the following principal resonance peak: δ 179.3.

5 9. A compound according to claim 1 characterized in that when examined by solid state ^{13}C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques it exhibits the following principal resonance peak: δ 177.0.

10 10. A compound according to claim 1 characterized in that when examined by solid state ^{13}C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques it exhibits the following principal resonance peak: δ 171.6.

11. A compound according to claim 1 characterized in that when examined by solid state ^{13}C NMR cross-polarization magic angle spinning techniques it exhibits the following principal resonance peaks: δ 179.3, 177.0, 171.6, 164.0, 151.0 and 144.1.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

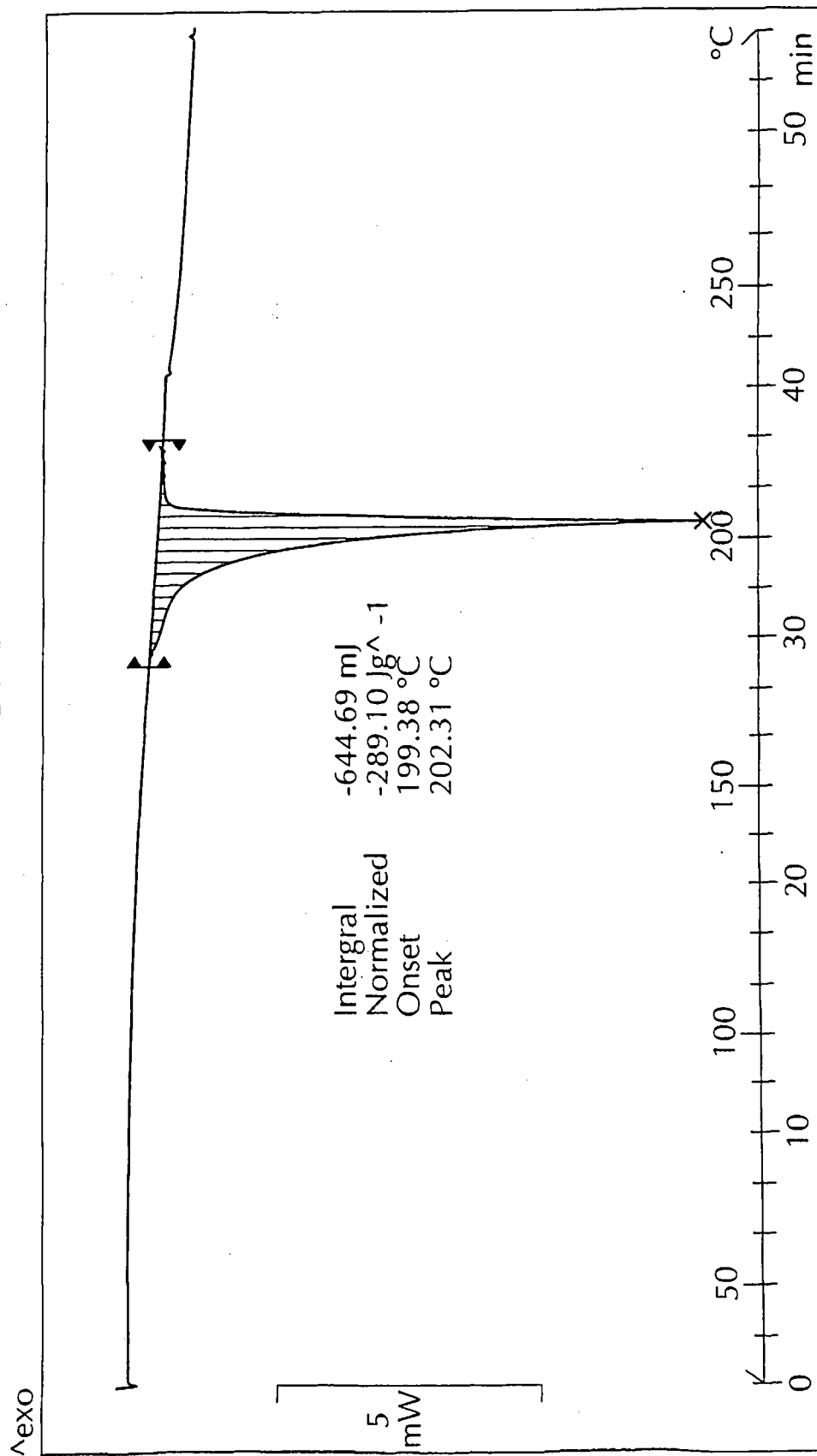
13. A method of treating hypertension, all forms of depression, depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in infertile women, pediatric depression, major depressive disorder, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, post partum depression, dysthymia; mild, moderate, or severe
20 depressions with or without atypical features, melancholic features, psychotic features, catatonic features; seasonal affective disorder, geriatric depression, chronic depression; adjustment disorder with depressed mood or with anxiety and depressed mood; mixed anxiety and depression; substance induced mood disorder; and mood disorder secondary to a general medical condition, bipolar disorder, bipolar disorder-depressed phase, generalized
25 anxiety disorder, phobias, agoraphobia, social anxiety, social phobia, simple phobias, separation anxiety disorder, posttraumatic stress syndrome, avoidant personality disorder, premature ejaculation, eating disorders, binge eating disorder, anorexia nervosa, bulimia nervosa, obesity; chemical dependencies and addictions to alcohol, cocaine, heroin, phenobarbital, nicotine, marijuana and benzodiazepines; cluster headache, migraine, pain,
30 Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, panic disorder with agoraphobia, memory disorders, dementia, amnesic disorders, and age-related cognitive decline (ARCD), Parkinson's diseases, dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias, endocrine disorders, hyperprolactinaemia, vasospasm, vasospasm in the cerebral vasculature, cerebellar ataxia; gastrointestinal tract disorders
35 involving changes in motility and secretion; negative symptoms of schizophrenia, premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, male impotence, cancer, small cell lung carcinoma, chronic paroxysmal

- hemicrania, headache associated with vascular disorders, autism, pervasive developmental disorder NOS, Asperger's disorder, selective mutism, chronic motor or vocal tic disorder, somatization disorder, insomnia, intermittent explosive disorder, pyromania, pathological gambling, impulse-control disorder, premenstrual dysphoric disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a mammal comprising administering to the subject in
- 5 need of treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

3A

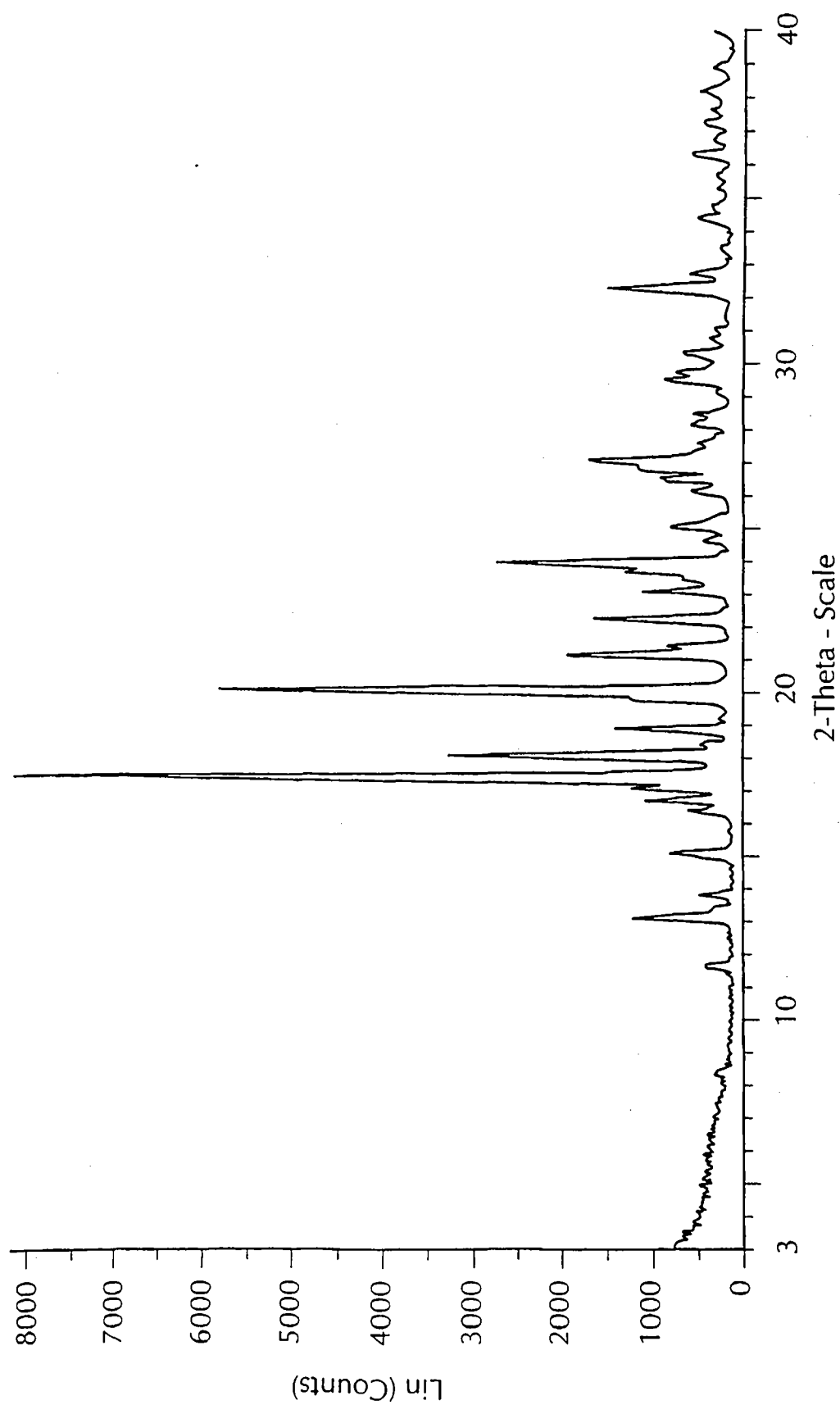
1/5

FIG. 1



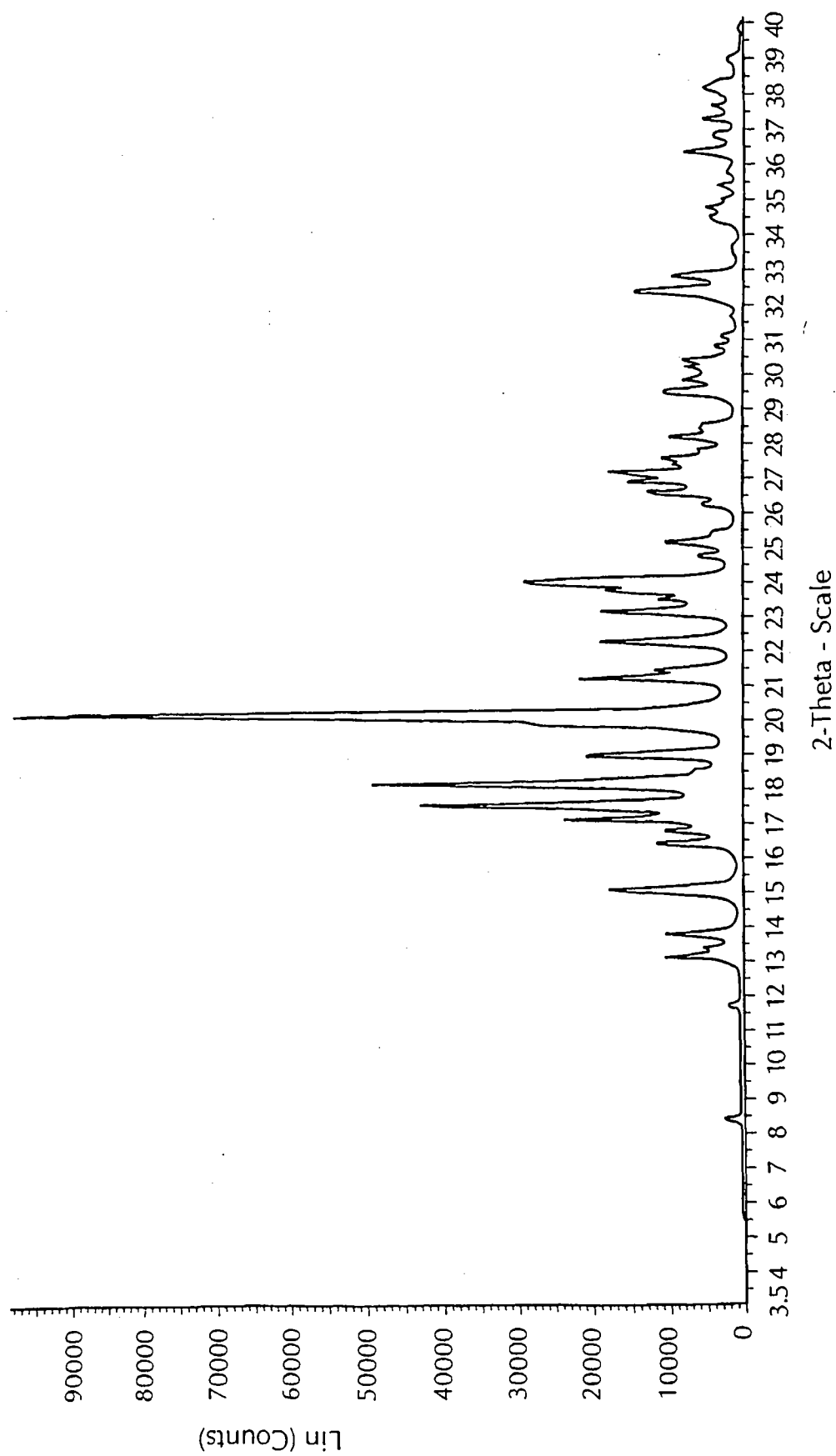
2/5

FIG. 2



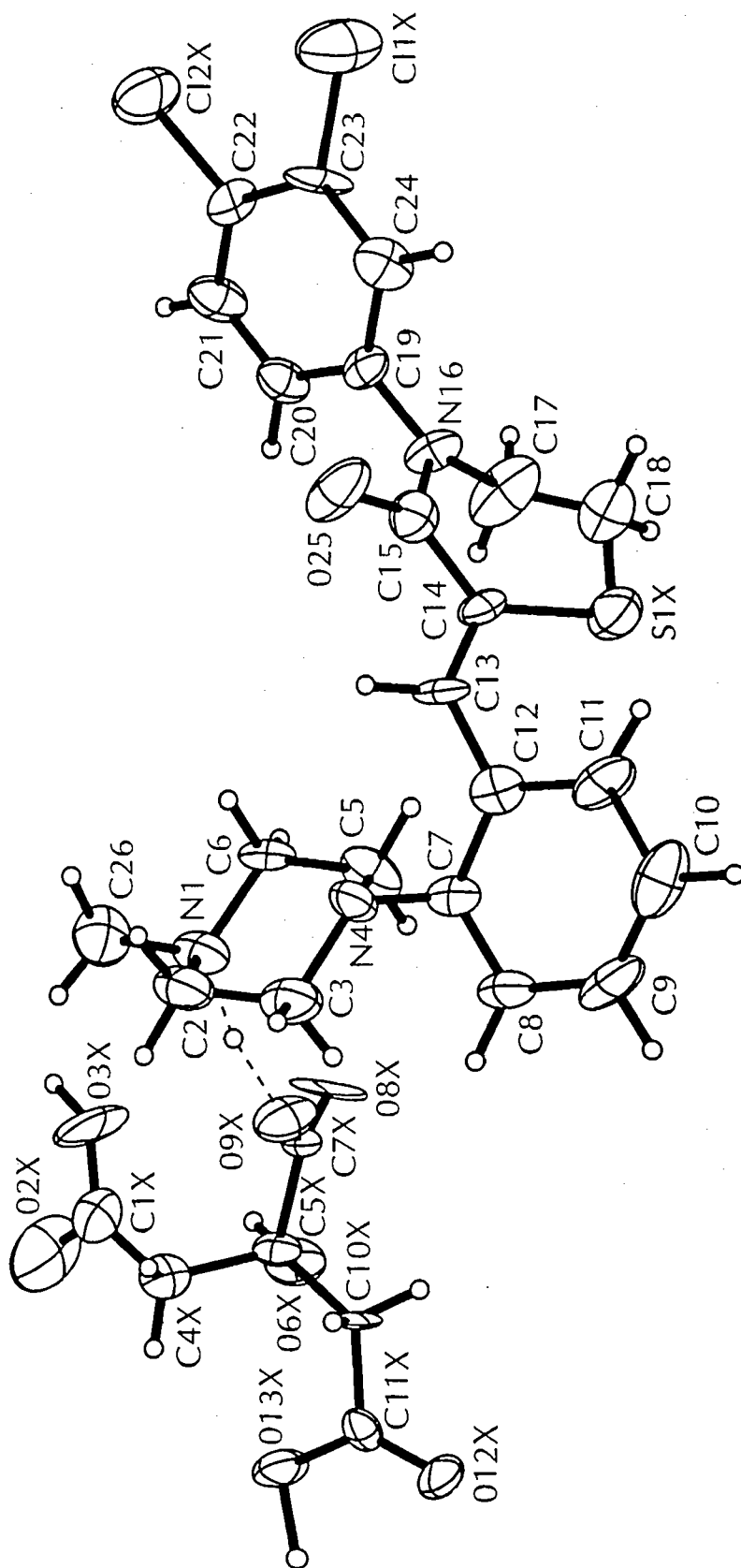
3/5

FIG. 3



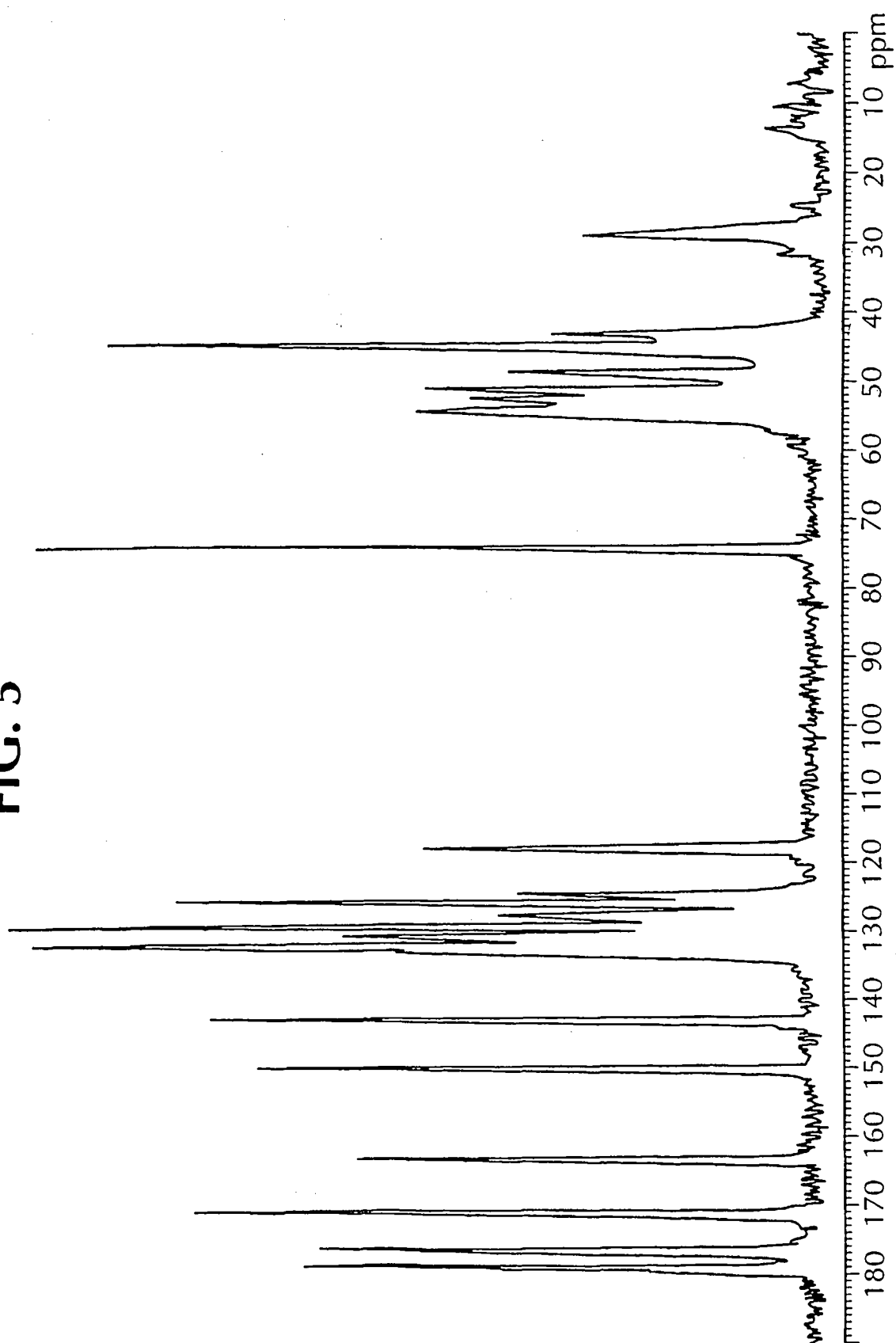
4/5

FIG. 4



5/5

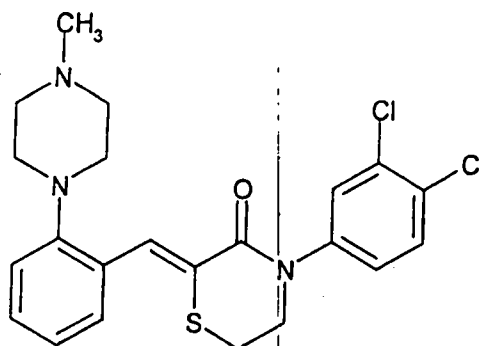
FIG. 5



34

SAL DE ÁCIDO CÍTRICO DE UN COMPUESTO TERAPÉUTICO
Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN

La presente invención se refiere a un polimorfo de la sal de ácido cítrico de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona:



y sus composiciones farmacéuticas.

- 10 El compuesto, 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]-tiomorfolin-3-ona, es un antagonista del receptor 1-D de serotonina (5-HT_{1D}) y es útil en el tratamiento de diversos trastornos, enfermedades y dolencias del sistema nervioso central. Este compuesto es particularmente útil en el tratamiento de hipertensión, todas las formas de depresión, depresión en pacientes de cáncer, depresión en pa-
- 15 cientes de Parkinson, depresión tras infarto de miocardio, depresión sintomática con síndrome atenuado, depresión en mujeres estériles, depresión pediátrica, trastorno depresivo grave, depresión monoepisódica, depresión recurrente, depresión inducida por malos tratos en menores, depresión post-parto, distimia; depresiones leves, moderadas o fuertes con o sin características atípicas, características melancólicas, caracte-
- 20 rísticas psicóticas o características catatónicas; trastono afectivo estacional, depresión geriátrica, depresión crónica; trastorno de adaptación con humor deprimido o con ansiedad y humor deprimido; ansiedad mezclada con depresión; trastorno del humor inducido por sustancias; y trastorno del humor secundario a una dolencia médica ge-
- 25 neral, trastorno bipolar, fase deprimida del trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, fobias, agorafobia, ansiedad social, fobia social, fobias simples, trastorno de ansiedad por separación, síndrome de estrés post-traumático, trastorno de personalidad huidiza, eyaculación precoz, trastornos de la alimentación, trastorno de atrac-
- nes compulsivos, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, obesidad; dependencias de productos químicos y adiciones al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina.

marihuana y benzodiazepinas; dolor de cabeza en racimos, migraña, dolores, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de angustia, trastorno de angustia con agorafobia, trastornos de la memoria, demencia, trastornos amnésicos y declinación cognitiva relacionada con la edad (ARCD), enfermedades de Parkinson, 5 demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y disquinesias tardías, trastornos endocrinos, hiperprolactinemia, vasoespasma, vasoespasma en la vasculatura cerebral, ataxia cerebelar; trastornos en el tracto gastrointestinal que implican cambios en la motilidad y la secreción; síntomas negativos de la esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia 10 por esfuerzo, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer, carcinoma pulmonar de células pequeñas, hemicránea paroxismal crónica, dolores de cabeza asociados con trastornos vasculares, autismo, trastorno generalizado del desarrollo sin especificar (PDDNOS, por sus siglas en inglés), trastorno de Asperger, mutismo selectivo, trastorno de vocalización o movimiento involuntario crónico, 15 trastorno de somatización, insomnio, trastorno explosivo intermitente, piromanía, adicción al juego, trastorno del control de los impulsos, trastorno disfórico premenstrual y trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) en un mamífero, particularmente un ser humano. La sal de citrato de esta invención también se puede utilizar en una composición farmacéutica en combinación con un antidepresivo inhibidor de la 20 reabsorción de serotonina (SRI), con el fin de tratar diversas dolencias de las mencionadas.

Los compuestos que son antagonistas del receptor 1D de serotonina, incluida la 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona, e incluida de modo especial su sal hidrocloreto, se mencionan en el documento WO 98/14433, 25 publicado el 9 de Abril de 1988 (correspondiente a la Solicitud de Patente de EE.UU. N° de Serie 09/254.999, presentada el 8 de Septiembre de 1997, 09/733346, presentada el 8 de Diciembre de 2000 y PCT/IB01/02139, presentada el 12 de Noviembre de 2001). Las solicitudes anteriores, que tienen titularidad común a la de la presente solicitud y se incorporan aquí íntegramente como referencia, citan de modo genérico 30 sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables para los compuestos referidos en ellas.

La sal citrato de la presente invención presenta propiedades, incluidas estabilidad en estado sólido y compatibilidad con ciertos excipientes de formulación de productos farmacológicos, que la hacen superior a las sales previamente conocidas de 4- 35 (3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** es el termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona.

La **Figura 2** es el patrón de difracción de rayos X a través de polvo observado para la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona (el eje Y corresponde a recuentos lineales por segundo; el eje X corresponde a ángulo 2 theta en grados).

La **Figura 3** es el patrón de difracción de rayos X a través de polvo calculado para la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona (el eje Y corresponde a recuentos lineales por segundo; el eje X corresponde a ángulo 2 theta en grados).

La **Figura 4** es la estructura cristalina por rayos X de la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona.

La **Figura 5** es el espectro de ^{13}C NMR de la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona en fase sólida, medido por la técnica de polarización cruzada con desacoplo de protón (CPMAS, por sus siglas en inglés) a 295 K en una sonda de desacoplo de protón de 7 mm de calibre Bruker ubicada en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker Avance DRX de 500 MHz.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona. La sal citrato de la invención es un polimorfo anhidro o casi anhidro).

Esta sal citrato de la invención se caracteriza además por los picos principales del patrón de difracción de rayos X, expresados en términos de ángulo 2θ y distancias interbasales d medidas con radiación en cobre (dentro de los márgenes de error indicados):

12

Ángulo 2θ ($\pm 0,2$)	Valor d (Å) ($\pm 0,2$)
13,0	6,8
17,4	5,1
18,0	4,9
18,9	4,7
20,0	4,4
21,2	4,2
22,2	4,0
24,0	3,7
27,1	3,3
32,4	2,8

- La sal citrato de la invención se caracteriza porque generalmente forma es-
camas. Además, la sal citrato también se caracteriza porque forma cristales monoclíni-
cos pertenecientes al grupo espacial Pc. La sal citrato se caracteriza además por tener
5 un comienzo de punto de descomposición/transición a masa fundida a aproximada-
mente 198-199°C, medido por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Además, la
sal citrato de la invención se caracteriza también por tener una solubilidad en agua de
1,3 mg/ml y un pH nativo de 3,37 en solución acuosa. Adicionalmente, la sal citrato
tiene una higroscopia de aproximadamente 1,27% a una humedad relativa del 90%.
- 10 La sal citrato de la invención se caracteriza también porque cuando se ex-
amina por técnicas de polarización cruzada con desacoplo de protón de ^{13}C NMR en
estado sólido presenta los siguientes picos principales de resonancia a campo bajo de
100 partes por millón ($\pm 0,1$ ppm; relativos a un patrón de adamantano a 29,5 ppm); δ
179,3, 177,0, 171,6, 164,0, 151,0 y 144,1.
- 15 Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica
que comprende la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-
benciliden]tiomorfolin-3-ona, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable,
particularmente uno adecuado para el tratamiento de hipertensión, todas las formas de
depresión, depresión en pacientes de cáncer, depresión en pacientes de Parkinson,
20 depresión tras infarto de miocardio, depresión sintomática con síndrome atenuado,
depresión en mujeres estériles, depresión pediátrica, trastorno depresivo grave, de-
presión monoepisódica, depresión recurrente, depresión inducida por malos tratos en
menores, depresión post-parto, distimia; depresiones leves, moderadas o fuertes con o
sin características atípicas, características melancólicas, características psicóticas o
25 características catatónicas; trastorno afectivo estacional, depresión geriátrica, depre-
sión crónica; trastorno de adaptación con humor deprimido o con ansiedad y humor
deprimido; ansiedad mezclada con depresión; trastorno del humor inducido por sus-

B

tancias; y trastorno del humor secundario a una dolencia médica general, trastorno bipolar, fase deprimida del trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, fobias, agorafobia, ansiedad social, fobia social, fobias simples, trastorno de ansiedad por separación, síndrome de estrés post-traumático, trastorno de personalidad huidiza, 5 eyaculación precoz, trastornos de la alimentación, trastorno de atracones compulsivos, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, obesidad; dependencias de productos químicos y adiciones al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina, marihuana y benzodiazepinas; dolor de cabeza en racimos, migraña, dolores, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de angustia, trastorno de angustia con agorafobia, 10 trastornos de la memoria, demencia, trastornos amnésicos y declinación cognitiva relacionada con la edad (ARCD), enfermedades de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y disquinesias tardías, trastornos endocrinos, hiperprolactinemia, vasoespasmo, vasoespasmo en la vasculatura cerebral, ataxia cerebelar; trastornos en el tracto gastrointestinal que implican 15 cambios en la motilidad y la secreción; síntomas negativos de la esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por esfuerzo, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer, carcinoma pulmonar de células pequeñas, hemicránea paroxismal crónica, dolores de cabeza asociados con trastornos vasculares, autismo, trastorno generalizado del desarrollo sin especificar (PDDNOS, por sus siglas en inglés), trastorno de Asperger, mutismo selectivo, 20 trastorno de vocalización o movimiento involuntario crónico, trastorno de somatización, insomnio, trastorno explosivo intermitente, piromanía, adicción al juego, trastorno del control de los impulsos, trastorno disfórico premenstrual y trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) en un mamífero, particularmente un ser humano. 25 no.

La presente invención se refiere además a un método de tratamiento de hipertensión, todas las formas de depresión, depresión en pacientes de cáncer, depresión en pacientes de Parkinson, depresión tras infarto de miocardio, depresión sintomática con síndrome atenuado, depresión en mujeres estériles, depresión pediátrica, 30 trastorno depresivo grave, depresión monoepisódica, depresión recurrente, depresión inducida por malos tratos en menores, depresión post-parto, distimia; depresiones leves, moderadas o fuertes con o sin características atípicas, características melancólicas, características psicóticas o características catatónicas; trastono afectivo estacional, depresión geriátrica, depresión crónica; trastorno de adaptación con humor deprimido o con ansiedad y humor deprimido; ansiedad mezclada con depresión; trastorno 35

del humor inducido por sustancias; y trastorno del humor secundario a una dolencia médica general, trastorno bipolar, fase deprimida del trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, fobias, agorafobia, ansiedad social, fobia social, fobias simples, trastorno de ansiedad por separación, síndrome de estrés post-traumático, trastorno de personalidad huida, eyaculación precoz, trastornos de la alimentación, trastorno de atracones compulsivos, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, obesidad; dependencias de productos químicos y adiciones al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina, marihuana y benzodiazepinas; dolor de cabeza en racimos, migraña, dolores, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de angustia, trastorno de angustia con agorafobia, trastornos de la memoria, demencia, trastornos amnésicos y declinación cognitiva relacionada con la edad (ARCD), enfermedades de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y disquinesias tardías, trastornos endocrinos, hiperprolactinemia, vasoespasmos, vasoespasmos en la vasculatura cerebral, ataxia cerebelar; trastornos en el tracto gastrointestinal que implican cambios en la motilidad y la secreción; síntomas negativos de la esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por esfuerzo, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer, carcinoma pulmonar de células pequeñas, hemicránea paroxismal crónica, dolores de cabeza asociados con trastornos vasculares, autismo, trastorno generalizado del desarrollo sin especificar (PDDNOS, por sus siglas en inglés), trastorno de Asperger, mutismo selectivo, trastorno de vocalización o movimiento involuntario crónico, trastorno de somatización, insomnio, trastorno explosivo intermitente, piromanía, adicción al juego, trastorno del control de los impulsos, trastorno disfórico premenstrual y trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende la administración de la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona al individuo que lo necesita.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona, que comprende las etapas de:

- (i) poner en contacto 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona disuelta en un disolvente adecuado con ácido cítrico; y
- (ii) recoger los cristales formados.

Una realización preferida es aquella en la que el disolvente adecuado se selecciona del grupo formado por un alcohol alquílico (C₁-C₆), una alquil (C₁-C₆)-cetona o

un éter alquílico (C_1-C_6). Más preferiblemente, el disolvente adecuado es 2-propanol. Preferiblemente, el procedimiento de la invención es aquel en el que el contacto de la etapa (i) se lleva a cabo poniendo en contacto 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona en fase de solución con una solución de ácido cítrico. Más preferiblemente, el contacto de la etapa (i) se lleva a cabo añadiendo ácido cítrico sólido a la solución de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona.

Preferiblemente, la etapa de contacto se lleva a cabo a lo largo de un periodo de tiempo entre 1 y 24 horas, más preferiblemente entre 10 y 20 horas, y comprende agitar o mezclar la mezcla resultante. Una realización preferida del procedimiento es aquella en que la etapa (i) se efectúa entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente; más preferiblemente, entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de 2-propanol, es decir aproximadamente 80°C; lo más preferiblemente, el procedimiento se efectúa entre 30 y 60°C. Preferiblemente, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente una vez que ha finalizado la adición de ácido cítrico y se deja agitando durante el resto del periodo de reacción.

La presente invención también se refiere a la sal de ácido cítrico de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona, preparada de acuerdo con el procedimiento de la invención.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El compuesto, 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona, es un antagonista del receptor 1D de serotonina (receptor 5-HT_{1D}) y es útil en el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos y dolencias del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés). La base libre del compuesto y su sal hidrocloreto se pueden preparar de acuerdo con los métodos expuestos en la Publicación de Patente Internacional N° WO 98/14433, publicada el 9 de Abril de 1998, incorporada aquí íntegramente como referencia.

La sal citrato se puede preparar en condiciones muy diversas. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, preferiblemente se disuelve la base libre de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona en un disolvente adecuado hasta disolución completa, seguidamente se añade el ácido cítrico a la solución preparada para crear la sal de adición citrato de la invención. Preferiblemente, el disolvente adecuado se selecciona del grupo formado por un alcohol alquílico (C_1-C_6), una alquil (C_1-C_6)-cetona o un éter alquílico (C_1-C_6); más preferiblemente, un alco-

35

hol alquílico (C₁-C₆); lo más preferiblemente 2-propanol. Preferiblemente, el procedimiento de la invención es aquel en el que el contacto de la etapa (i) se lleva a cabo poniendo en contacto 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)benciliden]-tiomorfolin-3-ona en fase de solución con o bien una solución de ácido cítrico o la forma sólida de ácido cítrico.

Preferiblemente, la etapa de contacto se lleva a cabo a lo largo de un período de tiempo entre 1 y 24 horas, más preferiblemente entre 10 y 20 horas, y comprende agitar o mezclar la mezcla resultante. Una realización preferida del procedimiento es aquella en que la etapa (i) se efectúa entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente; más preferiblemente, entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de 2-propanol, es decir aproximadamente 80°C; lo más preferiblemente, el procedimiento se efectúa entre 30 y 60°C. Preferiblemente, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente una vez que ha finalizado la adición de ácido cítrico y se deja agitando durante el resto del período de reacción.

La sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)benciliden]-tiomorfolin-3-ona es sólo ligeramente higroscópica y tiene alta solubilidad en agua. Estas características, combinadas con su relativa inercia frente a excipientes comunes utilizados en formulaciones farmacéuticas, la hacen sumamente adecuada para uso en formulaciones farmacéuticas.

Aunque, en general, las sales de adición de ácidos conocidas de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona son todas cristalinas, la mayoría de esas sales son tan higroscópicas que se convierten en candidatos deficientes para uso en formulaciones farmacéuticas. La sal citrato de la presente invención presenta una higroscopia de aproximadamente 1,27% en peso/peso al exponerla a una humedad relativa del 90% en una cámara de humedad. La solubilidad acuosa de la sal citrato es 1,3 mg/ml y tiene un pH de 3,37. Además, la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona presenta excelente estabilidad en estado sólido tanto en presencia de luz como de temperaturas elevadas así como con altas demandas de humedad.

30

Calorimetría diferencial de barrido

El comportamiento térmico en estado sólido de la sal citrato de la invención se investigó por calorimetría diferencial de barrido (DSC). El trazado para la sal se muestra en la Figura 1. Los termogramas de DSC se obtuvieron en un instrumento

35 Mettler Toledo DSC 821® (sistema STAR®). Generalmente, se prepararon muestras

entre 1 y 10 mg en platillos ondulados de aluminio dotados de un pequeño orificio. Las mediciones se efectuaron a un ritmo de calentamiento de 5°C por minuto en el intervalo de 30 a 300°C.

Como puede verse en la Figura 1, la sal citrato presenta el comienzo de la transición a masa fundida a aproximadamente 198-199°C. Los expertos en la técnica observarán, no obstante, que en la medición por DSC hay cierto grado de variabilidad en las temperaturas reales medidas de comienzo y pico, que ocurren dependiendo del ritmo de calentamiento, de la forma de los cristales y de la pureza, y de otros parámetros de la medición.

10

Patrones de difracción de rayos X a través de polvo

Los patrones de difracción de rayos X a través de polvo para la sal citrato de la invención se recogieron utilizando un difractómetro Bruker D 5000 (Bruker AXS, Madison, Wisconsin) provisto de radiación de cobre CuK_α , ranuras fijas (1,0, 1,0, 0,6 mm) y un detector de estado sólido Kevex. Los datos se recogen a partir de 3,0 a 40,0 grados en ángulos dos theta (2θ) utilizando un tamaño de escalón de 0,04 grados y un tiempo de escalón de 1,0 segundos.

El patrón de difracción de rayos X a través de polvo de la sal citrato se realizó con un ánodo de cobre con una longitud de onda 1 a 1,54056 y una longitud de onda 2 a 1,54439 (intensidad relativa: 0,500). El intervalo para ángulo 2θ estaba entre 3,0 y 40,0 grados con un tamaño de escalón de 0,04 grados, un tiempo de escalón de 1,00 segundos, una amplitud de suavización de 0,300 y un umbral de 1,0.

Los picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) en un análisis de difracción de rayos X a través de polvo medido para la sal se muestran en la Tabla I. Sin embargo, las intensidades relativas pueden variar dependiendo del tamaño y de la morfología de los cristales. El difractograma de polvo medido realmente es el mostrado en la Figura 2.

Tabla I. Patrón de difracción de rayos X a través de polvo para la sal citrato 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.)
8,2	10,7	3,7	23,1	3,9	13,6	32,4	2,8	18,6
11,5	7,7	4,9	24,0	3,7	33,5	32,8	2,7	7,4
13,0	6,6	14,5	24,7	3,6	5,3	33,6	2,7	3,3
13,7	6,5	5,6	25,1	3,5	9,9	34,5	2,6	6,3
14,9	5,9	9,8	26,2	3,4	6,9	34,9	2,6	4,7
16,3	5,4	7,0	26,6	3,4	11,2	35,8	2,5	4,1
16,6	5,3	13,1	27,1	3,3	20,4	36,3	2,5	7,5
17,4	5,1	100,0	27,7	3,2	6,2	36,8	2,4	4,3
18,0	4,9	40,2	28,3	3,2	6,3	37,3	2,4	5,7
18,9	4,7	17,3	29,6	3,0	10,7	38,3	2,4	6,3
20,0	4,4	71,6	30,4	2,9	8,3	38,9	2,3	4,3
21,2	4,2	23,4	31,0	2,9	3,4			
22,2	4,0	20,0	31,6	2,8	2,8			

La Tabla II muestra el ángulo 2 θ , la distancia interbasal d y las intensidades
5 relativas y las ubicaciones de los picos para el patrón de difracción de rayos X a través
de polvo representativo para la sal citrato. Los números indicados son generados por
ordenador.

Tabla II. Intensidades y ubicaciones de los picos de difracción de rayos X a través de polvo representativos para la sal citrato.

Ángulo 2θ	Valor d (Å)	I (rel.)
13,0	6,8	14,5
17,4	5,1	100,0
18,0	4,9	40,2
18,9	4,7	17,3
20,0	4,4	71,6
21,2	4,2	23,4
22,2	4,0	20,0
24,0	3,7	33,5
27,1	3,3	20,4
32,4	2,8	18,6

5 **Análisis de rayos X a través de monocristal**

Se obtuvo un monocristal de la sal citrato de la invención y se investigó por difracción de rayos X. Se exploró un cristal representativo y se recogió un conjunto de datos a 1 Å (máximo, $\sin \Theta/\lambda = 0,5$) en un difractómetro Siemens R4RA/v. Los factores de barrido atómico se tomaron de International Tables for X-Ray Crystallography, volumen IV, págs. 55, 99, 149 (Birmingham: Kynoch Press, 1974). A partir de los datos recogidos en un monocristal, se calculó un patrón de difracción de rayos X a través de polvo para poder compararlo con el patrón de difracción medido en realidad.

Las estructuras se resolvieron utilizando métodos directos. El banco informatizado SHELXTL™ proporcionado por Bruker AXS, Inc. facilitó todos los cálculos cristalográficos necesarios y las visualizaciones moleculares (SHELXTL™ Reference Manual, versión 5.1, Bruker AXS, Madison, WI 1997). En la Tabla III se recogen el cristal pertinente, la colección de datos y el refinamiento.

Se obtuvo una estructura experimental por métodos directos y después se refinó rutinariamente. En los casos en que fue posible se calcularon las posiciones de hidrógeno. Los hidrógenos de metilo y los hidrógenos en nitrógeno y oxígeno fueron ubicados por técnicas de diferenciación de Fourier. Los parámetros de hidrógeno se añadieron a los cálculos de factor de estructura, pero no se refinaron. Los desplazamientos calculados en los ciclos finales del refinamiento de mínimos cuadrados tam-

SD

bién fueron todos menor que un décimo (0,1) de las correspondientes desviaciones típicas. El índice R final fue 4,72%. Una técnica de diferenciación de Fourier final reveló ausencia de omisión o de mala ubicación de densidad electrónica. La estructura refinada se representó gráficamente utilizando el paquete de representación gráfica SHELXTL y se indica en la Figura 4.

La Tabla IV expone las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la sal. La Tabla V enumera las longitudes [$\text{\AA}$] y ángulos [$^\circ$] de enlace observados para la sal citrato. En la Tabla VI, se representan los parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la sal citrato para poder calcular el exponente de factor de desplazamiento anisotrópico que tiene la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$. Finalmente, en la Tabla VII siguiente, se dan las coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la sal.

SA

Tabla III. Datos de estructura del cristal y parámetros de medición para la sal citrato.

Parámetro	Para la sal citrato	
Fórmula empírica	$C_{22}H_{24}N_3OSCl_2^+C_6H_7O_7^-$	
Peso molecular	640,52	
Temperatura	293(2)K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	Pc	
Dimensiones de celdilla unitaria	$a = 6,5940(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 15,257(2)$ Å	$\beta = 101,440(10)^\circ$.
	$c = 15,099(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$1488,9(4)$ Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	$1,429$ Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	$3,081$ mm ⁻¹	
F(000)	668	
Tamaño del cristal	$0,24 \times 0,04 \times 0,04$ mm ³	
Reflexiones recogidas	1707	
Reflexiones independientes	1707 [R(int) = 0,0000]	
Compleitud hasta $\theta = 49,98^\circ$	100,0%	
Corrección de absorción	Ninguna	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2	
Datos/restricciones/parámetros	1707 / 0 / 391	
Bondad del ajuste sobre F^2	1,065	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0472,	
	wR2 = 0,1028	
Parámetro de estructura absoluta	-0,01(3)	
Coeficiente de extinción	0,0038(6)	
Pico y foso dif. más grandes	0,223 y - 0,268 e.Å ³	

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

	x	y	x	U (eq)
S(1X)	1600	3502(2)	8401	53(1)
Cl(1X)	7950(8)	4063(2)	13244(3)	83(1)
Cl(2X)	11404(8)	2613(2)	13403(3)	73(1)
N(1)	8720(15)	1936(5)	6037(6)	42(2)
C(2)	9164(19)	2836(7)	5723(7)	50(3)
C(3)	7216(19)	3358(7)	5475(7)	48(3)
N(4)	6189(14)	3417(5)	6246(5)	37(2)
C(5)	5665(19)	2527(6)	6513(7)	44(3)
C(6)	7568(18)	1994(7)	6786(6)	41(3)
C(7)	4480(17)	4015(6)	6160(6)	34(3)
C(8)	3464(19)	4335(7)	5318(7)	45(3)
C(9)	1780(20)	4884(8)	5270(8)	57(4)
C(10)	1145(9)	5140(7)	6041(9)	55(3)
C(11)	2141(19)	4849(7)	6862(7)	47(3)
C(12)	3874(17)	4282(6)	6954(6)	36(3)
C(13)	5020(16)	4044(6)	7850(6)	35(3)
C(14)	4255(15)	3731(6)	8528(6)	32(3)
C(15)	5686(18)	3625(7)	9400(7)	41(3)
N(16)	5221(14)	3032(5)	10007(5)	38(2)
C(17)	3520(20)	2409(8)	9721(10)	77(4)
C(18)	1591(19)	2834(8)	9378(8)	58(3)
C(19)	6643(17)	2904(7)	10837(6)	33(3)
C(20)	8123(17)	2257(7)	10928(7)	40(3)
C(21)	9521(19)	2151(7)	11710(7)	51(3)
C(22)	9542(18)	2713(7)	12428(7)	45(3)
C(23)	8029(19)	3353(7)	12367(6)	43(3)
C(24)	6611(19)	3453(7)	11563(7)	45(3)
O(25)	7262(14)	4069(6)	9602(5)	70(3)
C(26)	10622(18)	1388(7)	6926(8)	57(3)
C(1X)	10057(19)	-243(7)	3822(8)	53(3)
O(2X)	11060(17)	-820(6)	3541(6)	100(4)

S3

- 15 -

	x	y	x	U (eq)
O(3X)	10378(16)	-38(6)	4658(6)	84(3)
C(4X)	8610(18)	320(6)	3209(6)	40(3)
C(5X)	6358(19)	214(6)	3317(7)	35(3)
O(6X)	5754(14)	-675(5)	3152(5)	52(2)
C(7X)	6105(16)	491(8)	4257(6)	39(3)
O(8X)	5421(15)	-95(6)	4709(5)	75(3)
O(9X)	6600(14)	1254(5)	4507(5)	55(2)
C(10X)	4897(18)	794(7)	2640(6)	46(3)
C(11X)	4463(19)	533(6)	165(6)	32(2)
O(12X)	2826(13)	708(5)	1170(5)	50(2)
O(13X)	5938(13)	140(6)	1372(5)	64(3)

SA

Tabla V. Longitudes [Å] y ángulos de enlace [°] observados para la sal citrato.

S(1X)-C(14)	1,758(10)	C(15)-N(16)	1,365(12)
S(1X)-C(18)	1,794(11)	N(16)-C(19)	1,422(12)
Cl(1X)-C(23)	1,719(10)	N(16)-C(17)	1,470(13)
Cl(2X)-C(22)	1,727(10)	C(17)-C(18)	1,429(17)
N(1)-C(6)	1,486(12)	C(19)-C(20)	1,375(13)
N(1)-C(2)	1,500(12)	C(19)-C(24)	1,385(14)
N(1)-C(26)	1,493(13)	C(20)-C(21)	1,356(14)
C(2)-C(3)	1,495(16)	C(21)-C(22)	1,380(14)
C(3)-N(4)	1,461(12)	C(22)-C(23)	1,386(14)
N(4)-C(7)	1,435(13)	C(23)-C(24)	1,386(14)
N(4)-C(5)	1,478(12)	C(1X)-O(2X)	1,227(13)
C(5)-C(6)	1,483(14)	C(1X)-O(3X)	1,278(13)
C(7)-C(8)	1,402(13)	C(1X)-C(4X)	1,468(4)
C(7)-C(12)	1,398(13)	C(4X)-C(5X)	1,534(15)
C(8)-C(9)	1,384(16)	C(5X)-O(6X)	1,423(11)
C(9)-C(10)	1,369(15)	C(5X)-C(7X)	1,522(14)
C(10)-C(11)	1,357(14)	C(5X)-C(10X)	1,537(14)
C(11)-C(12)	1,418(15)	C(7X)-O(9X)	1,247(12)
C(12)-C(13)	1,458(13)	C(7X)-O(8X)	1,261(12)
C(13)-C(14)	1,317(12)	C(10X)-C(11X)	1,517(13)
C(14)-C(15)	1,470(14)	C(11X)-O(12X)	1,205(11)
C(15)-O(25)	1,227(12)	C(11X)-O(13X)	1,283(11)
C(14)-S(1X)-C(18)	100,9(5)	C(18)-C(17)-N(16)	112,7(10)
C(6)-N(1)-C(2)	110,3(8)	C(17)-C(18)-S(1X)	114,1(9)
C(6)-N(1)-C(26)	111,3(8)	C(20)-C(19)-C(24)	118,5(9)
C(2)-N(1)-C(26)	112,9(9)	C(20)-C(19)-N(16)	121,2(9)
N(1)-C(2)-C(3)	110,8(9)	C(24)-C(19)-N(16)	120,3(9)
N(4)-C(3)-C(2)	110,2(8)	C(21)-C(20)-C(19)	121,3(10)
C(7)-N(4)-C(3)	116,6(8)	C(20)-C(21)-C(22)	120,6(10)
C(7)-N(4)-C(5)	112,8(8)	C(21)-C(22)-C(23)	119,4(10)
C(3)-N(4)-C(5)	109,3(8)	C(21)-C(22)-Cl(2X)	120,6(9)
N(4)-C(5)-C(6)	110,4(9)	C(23)-C(22)-Cl(2X)	119,9(8)
C(5)-C(6)-N(1)	110,7(8)	C(24)-C(23)-C(22)	119,2(9)
C(8)-C(7)-C(12)	120,7(10)	C(24)-C(23)-Cl(1X)	119,1(9)
C(8)-C(7)-N(4)	121,9(9)	C(22)-C(23)-Cl(1X)	121,6(8)
C(12)-C(7)-N(4)	117,4(8)	C(23)-C(24)-C(19)	120,9(10)

SS

C(9)-C(8)-C(7)	119,6(10)	O(2X)-C(1X)-O(3X)	121,5(11)
C(10)-C(9)-C(8)	120,3(10)	O(2X)-C(1X)-C(4X)	122,0(11)
C(11)-C(10)-C(9)	120,6(11)	O(3X)-C(1X)-C(4X)	116,1(10)
C(10)-C(11)-C(12)	121,6(11)	C(1X)-C(4X)-C(5X)	113,2(9)
C(7)-C(12)-C(11)	117,1(9)	O(6X)-C(5X)-C(7X)	110,4(9)
C(7)-C(12)-C(13)	122,6(10)	O(6X)-C(5X)-C(4X)	109,0(8)
C(11)-C(12)-C(13)	120,2(9)	C(7X)-C(5X)-C(4X)	110,9(8)
C(14)-C(13)-C(12)	127,1(9)	O(6X)-C(5X)-C(10X)	108,4(8)
C(13)-C(14)-C(15)	117,4(9)	C(7X)-C(5X)-C(10X)	106,9(8)
C(13)-C(14)-S(1X)	120,9(7)	C(4X)-C(5X)-C(10X)	111,1(8)
C(15)-C(14)-S(1X)	121,6(8)	O(9X)-C(7X)-O(8X)	126,8(9)
O(25)-C(15)-N(16)	119,5(9)	O(9X)-C(7X)-C(5X)	118,0(10)
O(25)-C(15)-C(14)	121,5(10)	O(8X)-C(7X)-C(5X)	115,2(10)
N(16)-C(15)-C(14)	119,0(10)	C(11X)-C(10X)-C(5X)	118,4(8)
C(15)-N(16)-C(19)	119,1(9)	O(12X)-C(11X)-O(13X)	123,6(9)
C(15)-N(16)-C(17)	119,5(9)	O(12X)-C(11X)-C(10X)	120,4(9)
C(19)-N(16)-C(17)	120,1(9)	O(13X)-C(11X)-C(10X)	116,0(9)

56

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

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S(1X)	40(2)	76(2)	39(2)	6(2)	2(1)	-14(2)
Cl(1X)	128(3)	69(2)	46(2)	-17(2)	1(2)	24(2)
Cl(2X)	81(2)	82(2)	47(2)	7(2)	-13(2)	13(2)
N(1)	53(6)	44(6)	30(5)	-11(4)	10(5)	-16(5)
C(2)	53(8)	57(8)	46(7)	-9(6)	28(6)	-22(7)
C(3)	56(8)	56(7)	35(6)	1(5)	16(6)	-14(6)
N(4)	45(6)	45(6)	23(5)	-1(4)	12(4)	-2(5)
C(5)	61(8)	39(6)	36(6)	15(5)	24(6)	-7(6)
C(6)	63(8)	41(6)	22(6)	2(5)	17(6)	-2(6)
C(7)	43(7)	37(6)	21(6)	3(5)	4(5)	-23(6)
C(8)	51(8)	49(7)	33(7)	6(5)	6(6)	-15(7)
C(9)	64(10)	52(7)	45(8)	22(6)	-15(7)	-17(8)
C(10)	49(9)	43(7)	66(9)	11(7)	-5(7)	-1(6)
C(11)	55(8)	46(7)	36(7)	10(5)	-1(6)	4(6)
C(12)	47(7)	27(6)	33(7)	6(5)	5(5)	-9(6)
C(13)	38(7)	43(6)	24(6)	0(5)	6(5)	-4(5)
C(14)	35(6)	39(6)	19(5)	-6(5)	2(5)	-12(5)
C(15)	35(7)	51(7)	38(7)	-5(6)	5(6)	-8(6)
N(16)	53(6)	28(5)	30(5)	6(4)	-1(5)	-8(5)
C(17)	77(10)	58(8)	78(9)	22(7)	-26(8)	-39(8)
C(18)	46(8)	56(8)	71(8)	18(7)	7(7)	-22(7)
C(19)	39(7)	35(6)	22(6)	5(5)	-2(5)	-1(6)
C(20)	51(8)	41(7)	29(6)	-1(5)	9(6)	7(6)
C(21)	61(8)	50(7)	45(7)	10(6)	22(7)	19(6)
C(22)	49(8)	45(7)	39(7)	18(6)	3(6)	19(6)
C(23)	70(8)	47(7)	14(6)	-2(5)	12(6)	1(7)
C(24)	60(9)	35(7)	41(7)	-2(6)	13(7)	1(6)
O(25)	60(6)	104(7)	39(4)	29(4)	-6(4)	-35(6)
C(26)	57(9)	55(7)	60(8)	-12(6)	14(7)	2(7)
C(1X)	54(8)	41(7)	61(9)	-9(6)	2(7)	4(7)
O(2X)	106(9)	93(7)	87(7)	-21(6)	-13(6)	43(7)

57

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(3X)	99(8)	107(7)	33(5)	-7(5)	-21(5)	52(6)
C(4X)	53(8)	30(6)	34(6)	-1(5)	4(6)	14(6)
C(5X)	49(8)	31(6)	24(5)	1(5)	7(5)	3(6)
O(6X)	71(6)	43(5)	40(5)	-4(3)	8(4)	-5(4)
C(7X)	38(7)	62(8)	15(6)	-7(6)	-2(5)	9(6)
O(8X)	106(8)	108(7)	18(4)	-7(4)	29(5)	-51(6)
O(9X)	75(6)	51(5)	34(4)	-18(4)	0(4)	10(5)
C(10X)	54(8)	60(7)	23(6)	-4(5)	9(5)	18(6)
C(11X)	40(7)	33(6)	27(6)	10(5)	13(6)	6(6)
O(12X)	43(5)	75(5)	28(4)	-12(4)	-7(4)	15(4)
O(13X)	68(6)	104(7)	19(4)	9(4)	5(4)	44(5)

SB

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

	x	y	z	U (eq)
H(1X)	7880(190)	1710(70)	5570(80)	80
H(2A)	9814	2789	5202	80
H(2B)	10118	3134	6199	80
H(3A)	7538	3942	5290	80
H(3B)	6298	3082	4971	80
H(5A)	4753	2246	6011	80
H(5B)	4944	2564	7013	80
H(6A)	7199	1410	6952	80
H(6B)	8445	2258	7310	80
H(8)	3923	4179	4796	80
H(9)	1065	5080	4711	80
H(10)	23	5518	6002	80
H(11)	1675	5026	7377	80
H(13)	6447	4120	7953	80
H(17A)	3859	2028	9257	80
H(17B)	3373	2045	10232	80
H(18A)	1235	3198	9851	80
H(18B)	524	2391	9226	80
H(20)	8167	1886	10444	80
H(21)	10473	1695	11764	80
H(24)	5623	3895	11512	80
H(26A)	11422	1595	6859	80
H(26B)	11432	1429	5835	80
H(26C)	10234	789	6361	80
H(3XX)	11700(300)	-220(100)	5150(100)	140(60)
H(4XA)	8699	184	2591	80
H(4XB)	9020	927	3321	80
H(6XX)	6600(200)	-1000(80)	3490(80)	80
H(10A)	3582	822	2834	80
H(10B)	5465	1382	2683	80
H(13X)	5480(180)	190(70)	610(80)	80

59

El patrón de difracción de rayos X a través de polvo se calculó a partir de los datos de un solo cristal recogidos para la sal citrato mediante el uso de programas informáticos XFOG y XPOW proporcionados como parte del banco informático SHELXTL™. El patrón calculado del polvo se muestra en la Figura 3.

5

NMR en estado sólido

La sal citrato se caracterizó por técnicas de NMR en estado sólido. Aproximadamente 300 mg de una muestra se empaquetaron firmemente en un rotor de ZrO de 7 mm. Se recogieron los espectros de ^{13}C NMR utilizando la técnica de polarización cruzada con desacoplo de protón (CPMAS) a 295 K en una sonda MAS WB Bruker de 7 mm ubicada en un espectrómetro de NMR de 500 MHz Bruker Avance de calibre amplio. La muestra se hizo rotar a 15,0 kHz. El tiempo de contacto en polarización cruzada fue ajustado a 1 ms. El total de 512 barridos fueron adquiridos para la mayoría de las muestras dando como resultado tiempos de adquisición de aproximadamente 30 minutos. Los espectros se referenciaron utilizando una muestra externa de adamantano (δ 29,5 ppm) y ajustando la señal de metilo a campo más alto a 29,5 ppm.

El espectro ^{13}C NMR CPMAS resultante para la sal citrato se muestra en la Figura 5. Las muestras de la sal citrato se comportaban razonablemente bien desde el punto de vista de la calidad del espectro en estado sólido. La resolución era buena y la sensibilidad era aceptable.

Los principales picos de resonancia para el espectro de carbono en estado sólido de la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]-tiomorfolin-3-ona a campo bajo de 100 ppm se enumeran en la Tabla VIII.

25 **Tabla VIII. Picos principales de resonancia ^{13}C NMR en estado sólido para sal citrato (referencia adamantano 29,5 ppm)**

^{13}C (ppm)
179,3
177,0
171,6
164,0
151,0
144,1

La sal citrato de la invención (en lo sucesivo "la sal activa") se puede repre-

sentar por cualquiera de las rutas oral, transdérmica (p.ej., mediante el uso de un parche), intranasal, sublingual, rectal, parenteral o tópica. Se prefiere la administración transdérmica y oral. La sal activa es, lo más deseablemente, administrada en dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.500 mg al día, preferi-
5 blemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg al día en dosis individuales o fraccionadas, aunque necesariamente ocurrirán variaciones dependiendo del peso y el estado del individuo que se esté tratando y de la ruta particular de administración elegida. Sin embargo, lo más preferiblemente se emplea un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10
10 mg por kg de peso corporal al día. No obstante, pueden ocurrir variaciones dependiendo del peso y del estado de las personas que se estén tratando y de sus respuestas individuales a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período e intervalo de tiempo durante el que se lleva a cabo dicha administración. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de administración
15 por debajo del límite inferior de dicho intervalo, mientras que en otros pueden emplearse dosis todavía mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con tal que dichas dosis mayores se dividan primero en dichas dosis más pequeñas para administración a lo largo del día.

La sal activa se puede administrar a solas o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las diversas rutas previamente indicadas. Más particularmente, la sal activa se puede administrar en una amplia gama de diferentes formas de dosificación, es decir, se pueden combinar con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, parches transdérmicos, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, aeroso-
25 les, cremas, pomadas, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes o cargas sólidas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse adecuadamente. En general, la sal activa está presente
30 en tales formas de dosificación a niveles de concentración en el intervalo de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 70% en peso.

Para administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina se pueden emplear junto con diversos disgregantes tales como almidón (pre-
35 feriblemente almidón de maíz, patata o mandioca), ácido algínico y ciertos silicatos

complejos, junto con ligantes de la granulación tales como polivinilpirrolidina, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, para fines de formación de comprimidos, se pueden utilizar agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco. También se pueden emplear como cargas composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto incluyen también lactosa o azúcar de leche; así como los polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral, se puede emplear una solución de una sal activa ya sea en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas se tamponarán adecuadamente (preferiblemente pH mayor que 8), si es necesario, y el diluyente líquido primero se hará isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas clásicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

También es posible administrar la sal activa tópicamente y esto puede hacerse por medio de cremas, un parche, jaleas, geles, pastas, ungüentos y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica clásica.

Ejemplo

El siguiente Ejemplo ilustra el método y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, hay que entender que la invención no se limita a este Ejemplo específico.

Sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]-tiomorfolin-3-ona

En un matraz de fondo redondo y 1 litro de capacidad, equipado con agitador mecánico superior, se disolvió la base libre de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona (30,14 g; 0,067 mol; preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en la Publicación de Patente Internacional N° WO

98/14433) en 525 ml de 2-propanol. La solución se agitó y calentó a 50°C. Se añadió ácido cítrico (16,2 g; 0,084 mol) en porciones a la solución clara resultante y la mezcla de reacción se dejó enfriar y se granuló a temperatura ambiente durante 18 horas. Una muestra del sólido precipitado se examinó por DSC para averiguar si estaba presente algo de base libre sin reaccionar antes de recoger el producto sólido cristalino blanco. 5 Tras la filtración, el producto sólido se lavó con 2-propanol (100 ml) y se secó a 45°C a vacío con una purga de nitrógeno. Se obtuvo la sal citrato del título con 94% de rendimiento (40,6 g; 0,063 mol).

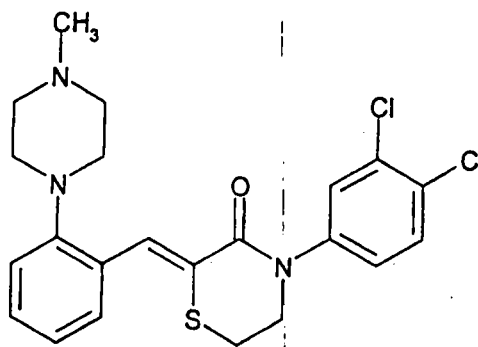
63

REIVINDICACIONES

1. La sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona.

5

2. La sal citrato de un compuesto de fórmula:



10 3. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado sustancialmente por un pico en el patrón de difracción de rayos X, medido con radiación de cobre, de un 2θ de aproximadamente 17,4.

15 4. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado sustancialmente por un pico en el patrón de difracción de rayos X, medido con radiación de cobre, de un 2θ de aproximadamente 20,0.

20 5. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado sustancialmente por picos en el patrón de difracción de rayos X, medidos con radiación de cobre, de un 2θ de aproximadamente 17,4 y 20,0.

25 6. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado sustancialmente por los siguientes picos principales en el patrón de difracción de rayos X, expresados en términos de 2θ y de distancias interbasales d, medidos con radiación de cobre:

6A

Ángulo 2θ ($\pm 0,2$)	Valor d (Å) ($\pm 0,2$)
13,0	6,8
17,4	5,1
18,0	4,9
18,9	4,7
20,0	4,4
21,2	4,2
22,2	4,0
24,0	3,7
27,1	3,3
32,4	2,8

7. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por un comienzo de transición de reblandecimiento/descomposición a 198-199°C.
- 5
8. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando se examina por técnicas de polarización cruzada con desacoplo de protón de ^{13}C NMR en estado sólido, presenta el pico de resonancia principal siguiente: δ 179,3.
- 10
9. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando se examina por técnicas de polarización cruzada con desacoplo de protón de ^{13}C NMR en estado sólido, presenta el pico de resonancia principal siguiente: δ 177,0.
- 15
10. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando se examina por técnicas de polarización cruzada con desacoplo de protón de ^{13}C NMR en estado sólido, presenta el pico de resonancia principal siguiente: δ 171,6.
- 20
11. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando se examina por técnicas de polarización cruzada con desacoplo de protón de ^{13}C NMR en estado sólido, presenta los picos de resonancia principal siguientes: δ 179,3, 177,0, 171,6, 164,0, 151,0 y 144,1.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un método de tratamiento de hipertensión, todas las formas de de-
presión, depresión en pacientes de cáncer, depresión en pacientes de Parkinson, de-
presión tras infarto de miocardio, depresión sintomática con síndrome atenuado, de-
5 presión en mujeres estériles, depresión pediátrica, trastorno depresivo grave, depre-
sión monoepisódica, depresión recurrente, depresión inducida por malos tratos en me-
nores, depresión post-parto, distimia; depresiones leves, moderadas o fuertes con o
sin características atípicas, características melancólicas, características psicóticas o
características catatónicas; trastorno afectivo estacional, depresión geriátrica, depre-
10 sión crónica; trastorno de adaptación con humor deprimido o con ansiedad y humor
deprimido; ansiedad mezclada con depresión; trastorno del humor inducido por sus-
tancias; y trastorno del humor secundario a una dolencia médica general, trastorno
bipolar, fase deprimida del trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, fo-
bias, agorafobia, ansiedad social, fobia social, fobias simples, trastorno de ansiedad
15 por separación, síndrome de estrés post-traumático, trastorno de personalidad huida,
eyaculación precoz, trastornos de la alimentación, trastorno de atracones compulsivos,
anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, obesidad; dependencias de productos químicos y
adiciones al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina, marihuana y benzodiazepi-
nas; dolor de cabeza en racimos, migraña, dolores, enfermedad de Alzheimer, tras-
20 torno obsesivo compulsivo, trastorno de angustia, trastorno de angustia con agorafobia,
trastornos de la memoria, demencia, trastornos amnésicos y declinación cognitiva
relacionada con la edad (ARCD), enfermedades de Parkinson, demencia en la enfer-
medad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y disquinesias tardías,
trastornos endocrinos, hiperprolactinemia, vasoespasmo, vasoespasmo en la vascula-
25 tura cerebral, ataxia cerebelar; trastornos en el tracto gastrointestinal que implican
cambios en la motilidad y la secreción; síntomas negativos de la esquizofrenia, sín-
drome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por esfuerzo, síndrome
de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer, carcinoma
pulmonar de células pequeñas, hemicránea paroxismal crónica, dolores de cabeza
30 asociados con trastornos vasculares, autismo, trastorno generalizado del desarrollo sin
especificar (PDDNOS, por sus siglas en inglés), trastorno de Asperger, mutismo selec-
tivo, trastorno de vocalización o movimiento involuntario crónico, trastorno de somati-
zación, insomnio, trastorno explosivo intermitente, piromanía, adicción al juego, tras-
35 torto del control de los impulsos, trastorno disfórico premenstrual y trastorno de hiperac-
tividad con déficit de atención (ADHD) en un mamífero, particularmente un ser huma-

66

- 28 -

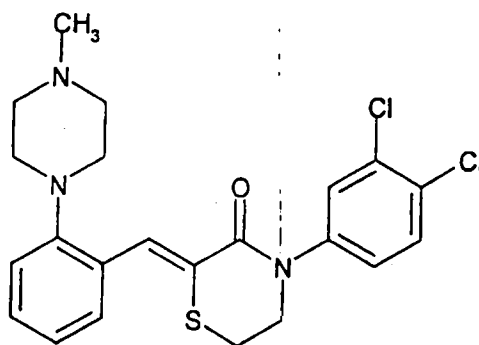
no, que comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

SAL DE ÁCIDO CÍTRICO DE UN COMPUESTO TERAPÉUTICO
Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN

RESUMEN

5

La presente invención se refiere a un polimorfo de la sal citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona:



10

y sus composiciones farmacéuticas.

FIGURA 1

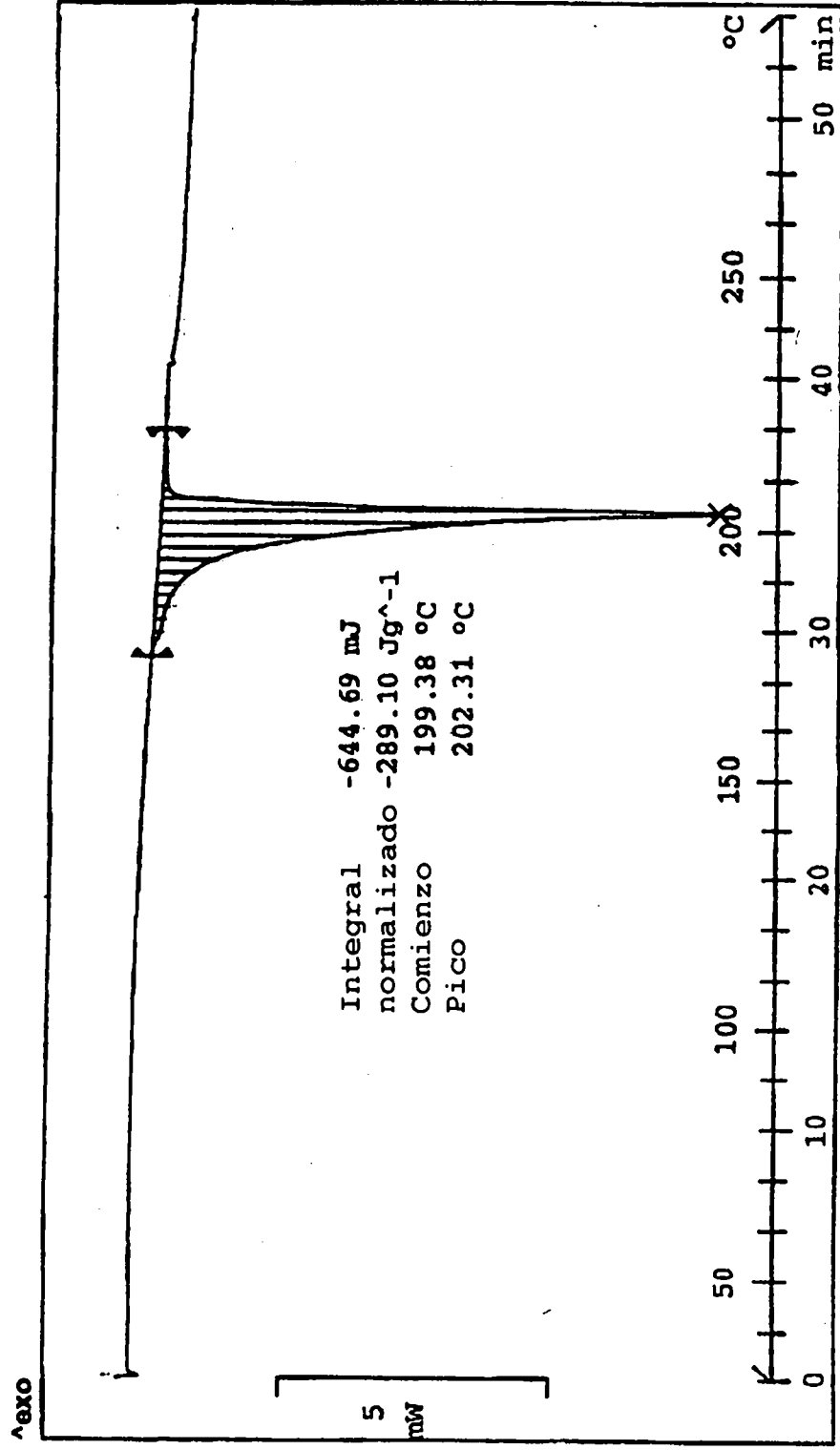


FIGURA 2

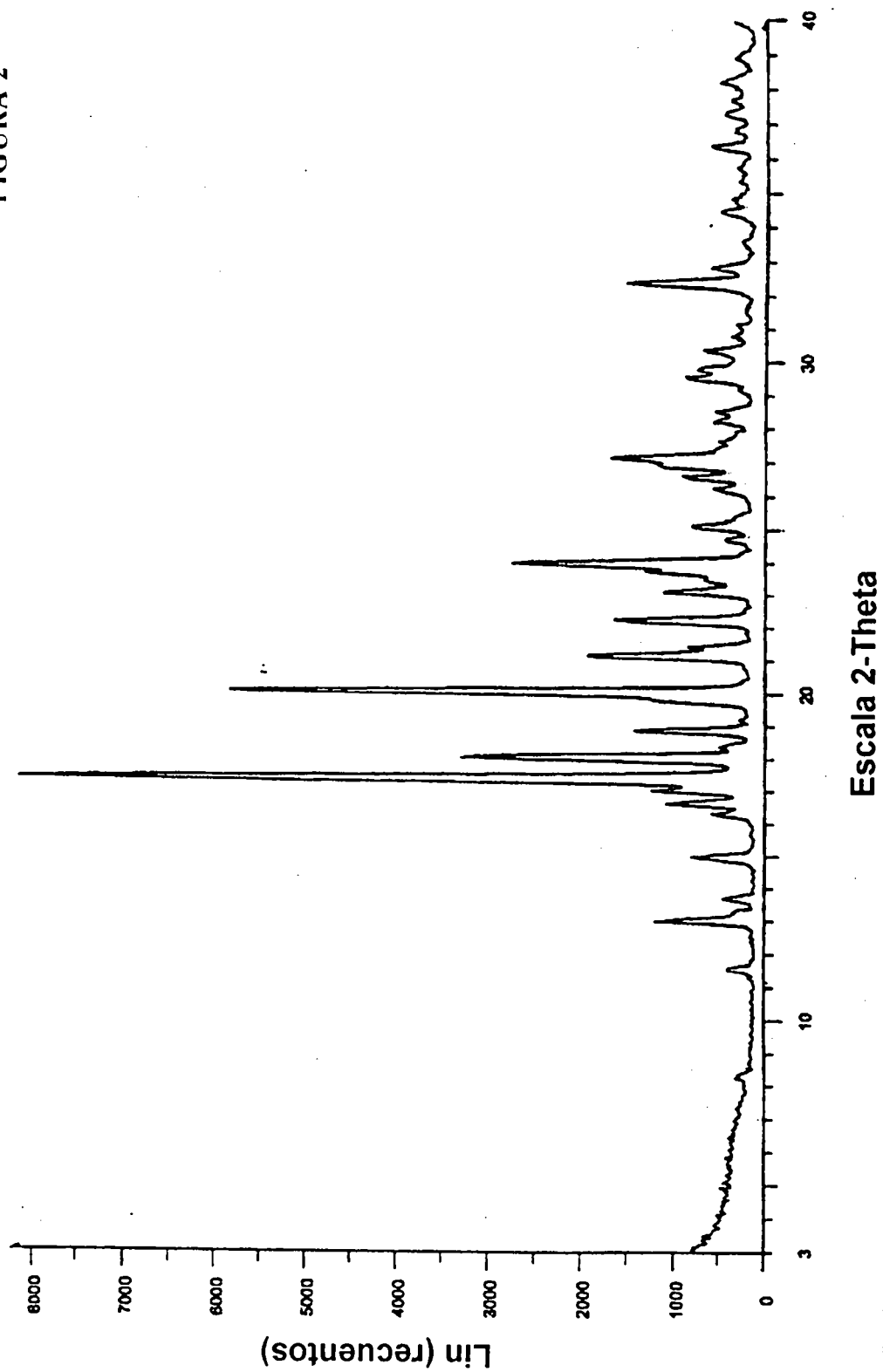
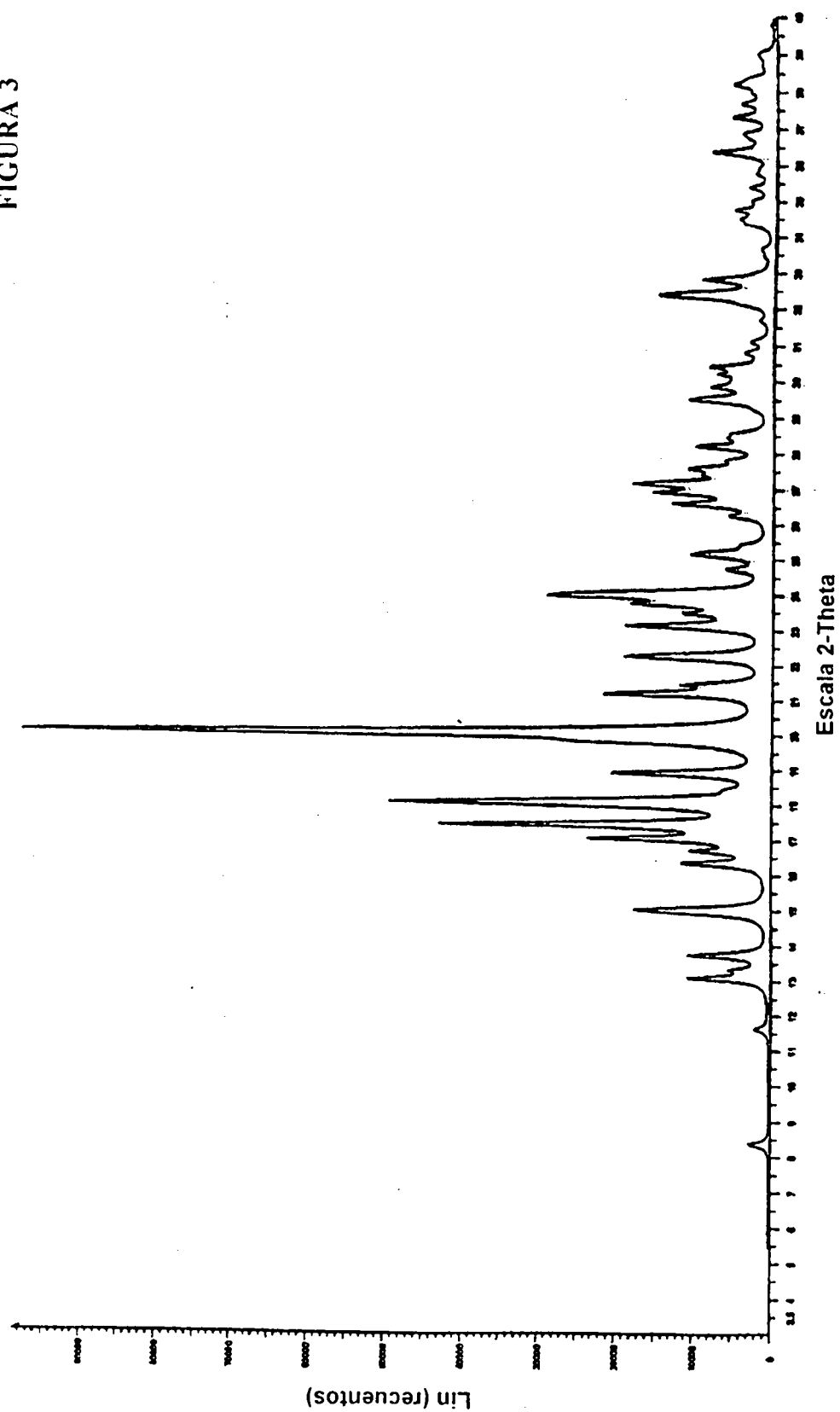


FIGURA 3



70

22

FIGURA 4

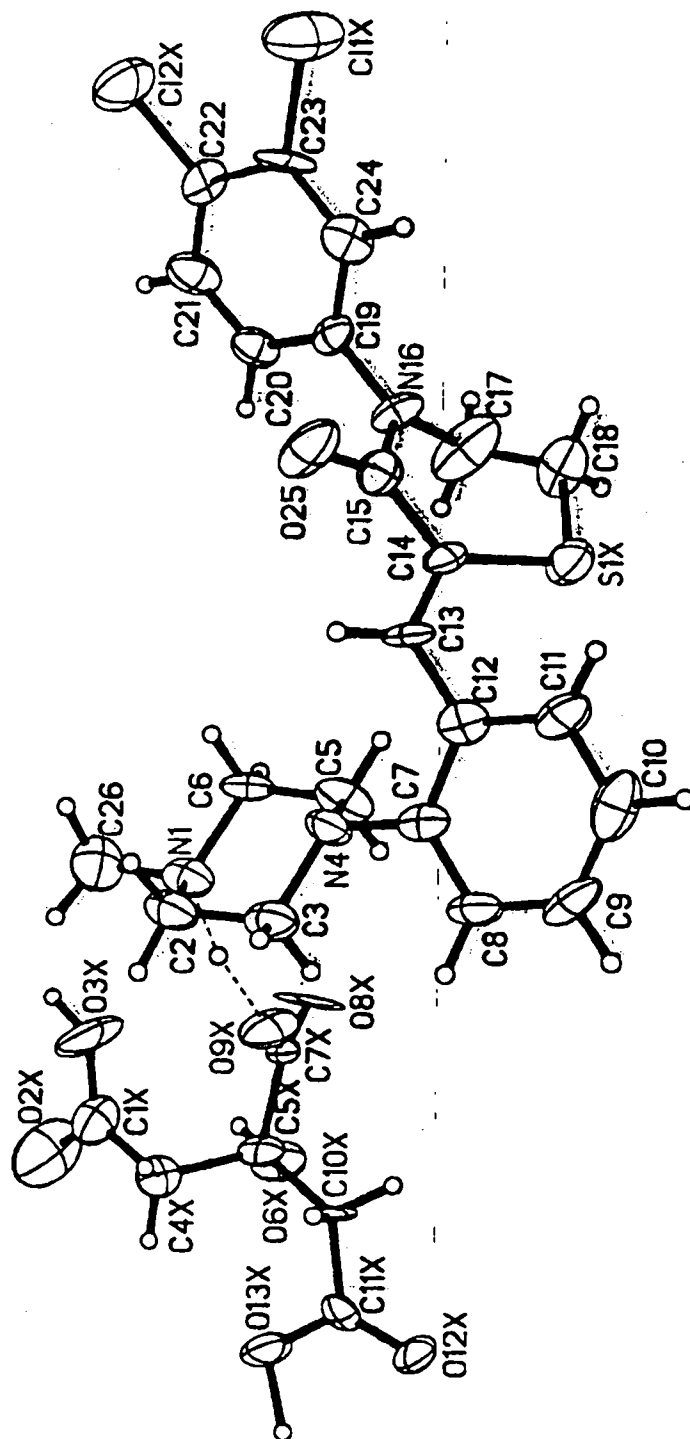
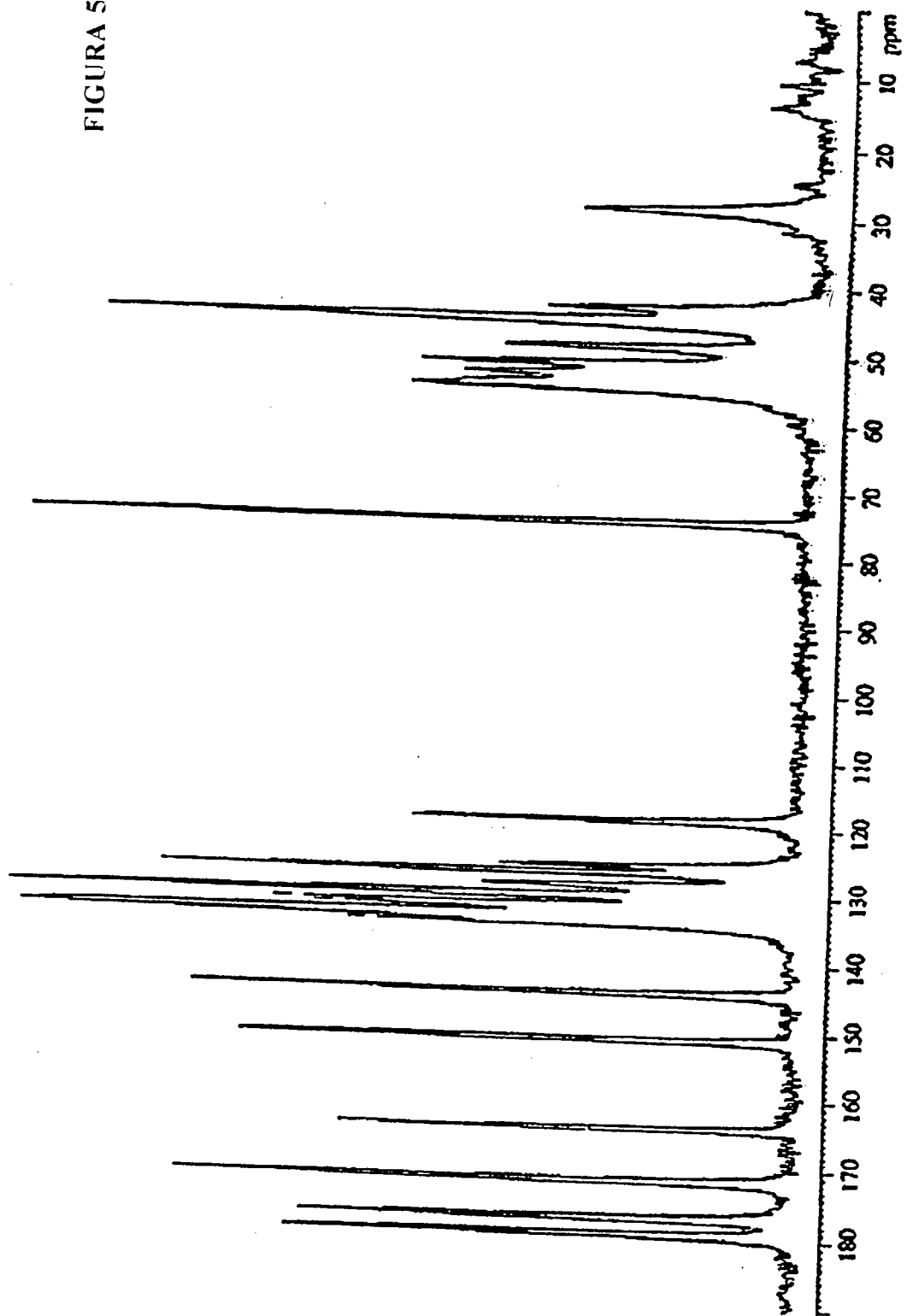


FIGURA 5



PATENT COOPERATION TREATY

B

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

RECEIVED

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

JUL 16 2003

MP PATENT DEPT

Date of mailing
11/07/2003

Applicant's or agent's file reference
PC23157AADJ

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB02/04972

International filing date (day/month/year)
25/11/2002

Priority date (day/month/year)
07/12/2001

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

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

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

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

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized officer

Geier, A
Tel. +49 30 25901-706



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC23157AADJ	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB02/04972	International filing date (day/month/year) 25/11/2002	Priority date (day/month/year) 07/12/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D279/12		
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 6 sheets, including this cover sheet.

- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

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

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

Date of submission of the demand 20/12/2002	Date of completion of this report 11.07.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized officer Frelon, D Telephone No. +49 30 25901 312 

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB02/04972

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):
- Description, pages:**

1-20 as originally filed

Claims, No.:

1-13 as originally filed

Drawings, sheets:

1/5-5/5 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB02/04972

☐ the drawings, sheets:

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

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

6. Additional observations, if necessary:

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

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

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 13.

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

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

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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 13.

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

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

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

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

1. Statement

Novelty (N)

Yes: Claims 1-12

77

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB02/04972

	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-12
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-12
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/04972

Re Item III

Claim 13 is directed to a method of treatment of the human or animal body by surgery or therapy. It relates to subject-matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34 (4) (a)(i) PCT).

Under the terms of Rule 39.1(iv) PCT, the IPEA is not required to carry out an examination of such claim, but as indicated in the ISR, the search was carried out and based on the alleged effects of the claimed compound (Rule 67.1 (iv) PCT).

Re Item V

1. Cited Documents

The following documents cited in the International Search Report, are considered to represent relevant available prior art; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

D1: WO 98 14433 cited in the application

D2: WO 02 46167 cited in the application

2. Novelty

The citrate salt is not specifically disclosed in the prior art. The present subject-matter is a selection from the prior art where citric acid is mentioned as a possible acid addition salt.

3. Inventive step

3.1 The problem appears from the description to be the provision of a citric acid salt of the compound exemplified in examples 5 and 14 of the prior art documents (same numbering in both documents).

In order to ground the inventive step, the Applicant says on page 6 that the citrate salt

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/04972

of the invention is only slightly hygroscopic, has high aqueous solubility and is relatively inert towards common excipients. It is additionally mentioned that the known acid addition salts are generally so hygroscopic as to render them unsuitable for pharmaceutical uses. The hygroscopicity and the aqueous solubility of the citrate salt of the invention have been measured. The solid state stability in light, elevated temperatures and high humidity is said to be excellent.

Such results could not be directly taken from the teaching of the available prior art and therefore can be taken as a basis for the acknowledgment of the presence of an inventive step.

3.2 Nevertheless, terms like "about" which are source of uncertainty should have been deleted. Indeed, they are not consistent with a specific definition of the inventive subject-matter.

Reference to methods of treatment should have been deleted or amended since this is not part of the invention. The cited applications cannot be "incorporated by reference"; this expression is ambiguous as it makes reference to subject-matters which do not relate directly to the very invention. They can only be cited *per se*. At a regional or national level the objection may be arisen again.

4. Industrial applicability

4.1 No objection re industrial applicability of claim 13 arises insofar the claimed compound would exhibit the alleged unexpected pharmacological properties (Article 33 (4) PCT).

4.2 For the assessment of the present claim 13 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claim. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claim to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 02/04972

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D279/12 A61K31/54

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 A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 14433 A (PFIZER ;HOWARD HARRY RALPH (US)) 9 April 1998 (1998-04-09) cited in the application examples 5,14; page 8, line 5	1-13
A,P	WO 02 46167 A (CHAPPELL PHILLIP BRANCH ;HOWARD HARRY RALPH JR (US); SPROUSE JEFFR) 13 June 2002 (2002-06-13) cited in the application examples 5,14; page 6, line 10	1-13

☐ 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.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 March 2003

Date of mailing of the international search report

13/03/2003

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

Frelon, D

82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 02/04972

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

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 13 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

patent family members

PCT/IB 02/04972

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9814433	A	09-04-1998	AP 769 A	30-09-1999
			AU 732451 B2	26-04-2001
			AU 3951497 A	24-04-1998
			BG 103297 A	30-11-1999
			BR 9713239 A	04-04-2000
			CN 1329002 A	02-01-2002
			CN 1231661 A ,B	13-10-1999
			EA 2157 B1	24-12-2001
			EP 0929528 A1	21-07-1999
			HR 970540 A1	31-08-1998
			WO 9814433 A1	09-04-1998
			JP 2000503679 T	28-03-2000
			JP 3121355 B2	25-12-2000
			KR 2000048731 A	25-07-2000
			NO 991525 A	28-05-1999
			NZ 334215 A	29-09-2000
			PL 332629 A1	27-09-1999
			SK 41099 A3	12-09-2000
			TR 9900660 T2	21-07-1999
			US 6403592 B1	11-06-2002
			US 2002091118 A1	11-07-2002
			US 2002091119 A1	11-07-2002
			US 2002147194 A1	10-10-2002
			US 6380186 B1	30-04-2002
			US 2002049214 A1	25-04-2002
			US 2002072519 A1	13-06-2002
			US 2002091117 A1	11-07-2002
			ZA 9708703 A	30-03-1999
WO 0246167	A	13-06-2002	US 2002049214 A1	25-04-2002
			AU 1262202 A	18-06-2002
			WO 0246167 A1	13-06-2002

83

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION /	()	(/)
MODELO DE UTILIDAD	()	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(/)
- Descripción de la invención.	()	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(/)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(/)

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o 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.

Claudia M Nova

Fecha:

2020
Bogotá D C

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

REFERENCIA:	Radicación N°	04-52216
	Solicitud internacional	PCT/IB02/004972
	Fecha inicio fase nacional	07/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1084
	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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, 06 AGO. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.