



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-116892

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "FORMAS POLIMORFAS DE (2S)-(4E)-N-METIL-5-(3-ISOPROPOXIPIRIDIN)IL] -4-PENTEN-2-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 213/63

71. SOLICITANTE TARGACEPT, INC.

DOMICILIO WINSTON-SALEM, ESTADO DE NORTH CAROLINA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 31 OCT. 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116892- -00000-0000

Fecha: 2008-10-31 16:28:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: TARGACEPT, INC.

Dirección: 200 East First Street, Suite 300,
Winston-salem, NC 27101-4165, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Winston-
salem, estado de North Carolina,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED A RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: DULL, Gary, Maurice; y MUNOZ, Julio, A.

Dirección: 6025 Shallowford Road, Lewisville, NC 27023 y 214 Lakeside Drive,
Walnut Cove, NC 27052.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/068446

Fecha: 08/05/07

Publicación Internacional No. WO 2007/134034 A1

Fecha: 22/11/07

⑥

Título (54) "FORMAS POLIMORFAS DE (2S)-(4E)-N-METIL-5-(3-ISOPROPOXIPIRIDIN)IL]-4-PENTEN-2-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 213/63.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

09/05/06

(31) Número de Solicitud

60/746,821

⑨

Comprobante de Pago No. 08 -79,761

Fecha: Octubre 7 de 2008

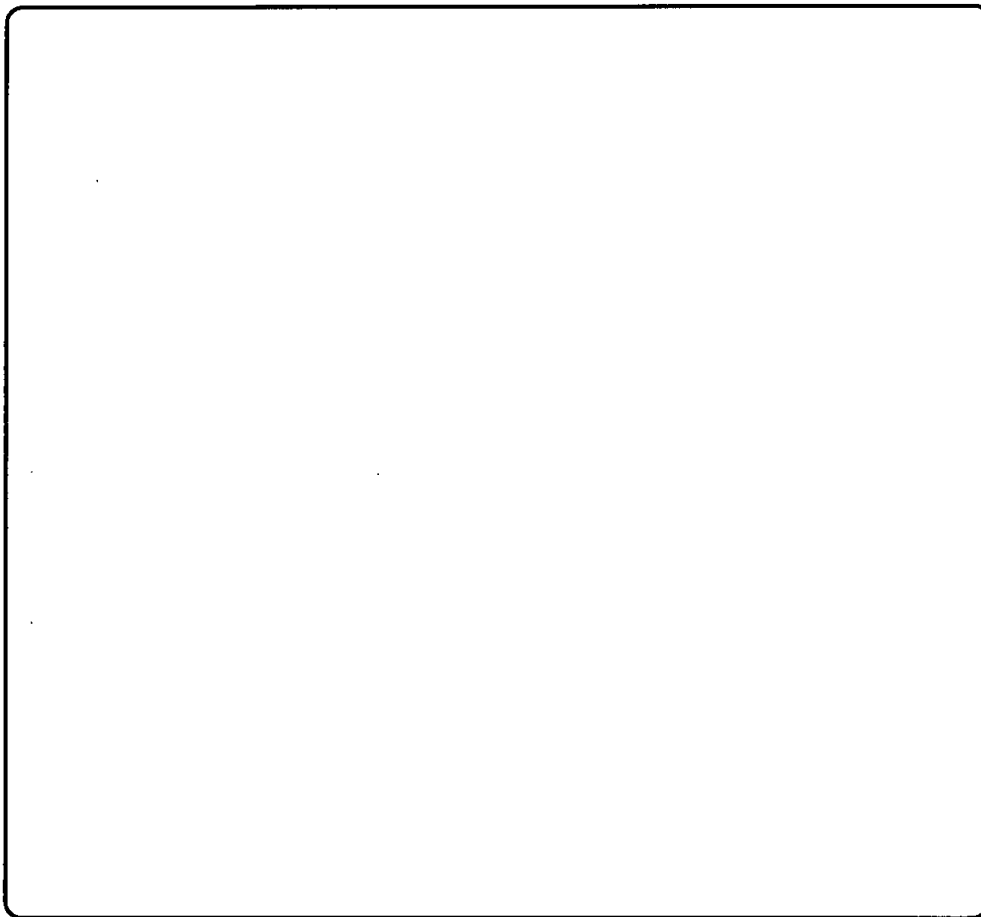
10

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.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Opinión Escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature of Alicia Lloreda Ricaurte]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 79,761
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116892- -00000-0000

Fecha: 2008-10-31 16:28:50 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891946	07/10/2008	11,020,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl: C07D 213/63	
(22) Fecha de solicitud: 31-10-08					(71) Solicitante(s) TARGACEPT, INC.	
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		60/746,821		09-05-06		US
					(72) Inventor(es) DULL, Gary, Maurice; y MUNOZ, Julio, A..	
					(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 09-12-08				(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 22/11/07	
	Fecha de presentación de la solicitud: 08/05/07				N° publicación: WO 2007/134034 A1	
	No. de solicitud PCT/US2007/068446					
(54) Titulo: "FORMAS POLIMORFAS DE (2S)-(4E)-N-METIL-5-(3-ISOPROPOXIPIRIDIN)IL] -4-PENTEN-2-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"						

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un polimorfo cristalino A de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados (2-θ°) en alrededor de 7.6 y 15.2 y 19.7.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 31/10/08

(51) Clasificación Internacional : C07D 213/63

(71) Solicitante(s) TARGACEPT, INC.

(72) Inventor(es) DULL, Gary, Maurice; y MUNOZ, Julio, A.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/746,821

(32) **Fecha**
09-05-06

(33) **País**
US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09-12-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 22/11/07

Fecha de presentación de la solicitud: 08/05/07

N° publicación: **WO 2007/134034 A1**

No. de solicitud **PCT/US2007/068446**

(54) Título: "FORMAS POLIMORFAS DE (2S)-(4E)-N-METIL-5-(3-ISOPROPOXIPIRIDIN)IL]-4-PENTEN-2-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 31/10/08

(51) Clasificación Internacional : C07D 213/63

(71) Solicitante(s) TARGACEPT, INC.

(72) Inventor(es): DULL, Gary, Maurice; y MUNOZ, Julio, A.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/746,821

09-05-06

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09/12/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 08/05/07

No. de solicitud **PCT/US2007/068446**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 22/11/07

No. Publicación : **WO 2007/134034 A1**

(54) Título: **"FORMAS POLIMORFAS DE (2S)-(4E)-N-METIL-5-(3-ISOPROPOXIPIRIDIN)IL] -4-PENTEN-2-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un polimorfo cristalino A de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados (2-θ°) en alrededor de 7.6 y 15.2 y 19.7.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:
WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, PLLC
Attn. Massey, Jr., Carl B.
7037
Atlanta GA 30357-0037
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference T103 1740PCT	Date of mailing (day/month/year) 04/10/2007
International application No. PCT/US2007/068446	International filing date (day/month/year) 08/05/2007
Applicant TARGACEPT, INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

RECEIVED

OCT 09 2007

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Federico Bonomelli WOMBLE, CARLYLE SANDRIDGE & RICE PLLC
---	---

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference T103 1740PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/068446	International filing date (day/month/year) 08/05/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/05/2006
Applicant TARGACEPT, INC.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

**POLYMORPH FORMS OF
 (2S) - (4E) -N-METHYL-5- (3-ISOPROPOXYPYRIDIN) YL] -4-PENTEN-2-AMINE FOR THE
 TREATMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS**

5. With regard to the abstract,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

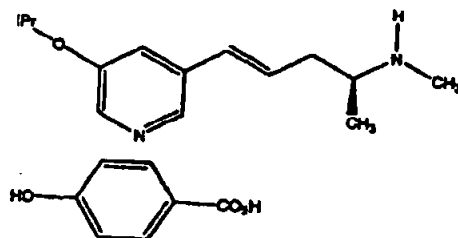
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2007/068446

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Polymorph forms of (2S)-(4E)-N-methyl-5-[3-(5-isopropoxyphenyl)]-4-penten-2-amine p-hydroxybenzoate, and methods for their preparation, pharmaceutical composition containing said polymorph(s) and use, are disclosed. The polymorphs can be administered to patients susceptible to or suffering from conditions and disorders, such as central nervous system disorders, to treat and/or prevent such disorders.



International application No PCT/US2007/068446		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D213/63 A61K31/44 A61P25/28		
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) 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, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/65876 A (REYNOLDS TOBACCO CO R [US]) 23 December 1999 (1999-12-23) cited in the application example 12	1-14
P,X	WO 2006/053039 A (TARGACEPT INC [US]) 18 May 2006 (2006-05-18) example 2	1-14
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 September 2007		Date of mailing of the international search report 04/10/2007
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 Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/068446

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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 claims 9-11 are 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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.

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/068446

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9965876	A	23-12-1999	AT 273956 T	15-09-2004
			AU 4230799 A	05-01-2000
			BR 9911325 A	03-04-2001
			CA 2334923 A1	23-12-1999
			DE 69919537 D1	23-09-2004
			DE 69919537 T2	08-09-2005
			EP 1086082 A1	28-03-2001
			ES 2228054 T3	01-04-2005
			JP 2002518373 T	25-06-2002
			PT 1086082 T	31-01-2005
WO 2006053039	A	18-05-2006	AU 2005304526 A1	18-05-2006
			AU 2005304575 A1	18-05-2006
			CA 2584448 A1	18-05-2006
			CA 2584586 A1	18-05-2006
			EP 1814852 A2	08-08-2007
			EP 1814853 A2	08-08-2007
			US 2006122238 A1	08-06-2006
			WO 2006053082 A2	18-05-2006

12

**(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau**



PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/134034 A1

(43) International Publication Date
22 November 2007 (22.11.2007)

(51) International Patent Classification:
C07D 213/63 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) International Application Number: PCT/US2007/068446

(22) International Filing Date: 8 May 2007 (08.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/746.821 9 May 2006 (09.05.2006) US

(71) **Applicant** (for all designated States except US): **Targa-cept, Inc.** [US/US]; 200 East First Street, Suite 300, Winston-salem, NC 27101-4165 (US).

(72) Inventors; and

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** DULL, Gary, Maurice [US/US]; 6025 Shallowford Road, Lewisville, NC 27023 (US). MUNOZ, Julio, A. [GT/US]; 214 Lakeside Drive, Walnut Cove, NC 27052 (US).

(74) **Agent:** MASSEY, Carl, B., JR.; Womble Carlyle Sandridge & Rice, PLLC, P.O. Box 7037, Atlanta, GA 30357-0037 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

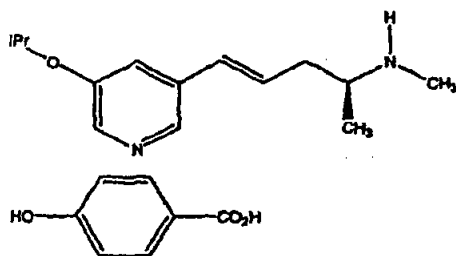
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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: POLYMORPH FORMS OF (2S) - (4E) -N-METHYL-5- (3-ISOPROPOXYPYRIDIN) YL] -4-PENTEN-2-AMINE FOR THE TREATMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS



(57) Abstract: Polymorph forms of (2S)-(4E)-N-methyl-5-[3-(5-isopropoxy-pyridin)yl]-4-penten-2-amine p-hydroxybenzoate, and methods for their preparation, pharmaceutical composition containing said polymorph(s) and use, are disclosed. The polymorphs can be administered to patients susceptible to or suffering from conditions and disorders, such as central nervous system disorders, to treat and/or prevent such disorders.

WO 2007/134034 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To: see form PCT/ISA/220		Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/US2007/068446	International filing date (day/month/year) 08.05.2007	Priority date (day/month/year) 09.05.2006
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D213/63 A61K31/44 A61P25/28		
Applicant TARGACEPT, INC.		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Cortés, José Telephone No. +49 89 2399-8206
---	--	--



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/068446

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/068446

Box No. III ~~Non-examination~~ of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 9-11

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9-11 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ 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 (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/068446

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-8,12-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/068446

Re Item II

Priority

The validity of the claimed priority date could not be checked, since the EPO is not in possession of a copy of the priority document.

This opinion has been established on the assumption that the claimed priority date is valid for the relevant parts of the Application.

Re Item III

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

Claims 9-11 relate 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 these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

D1: WO 99/65876 A (REYNOLDS TOBACCO CO R [US]) 23 December 1999 (1999-12-23), cited in the application

D2: WO 2006/053039 A (TARGACEPT INC [US]) 18 May 2006 (2006-05-18)

Novelty (Article 33(2) PCT)

D1 discloses the free base of the title compound in a non-crystalline form as well as the hemigalactate salt in a crystalline form. The claimed p-hydroxybenzoate salt of the title compound has not been disclosed in D1. The claimed matter is therefore novel.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 discloses the free base of the title compound in a non-crystalline form as well as the hemigalactate salt in a crystalline form. D1 also discloses the use of the title compound and its salts for the treatment of CNS disorders. D1 could be regarded as the closest prior art.

The problem of the invention was the provision of new compounds for the treatment of CNS disorders.

This problem has been solved by the provision of two crystalline forms of the p-hydroxybenzoate salt of the title compound.

D1 does not suggest the present p-hydroxybenzoate salt. The present invention is therefore based on an inventive step.

References to the description (Rule 6.2 (a) PCT)

Claims 5 and 6 contain a reference to the description.

Re Item VI

Certain documents cited

The P-document D2 discloses a crystalline form of the present p-hydroxybenzoate salt.

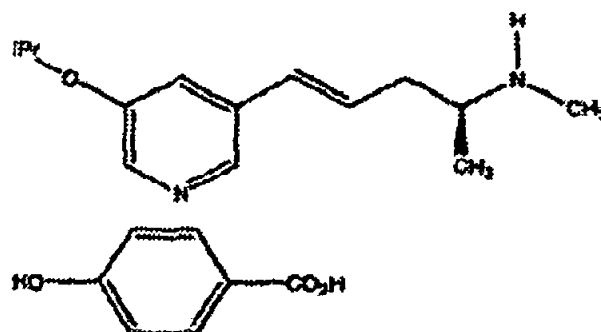
D2 could therefore become relevant for the assessment of novelty and inventive step in the regional phase.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

FORMAS POLIMORFAS DE (2S)-(4E)-N-METIL-5-(3-ISOPROPOXIPIRIDIN)IL]-
-4-PENTEN-2-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



Se revelan formas polimorfas de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, y métodos para su preparación, composición farmacéutica que contiene dicho(s) polimorfo(s) y uso. Los polimorfos pueden ser administrados a pacientes susceptibles a o que sufren de condiciones y trastornos, tales como trastornos del sistema nervioso central, para tratar y/o prevenir tales trastornos.

FORMAS POLIMORFAS DE (2S)-(4E)-N-METIL-5-(3-ISOPROPOXIPIRIDIN)IL]
-4-PENTEN-2-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 5 60/746,821, presentada el 9 de Mayo de 2006.

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con formas polimorfas novedosas de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, así como las composiciones farmacéuticas que incluyen las formas polimorfas. La presente invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones y trastornos, y particularmente condiciones y trastornos asociados con la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo, usando las formas polimorfas novedosas.

Antecedentes de la Invención

En la formulación de composiciones de fármaco, es importante que la sustancia fármaco esté en una forma en la cual pueda ser convenientemente manipulado y procesado. Esto es de importancia, no solo desde el punto de vista de obtener un proceso de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la posterior fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto activo.

Adicionalmente, en la fabricación de composiciones de fármaco, es importante que se proporcionen un perfil de concentración de fármaco en

plasma confiable, reproducible y constante plasma después de la administración a un paciente.

La estabilidad química, estabilidad en estado sólido, y la "vida en conservación" de los ingredientes activos también son factores muy importantes. La sustancia de fármaco, y las composiciones que lo contienen, deben preferiblemente ser capaces de ser almacenadas efectivamente durante períodos de tiempo apreciables, sin mostrar un cambio significativo en las características físico-químicas del componente activo (p.e., su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

Más aún, también es importante que sea capaz de proveer fármacos en una forma que sea tan químicamente pura como sea posible.

El experto apreciará que, típicamente, si un fármaco puede ser fácilmente obtenido en una forma estable, tal como una forma cristalina estable, se pueden proveer ventajas, en términos de facilidad de manejo, facilidad de preparación de composiciones farmacéuticas adecuadas, y un perfil de solubilidad más confiable.

El compuesto (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina es conocido por proveer beneficios en el área del tratamiento y/o prevención de trastornos del sistema nervioso central. El compuesto, su síntesis, y su uso en los métodos de tratamiento médico, se describe, por ejemplo en PCT WO 99/65876 a Caldwell et al., y en la solicitud US 11/270,018, cuyos contenidos están incorporados en la presente para referencia en su totalidad.

Resumen de la Invención

La presente invención se relaciona con dos formas polimórficas de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina (de aquí en adelante también referidos como Polimorfos A y B), a métodos para preparar las formas polimorfas, y las composiciones farmacéuticas que incluyen las formas polimorfas. Se revelan específicamente los polimorfos A y B de la sal de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina.

La presente invención también se relaciona con métodos para el tratamiento y/o prevención de una amplia variedad de condiciones o trastornos, y particularmente aquellos trastornos caracterizados por la disfunción de la neurotransmisión colinérgica nicotínica incluyendo trastornos que involucran neuromodulación de la liberación del neurotransmisor, tal como la liberación de dopamina. La presente invención se relaciona también con métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos, tales como trastornos del sistema nervioso central (SNC), que se caracterizan por una alteración de la liberación de neurotransmisor normal, y también para el tratamiento de ciertas condiciones (p.e., alivio del dolor). Los métodos involucran administrar a un sujeto una cantidad efectiva de las formas polimorfas novedosas, o composiciones farmacéuticas que incluyen tales formas polimorfas.

El polimorfo puede ser proporcionado en la forma de una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de una de las formas polimorfas o mezclas de las mismas, como se describe aquí. Las composiciones farmacéuticas que incorporan la(s) forma(s) polimorfa(s) de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, que, cuando se emplean en cantidades efectivas, interactúan con los sitios de receptor nicotínico relevantes de un sujeto, y que por ende tienen actuación como un

agente terapéutico de una amplia variedad de condiciones y trastornos, particularmente aquellos trastornos caracterizados por una alteración de la liberación de neurotransmisor normal.

Se cree que las composiciones farmacéuticas son seguras y efectivas con respecto a la prevención y tratamiento de una amplia variedad de condiciones y trastornos descritos más adelante.

Lo anterior y otros aspectos de la presente invención se explican en detalle en la descripción detallada y los ejemplos indicados a continuación.

Descripción Detallada

Las dos formas polimorfas de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, las composiciones farmacéuticas, métodos para preparar estas formas, y los métodos para el tratamiento y/o prevención usando estas formas, se describen en detalle a continuación.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una sal de la invención en forma sustancialmente cristalina. Aunque hemos encontrado que es posible producir formas de sal de la invención en formas que son más de 80% cristalinas, por "sustancialmente cristalina" incluimos más de 20%, preferiblemente más de 30%, y más preferiblemente más de 40% (p.e., más de cualquiera de 50, 60, 70, 80 o 90%) cristalino.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, también se provee una forma de sal de la invención en forma parcialmente cristalina. Por "parcialmente cristalina" incluimos 5% o entre 5% y 20% cristalina. El grado (%) de cristalinidad puede ser determinado por el experto usando difracción de polvo de rayos X (XRPD). También se pueden usar otras técnicas, tales como

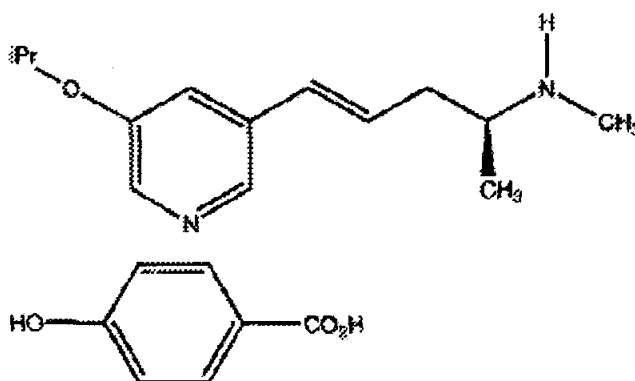
RMN de estado sólido, FT-IR, espectroscopía Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC) y microcalorimetría.

El término "estabilidad" como se define aquí, se refiere a estabilidad química y estabilidad de estado sólido. Por "estabilidad química", incluimos que puede ser posible almacenar formas de sal de la invención en una forma aislada, o en la forma de una composición en la cual se provee en mezcla con portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (p.e., en una forma de dosificación oral, tal como una tableta, cápsula, etc.), bajo condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de degradación química o descomposición. Por "estabilidad de estado sólido", incluimos que puede ser posible almacenar las formas de sal de la invención en una forma sólida aislada, o en la forma de una composición sólida en la cual esta se provee en mezcla con portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (p.e., en una forma de dosificación oral, tal como una tableta, cápsula, etc.), bajo condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de transformación de estado sólido (p.e., cristalización, recristalización, transición de fase del estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación). Ejemplos de "condiciones de almacenamiento normales" incluyen temperaturas de entre menos 80 y mas 50 °C (preferiblemente entre 0 y 40 °C y más preferiblemente temperaturas ambiente, tal como 15 a 30 °C), presiones entre 0.1 y 2 bar (preferiblemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre 5 y 95% (preferiblemente 10 a 60%), y/o una exposición 460 lux de luz UV/visible, por períodos prologados (p.e. mayor o igual a seis meses). Bajo tales condiciones, se puede encontrar que las formas de sal de la invención son de menos de 15%, más preferiblemente menos de 10%, y especialmente menos de 5%, químicamente degradadas/descompuestas, o transformadas en estado sólido, según sea apropiado. El experto apreciará que los límites superior e inferior mencionados anteriormente para temperatura, presión y humedad relativa representan

extremos de condiciones de almacenamiento normales, y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante almacenamiento normal (p.e., una temperatura de 50 °C y una presión de 0.1 bar).

I. (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina

Los compuestos descritos aquí son polimorfos de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, que tiene la formula:



La manera en la cual el p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, en sus formas polimórficas, pueden prepararse puede variar. Los criterios para preparar (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina se describen, por ejemplo, en PCT WO 99/65876 a Caldwell et al., y la solicitud US 11/270,018, pertinente a porciones de las cuales se resumen a continuación.

Un criterio sintético involucra una síntesis convergente, en la cual la cadena lateral, (2S)-N-metil-N-(ter-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina está acoplada con la piridina 3-sustituida 5-halo-sustituida, 5-bromo-3-isopropoxipiridina, bajo condiciones de reacción de Heck, seguida por la remoción del grupo protector de ter-butoxicarbonilo. Típicamente, se usan los

tipos de procedimientos indicados en W. C. Frank et al., *J. Org. Chem.* **43**: 2947 (1978) y N. J. Malek et al., *J. Org. Chem.* **47**: 5395 (1982) que involucra un acoplamiento catalizado con paladio de una olefina y un haluro aromático. La (2S)-N-metil-N-(ter-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina requerida puede ser sintetizada de la siguiente forma: (i) el (2R)-4-penten-2-ol puede ser preparado a partir de óxido de (R)-(+)-propileno, de acuerdo con los procedimientos indicados en A. Kalivretenos, J. K. Stille, y L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **56**: 2883 (1991), y luego tratada con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina para dar p-toluensulfonato de (2R)-4-penten-2-ol. (ii) El tosilato resultante puede ser calentado con 20 equivalentes molares de metilamina (como una solución acuosa al 40%) en dimetilformamida para dar (2S)-N-metil-4-penten-2-amina. (iii) La amina resultante se puede dejar reaccionar con dicarbonato de di-ter-butilo en éter para dar la cadena lateral, (2S)-N-metil-N-(ter-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina.

La piridina halo-sustituida, (p.e., 5-bromo-3-isopropoxipiridina) puede ser sintetizada por dos rutas diferentes. En una preparación, la 3,5-dibromopiridina es calentada a 140 °C por 14 horas con 2 equivalentes molares de isorpopóxido de potasio en isopropanol seco en la presencia de polvo de cobre (5%, p/p de la 3,5-dibromopiridina) en un tubo de vidrio sellado para dar 5-bromo-3-isopropoxipiridina. Una segunda preparación de 5-bromo-3-isopropoxipiridina a partir de ácido 5-bromonicotínico puede realizarse de la siguiente forma: (i) el ácido 5-bromonicotínico es convertido a 5-bromonicotinamida mediante el tratamiento con cloruro de tionilo, seguido por la reacción del cloruro de ácido intermediario con amoníaco acuoso, (ii) La 5-bromonicotinamida resultante, descrita previamente por C. V. Greco et al., *J. Heterocyclic Chem.* **7**(4): 761 (1970), es sometida a degradación de Hofmann mediante el tratamiento con hidróxido de sodio y una solución al 70% de hipoclorito de calcio, (iii) La 3-amino-5-bromopiridina resultante, descrita previamente por C. V. Greco et al., *J. Heterocyclic Chem.* **7**(4): 761 (1970), se

puede convertir a 5-bromo-3-isopropoxipiridina mediante diazotización con nitrito de isoamilo bajo condiciones ácidas, seguida por el tratamiento de la sal de diazonio intermediaria con isopropanol para dar 5-bromo-3-isopropoxipiridina. El acoplamiento catalizado con paladio de 5-bromo-3-isopropoxipiridina y (2S)-N-metil-N-(ter-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina se realiza en acetonitrilo-trietilamina (2:1, v,v) usando un catalizador que consiste de 1% mol de acetato de paladio(II) y 4% mol de tri-o-tolilfosfina. La reacción se puede realizar calentando los componentes a 80°C por 20 horas para dar (2S)-(4E)-N-metil-N-(ter-butoxicarbonil)-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina. La remoción del grupo protector de ter-butoxicarbonilo puede realizarse mediante tratamiento con 30 equivalentes molares de ácido trifluoroacético en anisol a 0 °C para dar (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina.

II. Sal de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina

Típicamente, la sal de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina se prepara mediante la reacción de aproximadamente un equivalente de ácido p-hidroxibenzóico con (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina en algún solvente adecuado, tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo, o acetonitrilo. Algunas veces hay agua presente en la mezcla de reacción. Estos procedimientos se describen en detalle en la solicitud de Estados Unidos 11/270,018.

III. Polimorfos de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina – sal de hidroxibenzoato

Se revelan los polimorfos A y B de la sal de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina. Las formas polimorfas de p-hidroxibenzoato (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina se preparan recrystalizando la sal en varios solventes. Se dan procedimientos representativos en los Ejemplos. Se puede utilizar una variedad de solventes en la formación de los polimorfos A y B. La elección apropiada de solvente(s) para recrystalización provee ya sea el polimorfo A o B en forma relativamente pura (p.e., más de 95% de polimorfo A o más de 95% de polimorfo B). La invención provee así tanto el polimorfo A como el polimorfo B en forma relativamente pura (más de 95% de pureza polimórfica).

Dependiendo de la manera mediante la cual se forman los polimorfos descritos aquí, el polimorfo puede tener estructuras cristales que ocuyen solventes que están presentes durante la formación del polimorfo. Así, el polimorfo puede encontrarse como hidratos y otros solvatos de diferente estequiometría de solvente con relación al p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina. Solventes representativos que se pueden usar para preparar y/o recrystalizar los polimorfos incluyen, sin limitación, etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo, y/o acetonitrilo.

Se puede usar una serie de técnicas de estado sólido para evaluar dos formas polimórficas de la sal de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina. Se usó la Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD) para evaluar la fase cristalina única y las características estructurales de los polimorfos y mezclas. También se puede realizar la Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC).

Un aspecto de la invención se relaciona con una mezcla de polimorfo A y polimorfo B. En una realización, la relación de polimorfo A a B es 40 a 60. En

otra realización, la relación es 30 a 70. En una realización adicional, la relación es 20 a 80. En aún otra realización, la relación es 10 a 90. En ya otra realización, la realización es 5 a 95. Así mismo, en una realización, la relación de polimorfo B a A es 40 a 60. En otra realización, la relación es 30 a 70. En una realización adicional, la relación es 20 a 80. En ya otra realización, la relación es 10 a 90. En ya otra realización, la relación es 5 a 95.

Así, la invención provee también mezclas de polimorfos A a B en relaciones que varían de 5:95 a 95:5.

IV. Métodos de Tratamiento

Las formas de sal descritas aquí se pueden usar en métodos para la prevención y/o tratamiento de una condición o trastorno en un sujeto susceptible a tal condición o trastorno. Por ejemplo, una cantidad efectiva de un compuesto efectivo por proporcionar algún grado de prevención de la progresión de un trastorno del SNC (p.e., proporcionar efectos protectores), mejora de los síntomas de un trastorno del SNC, y mejora de la reocurrencia de un trastorno del SNC, se puede administrar a un paciente en necesidad del mismo.

Los compuestos se puede usar para tratar y/o prevenir aquellos tipos de condiciones y trastornos para los cuales otros tipos de compuestos nicotínicos han sido propuestos como terapéuticos. Ver, por ejemplo, Williams et al. DN&P 7(4):205-227 (1994), Arneric et al., CNS Drug Rev. 1(1): 1-26 (1995), Arneric et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79-100 (1996), Bencherif et al., JPET 279:1413 (1996), Lippiello et al., JPET 279:1422 (1996), Damaj et al., Neuroscience (1997), Holladay et al., J. Med. Chem 40(28): 4169-4194 (1997), Bannon et al., Science 279: 77-80 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, y las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,583,140 a Bencherif et al.,

5,597,919 a Dull et al., y 5,604,231 a Smith et al, cuyas revelaciones se incorporan aquí para referencia en su totalidad.

Los compuestos modulan los receptores nicotínicos en el cerebro del paciente. Como tales, estos compuestos tienen la habilidad de expresar farmacología nicotínica, y en particular, actuar como agonistas parciales nicotínicos.

Las constantes de unión al receptor proporcionan una medida de la habilidad del compuesto para unirse a la mitad de los sitios de receptor relevantes de ciertas células cerebrales del paciente. Ver, Cheng, et al., Biochem. Pharmacol. 22:3099 (1973). El compuesto de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina usado para preparar las formas de sal tiene afinidad extremadamente alta para los receptores relevantes, con una afinidad de unión en el rango nM bajo.

Los compuestos tiene la habilidad de demostrar una función nicotínica modulando efectivamente la secreción de neurotransmisor de las neuronas. Como tales, estos compuestos tienen la habilidad relevante de afectar la liberación de acetilcolina, dopamina, y otros neurotransmisores por las neuronas.

Los compuestos, cuando se emplean en cantidades efectivas de acuerdo con los métodos descritos aquí, son selectivos a ciertos nicotínicos relevantes, pero no causan activación significativa de los receptores asociados con efectos secundarios indeseables a concentraciones al menos mayores que aquellos requeridos para la modulación de la actividad neuronal del SNC. La selectividad de los compuestos contra aquellos receptores del tipo ganglios responsables de los efectos secundarios cardiovasculares está demostrada por una falta de la habilidad de aquellos compuestos de activar la función nicotínica

del tejido cromafín adrenal a concentraciones mayores que las requeridas para la modulación de la actividad neuronal del SNC.

Así, la administración de los compuestos provee una ventana terapéutica en la cual se provee el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, y se evitan ciertos efectos secundarios. Esto es, una dosis efectiva del compuesto es suficiente para proveer los efectos deseados en el SNC, pero es insuficiente (p.e., no está en un nivel suficientemente alto) para proporcionar efectos secundarios indeseables. Las composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos del SNC, incluyendo trastornos neurodegenerativos, trastornos neuroquímicos, trastornos neurológicos, y adicciones. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar déficits cognitivos (relacionados con la edad u otros), trastornos de atención y demencias (incluyendo aquellas debidas a agentes infecciosos o alteraciones metabólicas); para proporcionar neuroprotección; tratar convulsiones y múltiples infartos cerebrales; tratar trastornos del estado de ánimo, compulsiones y comportamientos adictivos; proporcionar analgesia; y controlar la inflamación (tal como mediada por citoquinas y el factor nuclear kappa B) y tratar trastornos inflamatorios. Entre los trastornos, enfermedades y condiciones, que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar, están: deterioro de la memoria relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia pre-senil (enfermedad de Alzheimer de aparición temprana), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, complejo de demencia del SIDA, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, Parkinsonismo incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, esclerosis múltiple, esclerosis lateral

amiotrófica, epilepsia, depresión, trastornos de pánico, trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, arranques de furia, síndrome de Tourette, autismo, adicción a drogas y alcohol, adicción al tabaco, obesidad, dolor agudo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, colitis ulcerativa, síndrome de intestino irritable, caquexia, osteoartritis, soriasis, artritis reumatoide, endotoxemia, sepsis, asma, aterosclerosis y fibrosis pulmonar idiopática.

Así, la presente invención se relaciona con las formas de sal mencionadas anteriormente para uso en terapia. La presente invención se relaciona además con el uso de dichas formas de sal, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central. También se provee un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de las formas de sal de la presente invención. Se provee además un método para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste de deterioro de la memoria relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia pre-senil (enfermedad de Alzheimer de aparición temprana), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, complejo de demencia del SIDA, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, y trastorno esquizoafectivo. Incluso se provee además un método para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste del tratamiento de demencia leve a moderada del tipo Alzheimer, trastorno de déficit de atención, deterioro cognitivo leve y deterioro de la memoria asociado con la edad.

V. Composiciones Farmacéuticas

De acuerdo con una realización de la presente invención, se provee una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de las formas de sal de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables y/o portadores inertes.

La manera en la cual las composiciones son administradas puede variar. Los compuestos pueden ser administrados mediante inhalación (p.e., en la forma de un aerosol ya sea naturalmente o usando artículos de liberación del tipo indicado en la Patente de Estados Unidos No. 4,922,901 a Brooks et al., cuya revelación está incorporada aquí en su totalidad); tópicamente (p.e., en forma de loción); oralmente (p.e., en forma líquida dentro de un solvente tal como un líquido acuoso o no acuoso; intravenosamente (p.e., dentro de una solución de dextrosa o salina); como una infusión o inyección (p.e., como una suspensión o como una emulsión en un líquidos farmacéuticamente aceptable o mezcla de líquidos); intratecalmente; intracerebroventricularmente; o transdérmicamente (p.e., usando un parche transdérmico o mediante inyección de polvo). Aunque es posible administrar las composiciones en la forma de un químico activo en masa, se prefiere presentar cada compuesto en la forma de una composición farmacéutica para administración eficiente y efectiva. Los métodos ejemplares para administrar tales compuestos será obvio para los expertos en la técnica. Por ejemplo, las composiciones pueden ser administradas en la forma de una tableta, una cápsula de gelatina dura o como una cpásula de liberación en el tiempo. La administración de las composiciones farmacéuticas descritas aquí puede ser intermitente, o a una velocidad gradual, continua, constante o controlada a un animal de sangre caliente, (p.e., un mamífero tal como un ratón, rata, gato, conejo, perro, cerdo, vaca, o mono); pero convenientemente, es preferiblemente administrado a un ser humano. Adicionalmente, el momento

del día y el número de veces por día que se administra la composición farmacéutica puede variar. La administración es preferiblemente tal que los ingredientes activos de la composición farmacéutica interactúan con los sitios de receptor dentro del cuerpo del sujeto que efectúan el funcionamiento del SNC. Más específicamente, al tratar un trastorno del SNC, la administración es preferiblemente tal que optimice el efecto sobre aquellos subtipos de receptor relevantes, que tienen un efecto al funcionamiento del SNC, minimizando los efectos en los subtipos de receptor del tipo músculo.

La dosis apropiada del compuesto es aquella cantidad efectiva para evitar la ocurrencia de los síntomas del trastorno o tratar algunos síntomas del trastorno que el paciente sufre. Por "cantidad efectiva", "cantidad terapéutica" o "dosis efectiva" se entiende la cantidad suficiente para producir los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, produciendo así la prevención o tratamiento efectivo del trastorno. Así, al tratar un trastorno del SNC, una cantidad efectiva del compuesto es una cantidad suficiente para pasar a través de la barrera sangre-cerebro del sujeto, para unirse a los sitios de receptor relevantes en el cerebro del sujeto, y para modular la actividad de los subtipos de receptor nicotínico relevantes (p.e., modular la secreción de neurotransmisor, produciendo así la prevención o tratamiento efectivo del trastorno). La prevención del trastorno se manifiesta retrasando la aparición de los síntomas del trastorno. El tratamiento del trastorno se manifiesta por una disminución en los síntomas asociados con el trastorno o una mejoría de la reocurrencia de los síntomas del trastorno.

La dosis efectiva puede variar, dependiendo de factores tales como la condición del paciente, la severidad de los síntomas del trastorno, y la manera en la cual la composición farmacéutica es administrada. Para pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos típicos requiere generalmente la administración del compuesto en una cantidad suficiente para modular los

receptores relevantes para efectuar la liberación del neurotransmisor (p.e., dopamina) pero la cantidad debe ser insuficiente para inducir erectos en músculos esqueléticos y ganglios en cualquier grado significativo. La dosis efectiva de los compuestos diferirá, por supuesto, de paciente a paciente, pero en general incluye cantidades que parten donde ocurren los efectos del SNC u otros efectos terapéuticos deseados, pero por debajo de la cantidad en donde se observan efectos musculares y gangliónicos.

Típicamente, la dosis efectiva de los compuestos puede requerir administrar el compuesto en una cantidad de menos de 5 mg/kg de peso del paciente. Usualmente, los compuestos pueden ser administrados en una cantidad de menos de aproximadamente 1 mg/kg de peso del paciente a menos de aproximadamente 100 µg/kg de peso del paciente, y ocasionalmente, entre 10 µg/kg y menos de 100 µg/kg de peso del paciente. Las dosis efectivas anteriores representan típicamente la cantidad administrada como una dosis única, o como una o más dosis administradas en un período de 24 horas.

Para pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos puede requerir administrar el compuesto en una cantidad de al menos aproximadamente 1, pero no más de aproximadamente 1000, usualmente no más de aproximadamente 500 mg/ 24 hr/ paciente.

Los compuestos también pueden ser administrados en composiciones que incorporan otros ingredientes, tales como aquellos tipos de ingredientes que son útiles en la formulación de una composición diagnóstica. Las composiciones útiles como diagnósticos pueden emplearse como se indica en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,853,696 a Elmalch et al., y 5,969,144 a London et al., cuyos contenidos están incorporados aquí por referencia.

Los compuestos también pueden ser formulados y/o administrados en combinación con otros compuestos terapéuticos, tales como aquellos usados en el tratamiento y/o prevención de trastornos del SNC.

La solicitud Provisional Serial de Estados Unidos Nos. 60/746,808 y 60/746,821 están incorporadas aquí por referencia en su totalidad.

VI: Experimentos

Ejemplo 1: Análisis de Dos Formas Polimórficas

Los polimorfos A y B se generaron como se describe en el Ejemplo 4.

A. Métodos

Se realizaron los análisis de difracción de polvo de Rayos X usando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD por 96 minutos desde 1 a 60° 2 θ con y sin referencia estándar interna. Los ángulos 2 θ se corrigieron con respecto a los valores estándar, después de lo cual se hicieron los cálculos a valores d (valores de distancia). Los valores d pueden variar en el rango ± 2 sobre el último lugar decimal dado. La preparación de muestra se realizó de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo aquellos descritos en Giacovazzo, C. et al (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London or Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York.

El término "estabilidad" como se define aquí, incluye estabilidad química y estabilidad de estado sólido.

Por "estabilidad química", incluimos que puede ser posible almacenar las formas de sal de la invención en una forma aislada, o en la forma de una formulación en la cual se provee en mezcla con portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (p.e., en una forma de dosificación oral, tal como una tableta, cápsula, etc.), bajo condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de degradación química o descomposición.

Por "estabilidad de estado sólido", incluimos que puede ser posible almacenar las formas de sal de la invención en una forma sólida aislada, o en la forma de una formulación sólida en la cual se provee en una mezcla con portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (p.e., en una forma de dosificación oral, tal como una tableta, cápsula, etc.), bajo condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de transformación de estado sólido (p.e., cristalización, recristalización, transición de fase del estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

Ejemplos de "condiciones de almacenamiento normales" incluyen temperaturas entre menos 80 y más 50 °C (preferiblemente entre 0 y 40 °C y más preferiblemente temperaturas ambiente, tales como 15 a 30°C), presiones entre 0.1 y 2 bars (preferiblemente a presión atmosférica), humedades relativas entre 5 y 95% (preferiblemente 10 a 60%), y/o exposición a 460 lux de luz UV/visible, por períodos prolongados (p.e. mayor de o igual a seis meses). Bajo tales condiciones, las formas de sal de la invención se pueden encontrar a menos de 15%, más preferiblemente menos de 10%, y especialmente menos de 5%, químicamente degradado/descompuesto, o transformado en estado sólido, según sea apropiado. El experto apreciará que los límites superior e inferior mencionados anteriormente para temperatura, presión y humedad

relativa representan extremos de condiciones de almacenamiento normales, y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante el almacenamiento normal (p.e., una temperatura de 50 °C y una presión de 0.1 bar).

B. Resultados

Caracterización del Polimorfo A

Se proporcionó una muestra del Polimorfo A puro y se probó "As-Is" mediante XRPD y se muestra en la tabla 1.

Caracterización del Polimorfo B

Se proporcionó una muestra del Polimorfo B puro y se probó "As-Is" mediante XRPD y se muestra en la tabla 2.

Se estudiaron la diffractabilidad y la orientación preferida de las dos formas polimórficas para determinar si se podría desarrollar un método para minimizar la orientación preferida sin aumentar el contenido amorfo o alterar la forma polimórfica. Este estudio involucró intentos para aleatorizar la presentación de la muestra de forma que durante la recolección de datos las intensidades del patrón de polvo permanecen de alguna forma constante. Los cristales deben ser reducidos para imitar el tamaño de las otras muestras.

Tabla 1. Picos de Polvo de rayos X únicos seleccionados para Polimorfos A.

2θ Corregido	distancia (Å)	Intensidad Rel
6.4	13.9	vw
7.6	11.7	vs
8.2	10.7	w

10.2	8.6	vw
14.7	6.0	vw
15.2	5.8	s
16.4	5.4	vw
17.7	5.00	vw
18.1	4.89	vw
19.0	4.67	w
19.7	4.51	m
21.9	4.05	vw
22.2	4.01	vw
22.6	3.93	vw
22.8	3.89	vw
23.5	3.79	m
23.8	3.73	vw
24.2	3.68	vw
27.2	3.28	w
28.5	3.13	vw
30.6	2.92	m
34.9	2.57	vw
36.6	2.46	vw

Definiciones usadas:

% de Intensidad Relativa*	Definición
100 - 50	vs (muy fuerte)
50-10	s (fuerte)
10-2	m (media)
2-0.7	w (débil)
0.7 >	vw (muy débil)

Una realización de la invención es p-hidroxibenzoato de 2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina que muestra al menos los siguientes picos característicos de difracción de polvo de rayos X (expresados en grados 2θ):

- (1) 7.6 y 15.2 y 19.7, o
- (2) 6.4, 7.6, 15.2 y 19.7, o
- (3) 6.4, 7.6, 15.2, 19.7 y 30.6, o
- (4) 6.4, 7.6, 8.2, 10.2, 15.2, 19.7 y 30.6.

* Las intensidades relativas se derivan de difractogramas medidos con rendijas variables.

Tabla 2. Picos de Polvo de rayos X únicos seleccionados para Polimorfos B.

2θ Corregido	distancia (Å)	Intensidad Rel
7.7	11.4	s
8.0	11.0	vs
9.6	9.2	m
10.5	8.4	vw
15.5	5.7	m
16.1	5.5	s
16.9	5.2	m
18.4	4.82	w
19.0	4.66	w
21.1	4.20	vw
21.9	4.05	vw
22.9	3.87	vw
23.5	3.79	vw
23.7	3.75	vw

27.0 3.30 vw

Definiciones usadas:

% de Intensidad Relativa*	Definición
100 - 70	vs (muy fuerte)
70 - 40	s (fuerte)
40 - 10	m (media)
10 - 5	w (débil)
5 >	vw (muy débil)

* Las intensidades relativas se derivan de difractogramas medidos con rendijas variables.

Una realización de la invención es p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina que muestra al menos los siguientes picos característicos de difracción de polvo de rayos X (expresados en grados 2θ):

- 1) 8.0, 9.6 y 16.1, o
- 2) 8.0, 9.6, 16.1 y 16.9, o
- 3) 8.0, 9.6, 16.1, 16.9 y 18.4, o
- 4) 8.0, 9.6, 10.5, 16.1, 16.9 y 18.4.

Ejemplo 2: Determinación de Union a Sitios de Receptor Relevantes

Se determine la unión de los compuestos a sitios de receptor relevantes de acuerdo con las técnicas descritas en la Patente de Estados Unidos No. 6,953,855 a Mazurov et al. Las constantes de inhibición (valores Ki), reportadas en nM, se calcularon a partir de los valores IC₅₀ usando el método de Cheng et al., Biochem, Pharmacol. 22:3099 (1973). Constantes de unión bajas indican

que los compuestos de la presente invención exhiben buena afinidad alta a ciertos receptores nicotínicos del SNC.

Ejemplo 3: Síntesis de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina

El p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la solicitud US 11/270,018.

Ejemplo 4: Preparación de los Polimorfos A y B

Polimorfo A:

Una muestra de 10 g de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina se disolvió en acetona en reflujo (81 ml) y 0.94 ml de agua. La solución fue enfriada hasta 48 °C y se sembró con 100 mg de dicho compuesto. La suspensión resultante se dejó cristalizar por 50 min a 48 °C. Esta fue entonces enfriada hasta 0 °C durante 3 hr y se dejó durante la noche a 0 °C. El material recristalizado fue recolectado por filtración al vacío, se lavó con 40 ml de acetona y se secó en un horno al vacío a 60 °C, por 24 hr para dar el polimorfo A.

Polymorph B:

Una muestra de 10 g de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina se disolvió en acetona en reflujo (81 ml) y 0.94 ml de agua. La solución fue enfriada hasta 48 °C y se sembró con 100 mg de dicho compuesto, se suspendió en 1 ml de acetona, y se lavó adicionalmente con 1 ml de acetona. La suspensión resultante se dejó cristalizar por 50 min a 48 °C. Esto fue entonces enfriado hasta 0 °C durante 3 hr y se dejó durante la noche a 0 °C. El material recristalizado fue recolectado

mediante filtración al vacío, se lavó con 40 ml de acetona y se secó en un horno al vacío a 60 °C, por 72 hr para dar el polimorfo B. Esta forma de sal también fue secada hasta 1 semana en este último paso.

Lo anterior es ilustrativo de la presente invención y no debe interpretarse como limitante de la misma. La invención está definida por las siguientes reivindicaciones, con equivalentes de las reivindicaciones incluidos allí.

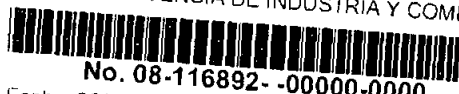
Reivindicaciones:

1. Un polimorfo cristalino A de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados ($2-\theta^\circ$) en alrededor de 7.6 y 15.2 y 19.7.
2. Un polimorfo cristalino B de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, que exhibe un patrón de difracción de polvo de Rayos X que tiene picos característicos expresados en grados ($2-\theta^\circ$) en aproximadamente 8.0, 9.6 y 16.1.
3. Una mezcla de polimorfos que comprende los polimorfos A de la reivindicación 1 y B de la reivindicación 2 en relaciones de 5:95 a 95:5.
4. Un polimorfo de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, en donde el polimorfo es aislado mediante recristalización de etanol, metanol, alcohol isorpropílico, acetona, acetato de etilo y/o acetonitrilo.
5. El polimorfo cristalino A que tiene un patrón de difracción de Rayos X sustancialmente igual al mostrado en la tabla 1.
6. El polimorfo cristalino B que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al mostrado en la tabla 2.
7. El polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en terapia.

8. Uso de un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.
9. Un método para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero, en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
10. El método de la reivindicación 9, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste de deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia presenil (enfermedad de Alzheimer de aparición temprana), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, complejo de demencia del SIDA, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo.
11. El método de la reivindicación 9, en donde los trastornos se seleccionan del grupo que consiste de demencia leve a moderada del tipo Alzheimer, trastorno de déficit de atención, deterioro cognitivo leve y deterioro de la memoria asociado con la edad.
12. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables y/o portadores inertes.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

14. Un agente para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, que comprende como ingrediente activo, un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116892- -00000-0000

Fecha: 2008-10-31 16:28:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIVII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fojos: 48



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 2
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

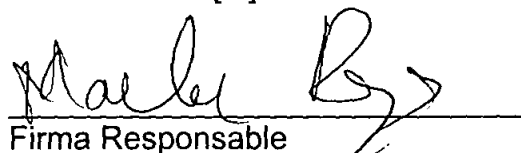
INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

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

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

Fecha 31 OCT / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 116892
	Solicitud internacional	PCT/US2007/068446
	Fecha inicio fase nacional	09/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	16071

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

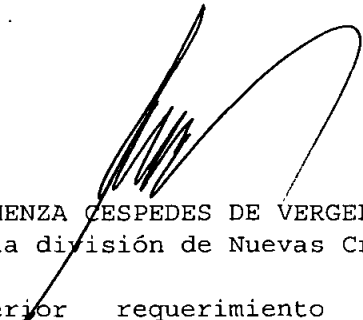
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 116892



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 DIC. 2008
adpall

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116892- -00002-0000

Fecha: 2009-02-13 15:56:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-TARGACEPT, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT. para "FORMAS POLIMORFAS DE (2S)-(4E)-N-METIL-5-(3-ISOPROPOXIPIRIDIN)IL]-4-PENTEN-2-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL".-Clase C07D 213/63.-Expediente número 08-116.892.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Diciembre de 2008.
2. Atentamente ruego a usted concederme un plazo de dos meses para dar respuesta al auto antes mencionado, cuyo término vence el próximo **19 de Febrero de 2009**.
3. Anexo acompaño recibo número 09-11.523, que acredita el pago de los derechos que dicho plazo causa.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116892- -00002-0000

Fecha: 2009-02-13 15:56:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 11,523
A : FEBRERO 12 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLUREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10530435	12/02/2009	6,184,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
TOTAL :		\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____