

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-104809

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO

TRATAMIENTO DEL ADHD

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

Valby-Copenague, Dinamarca

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

702099

S.S.

QF



03 104809 00

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 03104809 00000000

Folios: 53

ón

Fecha (UMB): 2003-11-27 16:38:03

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESFORMULARIO 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: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca Dirección: Ottilavej 9 DK-2500 Valby-Copenague Dinamarca Domicilio: Valby-Copenague Dinamarca	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com . Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.018</u> T.P. <u>31.929</u>
4	INVENTOR (ES) (72)	1. Klaus Peter HERTEL Jægersborg Alle 27A, 4th DK-2920 Charlottenlund Dinamarca 2. Jørn ARNT Svend Gønges Vej 11A DK-2680 Solrød Strand Dinamarca	
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK02/00298</u> Publicación Internacional No. <u>WO 02/089797 A1</u> Fecha: <u>7 de mayo de 2002</u> Fecha : <u>14 de noviembre de 2002</u>		
6	Título (54) TRATAMIENTO DEL ADHD		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/44</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u>	(32) Fecha <u>9 de mayo de 2001</u>
			(31) Número de Solicitud <u>PA 2002 00732</u>

9

Comprobante de pago No.: 03-81,753

Fecha: 10 de noviembre de 2003

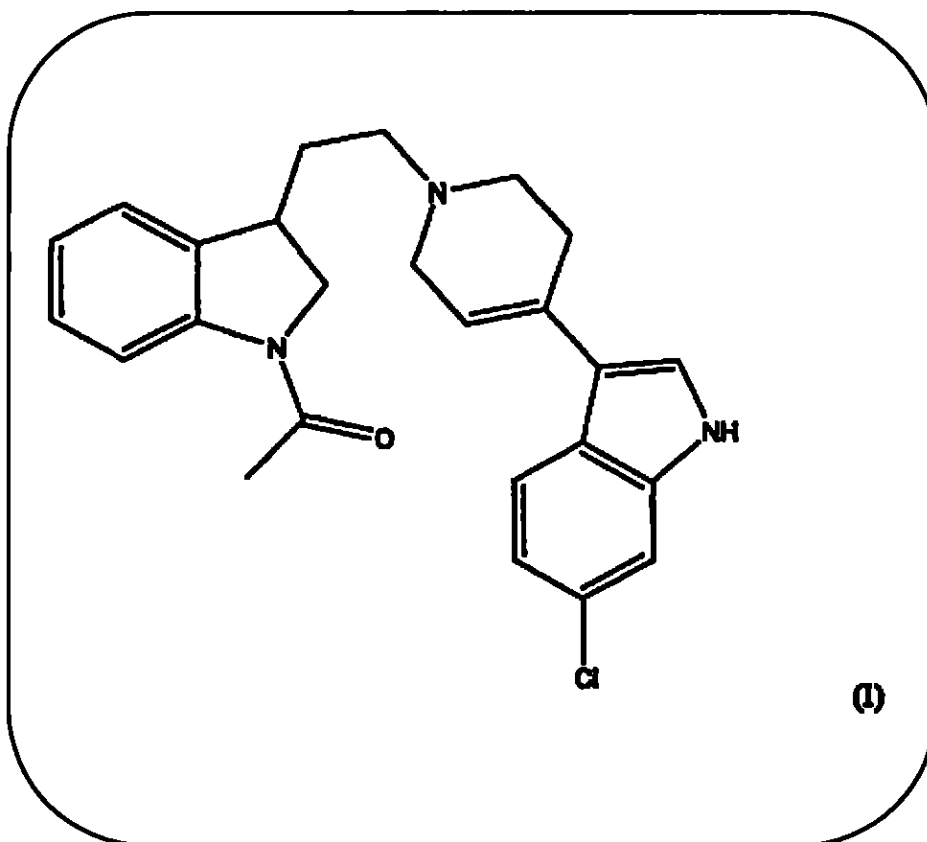
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

3

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

Emilio Ferrero
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

2

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

of / domiciliado (s) en 9, Otttilavaej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

0303
0604

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both, of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy
11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Mejdahl Petersen

Signature
John Mejdahl Petersen
Patent Department

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

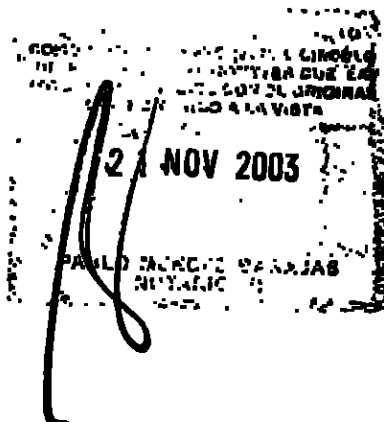
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 206.00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

5

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

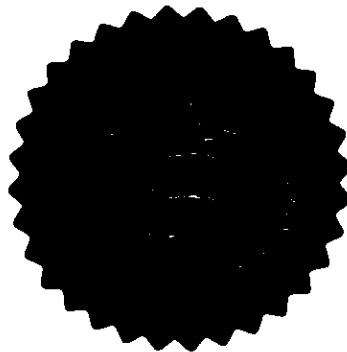
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.


Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

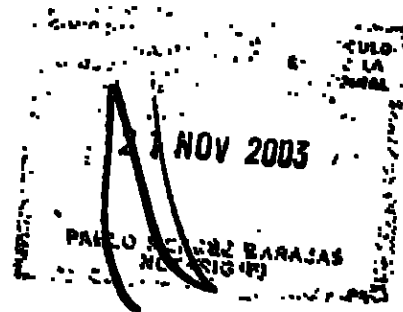


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

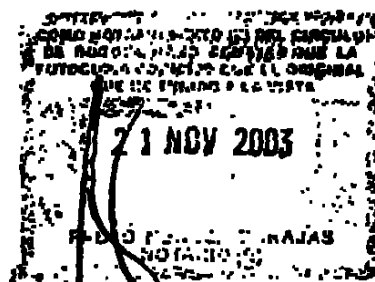
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.


INGVALD ELGAARD



Notary public of Cuba
Danzon





The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"

Ottiliavej 7-9

DK-2500 Valby

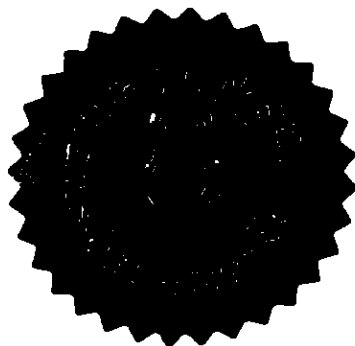
Denmark

of the municipality of Copenhagen

which company was established 14th October 1950

under registration number A/S 22.472

in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist

21 NOV 2003



THE TRUE SIGNATURE OF

Pia Sødequist

14 MAI 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGEE MELGAARD

7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

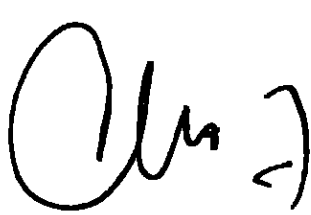
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

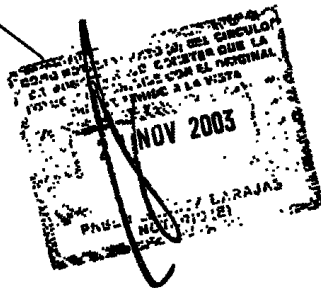
Pagado : Impuesto Timbre USD. 8.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL - 1 PM 40:40
JEFE DELEGACION
SECRETARÍA DE RELACIONES EXTERIORES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

651248
Cuba
COMUNIDAD DE ESTADOS
AMERICANOS
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN GARCÍA GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

COMO NOTARIO HECHO EN EL CIRCULO
GERMAN GARCIA GONZALO PERDOMO
FUTURAMENTE COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2003
FADLU

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

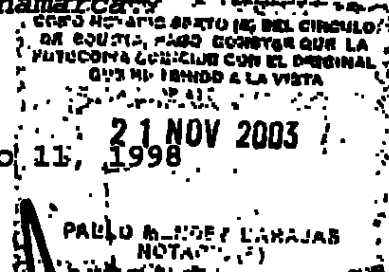
atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.*

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

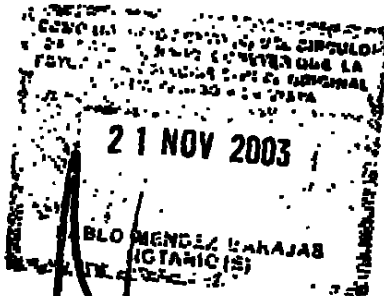
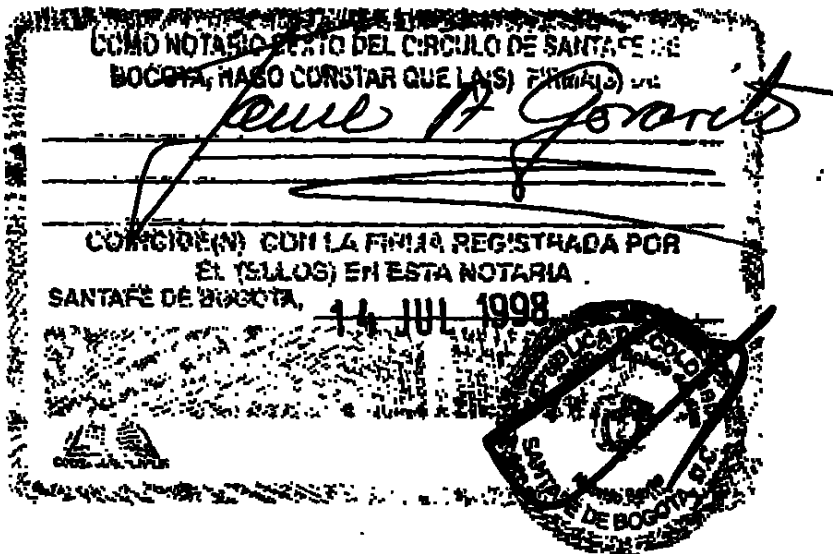
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
05124833
FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Bo. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

CONFORME A LO QUE SE HA ESCRITO
NO PUEDE SER CONSIDERADO
FOTOCOPIA CON VALOR DE LA
ORIGINAL QUE SE HA VISTO
21 NOV 2003
PABLO MENDEZ GARAJOA
NOTARIO (P)



SECRETARIA DE PLANTACIONES

27 MAR 1998 15:18

SECRETARIA DE PLANTACIONES

SECRETARIA DE PLANTACIONES

020033

SECRETARIA DE PLANTACIONES

CAVELIER

ABOGAD S

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

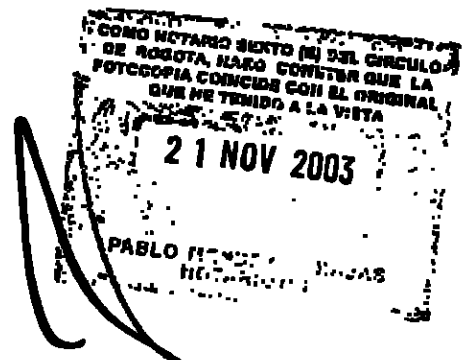
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

PERSONAL
14 AGO. 1998

ARTICULO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

~~Confidential~~

Q. 1. (a) $\frac{1}{2}$ (b) $\frac{1}{2}$ (c) $\frac{1}{2}$ (d) $\frac{1}{2}$

438079

832-31429

Yo, el/la (s) en Ejecuto y declaro(s) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia.

COMO MONTAVI DENTRO IN UN CIRCULO
PER EVIDENZA, HANNO CONSTATO CHE LA
PESCATONA E' STATA COLTA CON IL CANNABIS
NEL 1° TIRANDO A LA MATA

21 NOV 2003

PAULO

B. C.

Emilia Cerna

ASSIGNMENT

We,

Klaus Peter Hertel
Jægersborg Alle 27A, 4th
2920 Charlottenlund
DENMARK

Jørn Arnt
Svend Gønges Vej 11 A
2680 Solrød Strand
SWEDEN DENMARK

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Otteliavej
DK-2500 COPENHAGEN-Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PA 2001 00732 filed on 9 May 2001, entitled

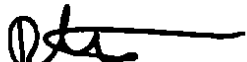
"Treatment of ADHD"

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

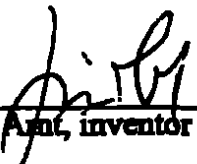
Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Valby 18/5 - 2001
Place & Date


Klaus Peter Hertel, inventor

Valby 18/5 2001
Place & Date


Jørn Arnt, inventor

True copy certified
this 29th day of July, 2002
Notariate of Copenhagen, Denmark.

[Signature]

Inga Sørensen

act. Notary public of Copenhagen
Denmark



THE TRUE SIGNATURE OF
[Signature]
IS HEREBY CERTIFIED.

COPENHAGEN, 30 AUG. 2002
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS.
B.A.

[Signature]

BIRGITTE THORELL

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2003-10-31..... No:.....1345.....

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

BIRGITTE THORELL, FUNCIONARIA
DEL M.R.E. DE DINAMARCA

Grundafn. 048695 05 0000.0010 29.07.2002 RA
70600-00000/2002 100,00 K

[Signature]
MARIA LUCIA FERNANDEZ
Encargada de Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	0410 dólares US\$ 800
Derechos Consulares	QUINCE dólares US\$ 1500

1408047
[Signature]
LUCIA FERNANDEZ
NO
LAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TESTIGO
26.10.11 11:12:39
[Signature]
LEGATARIO
CONSULADO

TRADUCCION OFICIAL No. 2003/266 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial en los idiomas inglés-español-inglés, debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por Resolución No. 323 de 1980, según consta en escritura pública No. 5883 del 22 de Septiembre de 1986.

CESION A H. LUNDBECK A/S

Nosotros

Klaus Peter Hertel

Jaegersborg Alle 27 A, 4th

2920 Charlottenlund

DENMARK

Jorn Amt

Svend Gongs Vej 11

2680 Solrod Strand

DENMARK

en calidad de inventores, por el presente nos comprometemos a ceder, y por el presente cedemos, transferimos y traspasamos a

H. LUNDBECK A/S

9, Othilievej

DK-2500 COPENHAGEN-Valby

DINAMARCA

(en adelante designados como el cesionario), sus causahabientes, cesionarios y representantes legales, el derecho total, dominio y participación en y sobre todo el

TRADUCCION OFICIAL No. 2003/266
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

objeto materia de nuestra invención y revelada en la Solicitud de Patente Danesa No. PA 2001 00817 presentada el 21 de Mayo de 2001, titulada

"Tratamiento de ADHD"

y en y sobre cualesquiera y todas las solicitudes divisionales de la misma, y en y sobre todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados sobre Patentes de cualquier clase en todos los países del mundo, para la totalidad del objeto de la patente.

Además, nos comprometemos a que nosotros comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualesquiera hechos conocidos por nosotros con respecto a dicha invención y a dar testimonio en cualesquiera procesos legales, a firmar todos los documentos legales, suscribir todos los documentos de cesión necesarios y hacer que cualesquiera y todas las patentes sobre dicha invención sean expedidos a dicho cesionario, a prestar todos los juramentos requeridos y generalmente a hacer todo lo necesario o conveniente para ayudar a dicho cesionario, a sus causahabientes a sus cesionarios a obtener y hacer cumplir adecuadamente protección para dicha invención.

La cesión no involucra pago de remuneración en exceso de DKK 10.000

Lugar y Fecha VALBY 18 Mayo 2001

(Firmado) Klaus Peter Hertel, Inventor

Lugar y Fecha VALBY 18/ 5/ 2001

(Firmado) :Jorn Arnt,. Inventor

Copia fiel certificada hoy día 29 de Julio, 2002 Notario de
Copenhagen- Notario (Firmado) Inga Sorensen

RESOLUCION OFICIAL No.
SALA DANESA DE PATENTES
INTERPRETE OFICIAL
CALLE NO. 22 DEL VIAL DE JUSTICIA

Notario Público de Copenhagen Dinamarca, Encargado

Esta es la firma verdadera de INGA SORENSEN de lo cual doy fe por el presente

(SELLO NOTARIAL REDONDO.)

COPENHAGEN POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES BA

(Firmado) BIRGITTE THORELL

EN ESPAÑOL SELLO DE

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA—

Fecha 2003 ' 10' 31 No.1345

**Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en
este documento es similar a la REGISTRADA aquí por BIRGITTE THORELL,**

FUNCIONARIA DEL MRE DE DINAMARCA

Pagado el impuesto de Timbre US\$8 (ocho)

Derechos Consulares en Dólares US\$ 15.00 (quince)

(Firmado) MARIA LUCIA FERNANDEZ

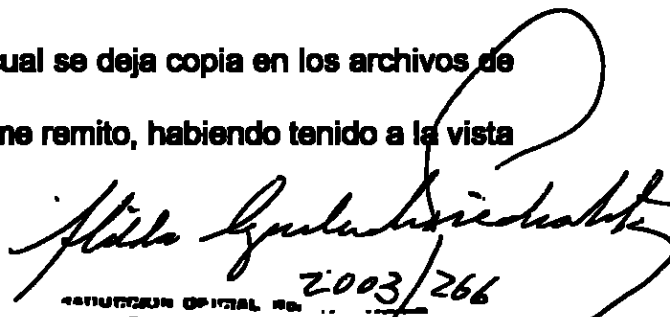
Encargada de Funciones Consulares

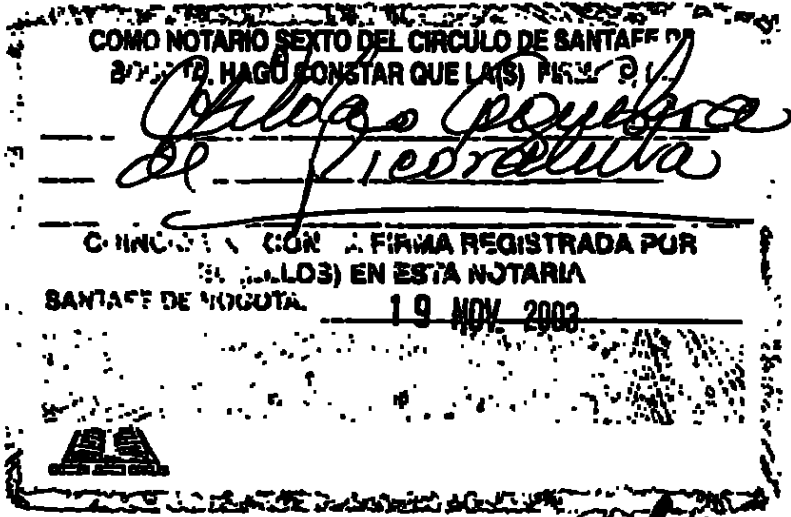
**Legalización de la firma anterior por el Ministerio de Relaciones Exteriores en
Bogotá bajo el Número 498047 de fecha 11 de Noviembre, 2003—por el Jefe de
Legalizaciones .**

No se asume responsabilidad del texto

**Es TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de
esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista
el documento,**

Bogotá, 13 de Noviembre, 2003


2003/266
AUTENTICACION OFICIAL DEL
MRE DINAMARCA
INTERPRETE OFICIAL
DEL MRE DEL MEX. DE JUSTICIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 NOV 19 P 2:23

Hilda
NOTARIO DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIO DE LEGALIZACION

501243

Hilda Ayala
NOTARIO DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

3,152 caracteres

Colo-03003-841-008-7

2003/266
ADUCCION OFICIAL No.
NILDA AGUILERA DE PEREZ
INTERPRETE OFICIAL
SAB SA, S23 DEL MAR. DE INDIAS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/089797 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/44,
31/4439, A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/DK02/00298

(22) International Filing Date: 7 May 2002 (07.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2002 00732 9 May 2001 (09.05.2001) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; Oulivaevj 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HERTEL, Klaus,
Peter [SI/DK]; Jagersborg Alle 27A, 4th, DK-2920 Char-
lottenlund (DK). ARNT, Jørn [DK/DK]; Svend Ganges
Vej 11 A, DK-2640 Solrød Strand (DK).

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT (util-
ity model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,

CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HN, 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, PI, PL, PT, RO, RU, SD,
SI, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

- with International search report
- entirely in electronic form (except for this front page) and
available upon request from the International Bureau

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

WO 02/089797 A1

(54) Title: TREATMENT OF ADHD

(57) Abstract: The use of 3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1H-indole,
any of its enantiomers and pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the
treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

TREATMENT OF ADHD

The present invention relates to the use of 3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1*H*-indole, its enantiomers and
5 pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of medicaments useful for the treatment of ADHD (attention deficit hyperactivity disorder).

Background of the Invention

10 ADHD refers clinically to a relatively common syndrome (epidemiologic studies have suggested that the prevalence of ADHD among the general population is between 2-10%). ADHD begins in childhood and typically remits by adulthood (Szatmari *Child Adolesc. Psychiat. Clin. North Am.* 1982, 1, 361-371). ADHD is clinically characterised by inattention (e.g. failure to give close attention, difficulties in sustaining attention,
15 difficulties in organising tasks and activities and easily distracted by extraneous stimuli), hyperactivity (e.g. difficulties in remaining seated, excessive motor activity in inappropriate situations, the patient acts as if "driven by a motor") and impulsivity (e.g. difficulties in awaiting turn, answer questions before they have been completed and often interrupts or intrudes ongoing conversation; American Psychiatric Association, *Diagnostic*
20 *and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 1994).

Twin studies of ADHD have indicated that around 80% of the etiology of ADHD is attributed to genetic factors (Gjone et al. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.* 1996, 35, 588-596). Although, the strong genetic component of the disease, the pathophysiology of
25 ADHD, is currently not known. Cognitive, physiological and imaging studies indicate that ADHD might involve a dysfunction of the cortical inhibition of subcortical structures (Faraone and Biederman *Neurobiology of Mental Illness*, eds: Charney, Nestler and Bunney, Oxford University Press, 1999, 60, 788-801). Both the tentative involvement of cortical areas and the well-recognised effects of stimulant medication on monoamine
30 metabolism suggest that ADHD might be associated with malfunctioning of the monoaminergic pathways projecting to the cortex (including the dopaminergic and the serotonergic systems).

CONFIRMATION COPY

A very useful animal model of ADHD is the DAT knock-out (KO) mice (Gainetdinov et al. *Science* 1999, 283, 397-401). These mice lack the gene encoding the dopamine transporter (DAT) and exhibit pronounced hyperactivity, which can be reversed by psychostimulants such as methylphenidate and amphetamine, drugs frequently used in the pharmacotherapy of ADHD. Interestingly, compounds that increase serotonergic neurotransmission such as the selective serotonin re-uptake inhibitor fluoxetine, the serotonin receptor agonist quipazine as well as the serotonin precursors 5-hydroxytryptophan and L-tryptophan were also found to counteract the hyperactivity in these DAT-KO mice (Gainetdinov et al. *Science* 1999, 283, 397-401).

10

Several clinical studies have found that tricyclic antidepressant drugs, which block the serotonin transporter, are effective in the treatment of ADHD (Spencer et al. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.* 1996, 35, 409-432; Wilens et al. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 15, 270-279). Furthermore, there is also evidence that the selective serotonin re-uptake inhibitor fluoxetine is effective in reducing symptoms of ADHD (Barrickman et al. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.* 1991, 30, 762-767).

15

However, psychostimulants, particularly methylphenidate and dextroamphetamine, have been and continue to be the drugs of choice in treating patients with ADHD (Faraone and Biederman, In: *Neurobiology of Mental Illness*, eds: Charney, Nestler and Bunney, Oxford University Press, 1999, 60, 788-801). Although psychostimulants appear effective, there are a number of problems associated with their use in the treatment of ADHD patients. For example, some patients do not respond at all or only partially to treatment. Furthermore, adverse effects such as insomnia, decreased appetite, irritability, tics and depressive symptoms after long-term treatment are relatively frequent in ADHD patients treated with psychostimulants.

25

Consequently, there is still a large unmet need for efficient and better tolerated drugs for the treatment of this condition.

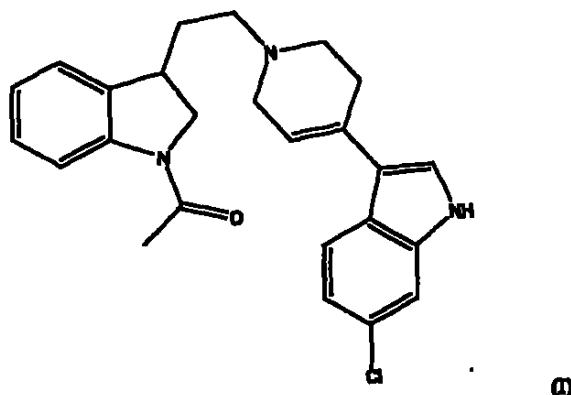
30

WO 98/28293 describes a series of substituted indane and dihydroindole compounds having effect at dopamine D₄ receptors. The compounds described are considered useful for the treatment of a range of psychiatric and neurological disorders, including the positive and negative symptoms of schizophrenia, other psychoses, anxiety disorder,

such as generalised anxiety disorder, panic disorder and obsessive compulsive disorder, depression, alcohol abuse, impulse control disorders, aggression, side effects induced by conventional antipsychotic agents, ischaemic disease states, migraine, senile dementia, cardiovascular disorders and for the improvement of sleep.

5

It has now, surprisingly, been found that a compound of WO 98/28293, namely 3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1*H*-indole having the formula



- 10 which is described herein as a potent dopamine D₄ ligand, may be particularly useful in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

Summary of the Invention

- 15 Thus, the present invention relates to the use of 3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1*H*-indole having the formula (I), any of its enantiomers and pharmaceutically acceptable salts thereof for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

- 20 In particular, the invention relates to the use of (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1*H*-indole and pharmaceutically acceptable salts thereof for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

- The present invention also relates to the use of 3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1*H*-indole having formula (I), any of its
- 25

enantiomers, but in particular (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1H-indole, and pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

5

Detailed Description of the Invention

The compound 3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1H-indole and its enantiomers were first disclosed in
10 WO 98/28293. This application also contains data showing that the compound is a potent dopamine D₄ ligand.

The present invention covers the use of both the racemate of the compound of formula (I) and each of its enantiomers for the treatment of attention deficit hyperactivity
15 disorder.

The compound of formula (I) and its enantiomers and pharmaceutically acceptable salts thereof may be prepared as described in WO 98/28293, see in particular example 20 and
20 34.

The compound, (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1H-indole, has been tested in the DAT-KO mice, an animal model which have many behaviour patterns and responses to psychostimulants in common with individuals with ADHD (Gainetdinov et al. *Science* 1999, 283, 397-
25 401). The compound was found to have effect in this model.

Pharmaceutical Compositions

The pharmaceutical compositions according to the invention may be prepared by
30 conventional methods in the art.

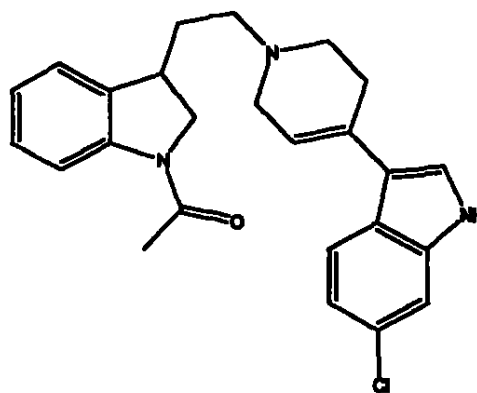
Thus, tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting

machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution to desired volume, sterilising the solution and filling it in suitable ampules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

Patent Claims

1. The use of 3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1*H*-indole having the formula



(I)

5

any of its enantiomers and pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

2. The use according to claim 1 wherein the compound used is (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1*H*-indole or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

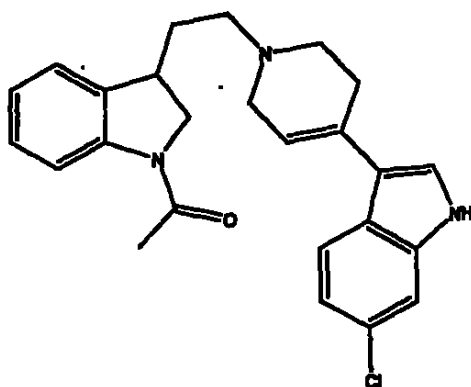
3. The use according to claim 1 wherein the compound used is (R)-(-)-3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1*H*-indole or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

4. A method for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder comprising administering 3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1*H*-indole having the formula

20

25



(d)

5 any of its enantiomers and pharmaceutically acceptable salts thereof to an individual in need thereof.

5. The method according to claim 4 wherein the compound used is (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1H-
10 indole or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The method according to claim 4 wherein the compound used is (R)-(-)-3-[1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-6-chloro-1H-indole or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 02/00298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/44, A61K 31/4439, A61P 25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, CHEM.ABS.DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 9828293 A1 (H. LUNDBECK A/S), 2 July 1998 (02.07.98) ---	1-6
Y	Molecular Psychiatry, Volume 5, 2000, JT McCracken et al: "Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)", pages 531-536 ---	1-6
A	US 5521197 A (AUDIA), 28 May 1996 (28.05.96) -----	1-6

☐ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2002

Date of mailing of the international search report

05-08-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

CAROLINA GÓMEZ LAGERLÖF/BS

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK02/00298

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.: 4 ~ 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK02/00298

Claims 4-6 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised in the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

06/07/02

International application No.
PCT/DK 02/00298

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family number(s)		Publication date
WO	9828293	A1	02/07/98	AU	731243 B	29/03/01
				AU	5310998 A	17/07/98
				BG	103561 A	30/06/00
				BR	9714039 A	09/05/00
				CN	1246117 A	01/03/00
				CZ	9902227 A	15/12/99
				EP	0946542 A	06/10/99
				HU	0000079 A	28/10/01
				IL	130133 D	00/00/00
				JP	3251300 B	28/01/02
				JP	2000513731 T	17/10/00
				NO	992895 A	13/08/99
				NZ	335973 A	24/11/00
				PL	334011 A	31/01/00
				SK	81399 A	10/12/99
				TR	9901407 T	00/00/00
				US	6262087 B	17/07/01
				US	6352988 B	05/03/02
				US	2001020095 A	06/09/01
				US	2001021777 A	13/09/01
				ZA	9711376 A	21/07/98
JS	5521197	A	28/05/96	NONE		

PCT REQUEST

354 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2002 01:09:50 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/ROH101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
0-7	Applicant's or agent's file reference	354 WO
I	Title of invention	TREATMENT OF ADHD
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	H. LUNDBECK A/S
II-5	Address:	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 36 30 13 11
II-9	Facsimile No.	+45 36 44 45 32
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	HERTEL, Klaus, Peter
III-1-5	Address:	Jegersborg Alle 27A, 4th DK-2920 Charlottenlund Denmark
III-1-6	State of nationality	SE
III-1-7	State of residence	DK

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2002 01:09:50 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	ARNT, Jørn
III-2-5	Address:	Svend Gønges Vej 11 A DK-2680 Solrød Strand Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	State of residence	DK
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) 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 (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

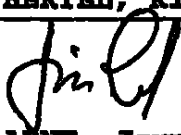
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	09 May 2001 (09.05.2001)	
VI-1-2	Number	PA200100732	
VI-1-3	Country	DK	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	5	-
IX-3	Claims	2	-
IX-4	Abstract	1	EXABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	12	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

PCT REQUEST

4/4

354 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2002 01:09:50 PM

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	M. LUNDBECK A/S
X-1-2	Name of signatory	MEIDAHL PETERSEN, John
X-1-3	Capacity	Director of Corporate Patents
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	
X-2-1	Name (LAST, First)	HERTEL, Klaus, Peter
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	
X-3-1	Name (LAST, First)	ARNT, Jørn

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

354 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2002 01:08:50 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-8	Applicant's or agent's file reference	354 WO
2	Applicant	H. LUNDBECK A/S, et al.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (DKK)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 1,500
12-2-1	Search fee S	⇒ 7,030
12-2-2	International search to be carried out by	SE
12-3	International fee	
	Basic fee	
	(first 30 sheets) b1	3,300
12-4	Remaining sheets	0
12-5	Additional amount (X) b2	80
12-6	Total additional amount b2	0
12-7	b1 + b2 = B	3,300
12-8	Designation fees	
	Number of designations contained in international application	93
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5
12-10	Amount of designation fee (X) D	710
12-11	Total designation fees D	3,550
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-1,020
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒ 5,830
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	⇒ 14,360
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office:	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-21	Deposit account No.	PDK10
12-22	Date	30 April 2002 (30.04.2002)

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

354 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2002 01:08:50 PM

12-23	Name and signature	H. LUNDBECK A/S 
-------	--------------------	---

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: OA:(GQ). Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

TRATAMIENTO DEL ADHD

La presente invención se refiere a la utilización del 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, de sus enantiómeros y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de medicamentos útiles para el tratamiento del ADHD (attention deficit hyperactivity disorder, déficit de la atención- trastorno de la hiperactividad).

Antecedentes de la Invención

La expresión ADHD se refiere clínicamente a un síndrome relativamente común (los estudios epidemiológicos han sugerido que la prevalencia del ADHD entre la población general es del 2 al 10%). El ADHD empieza en la infancia y típicamente tiene una remisión al presentarse la adultez (Szatmari, *Child Adolesc. Psychiat. Clin. North Am* 1982, 1, 361-371). El ADHD se caracteriza típicamente por la ausencia de atención (es decir, no prestar mucha atención, dificultades para mantener la atención, dificultades para organizar tareas y actividades, y ser fácilmente distraído por estímulos extraños), hiperactividad (por ejemplo, dificultades para permanecer sentado, excesiva actividad motora en situaciones inadecuadas, el paciente actúa "como impelido por un motor"), e impulsividad (por ejemplo, dificultades para esperar su turno, contestar preguntas antes de haberse completado las mismas e interrupción o intrusión frecuente en las conversaciones en curso; American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV, 1994).

U200256
JAC/JCC

Los estudios paralelos sobre el ADHD han indicado que aproximadamente el 80% de la etiología del ADHD puede ser atribuido a factores genéticos (Gjone et al., *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.* 1996, 35, 588- 596). En la actualidad, a pesar del fuerte componente genético de la enfermedad, no se conoce la patofisiología del ADHD. Los estudios cognoscitivos, fisiológicos, y de las imágenes radiográficas indican que el ADHD podría basarse en una disfunción de

la inhibición cortical de las estructuras subcorticales (Faraone and Bierderman, *Neurobiology of Mental Illness*, eds.; Charney, Nestler and Bunney, Oxford University Press, 1999, 60, 788 – 901). Tanto la implicación tentativa de las áreas corticales como de los efectos, bien reconocidos, de la medicación estimulante sobre el metabolismo de las monoaminas, sugieren que el ADHD podría estar asociado con un deficiente funcionamiento de las trayectorias monoaminérgicas que sobresalen hacia la corteza (que incluye los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico).

Un modelo animal muy útil de ADHD son los ratones DAT KO (knock out) (Gainetdinov et al., *Science*, 1999, 397-401). Dichos ratones carecen del gen que codifica el DAT (dopamine transporter, transportador de la dopamina), y presentan una pronunciada hiperactividad, que puede ser revertida mediante psicoestimulantes tales como el metilfenidato y la anfetamina, que son drogas de uso frecuente en la farmacoterapia del ADHD. Es interesante comprobar que los compuestos que incrementan la neurotransmisión tal como la fluoxetina (un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina), la quipazina (un agonista del receptor de la serotonina), como también los precursores de la serotonina (el 5-hidroxitriptofano y el L-triptofano), también demostraron contrarrestar la hiperactividad en dichos ratones DAT-KO (Gainetdinov et al., *Science*, 1999, 397-401).

Varios estudios clínicos han permitido comprobar que las drogas antidepresivas tricíclicas, que bloquean el transportador de la serotonina, son efectivas en el tratamiento del ADHD (Spencer et al., *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.* 1996, 35, 409 – 432; Wilens et al., *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 15, 270-279). Por otra parte, también existe evidencia que la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina, es efectiva en la reducción de los

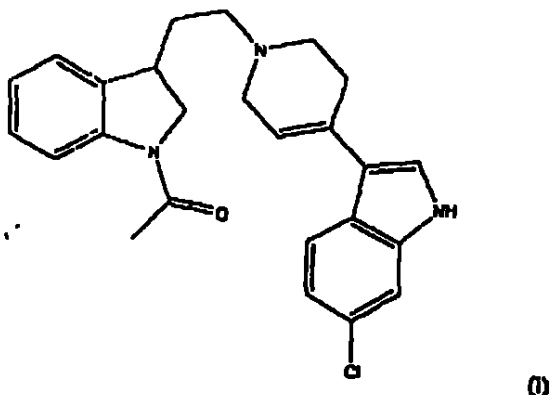
síntomas del ADHD (Barrickman et al., *J. Am. Acad. Child Adolesc.* 1991, 30, 762-767).

Sin embargo, los psicoestimulantes, particularmente el metilfenidato y la dextroanfetamina, han sido y continúan siendo, las drogas preferidas para tratar los pacientes con ADHD (Faraone and Biederman, en: *Neurobiology of Mental Illness*, eds.; Charney, Nesler and Buney, Oxford University Press, 1999, 60, 788-801). Si bien los psicoestimulantes parecen ser efectivos, hay varios problemas asociados con su utilización en el tratamiento de los pacientes con ADHD. Por ejemplo, algunos pacientes no responden en absoluto al tratamiento, o lo hacen solamente en forma parcial. Además, aparecen efectos adversos tales como insomnio, disminución del apetito, irritabilidad, tics y síntomas depresivos después de un tratamiento prolongado, en los pacientes de ADHD tratados con psicoestimulantes.

Por lo tanto sigue existiendo una necesidad, amplia y no satisfecha, de drogas eficientes y mejor toleradas, para el tratamiento de esta condición.

En el documento WO 98/28293 se describe una serie de compuestos indano y dihidroindol sustituidos que tienen un efecto a nivel de los receptores de la dopamina D₄. Los compuestos descritos son considerados como útiles para el tratamiento de un espectro de trastornos siquiátricos y neurológicos, los cuales incluyen los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, otras psicosis, trastornos de ansiedad, tales como el trastorno generalizado de la ansiedad, el trastorno del pánico y el trastorno compulsivo obsesivo, la depresión, abuso del alcohol, trastorno del control de los impulsos, agresividad, efectos laterales inducidos por los agentes antipsicóticos convencionales, estados de enfermedad isquémica, migraña, demencia senil, trastornos cardiovasculares, y para mejorar el sueño.

Ahora bien, se ha comprobado con cierta sorpresa que uno de los compuestos del documento WO 98/28293, a saber, el 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, de la siguiente Fórmula:



que según se describe es un potente ligando de la dopamina D4, puede ser particularmente útil en el tratamiento del déficit de la atención- trastorno de la hiperactividad.

Resumen de la Invención

Por lo tanto, la presente invención se refiere a la utilización del 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol que tiene la Fórmula (I), de cualquiera de sus enantiómeros y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento del déficit de la atención- trastorno de la hiperactividad).

En particular, la presente invención se refiere a la utilización del (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento del déficit de la atención- trastorno de la hiperactividad).

La presente invención se refiere también a la utilización del 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol que tiene la Fórmula (I), de cualquiera de sus enantiómeros, pero en particular del (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-

cloro-1*H*-indol y de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del déficit de la atención-trastorno de la hiperactividad).

Descripción Detallada de la Invención

El compuesto 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, y sus enantiómeros, han sido revelados inicialmente en el documento WO 98/28293. Dicha Solicitud también contiene datos que muestran que el componente es un potente ligando de la dopamina D₄.

La presente invención abarca la utilización de tanto el racemato del compuesto de la Fórmula (I) como de cada uno de los enantiómeros, para el tratamiento del déficit de la atención- trastorno de la hiperactividad.

El compuesto de la Fórmula (I) y sus enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser preparados tal como se describe en el documento WO 98/28293, ver en particular los Ejemplos 20 y 34.

El compuesto, el (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, ácido ensayado en ratones DAT-KO, que es un modelo animal que tiene muchos patrones de conducta y respuestas a los psicoestimulantes, en común con personas afectadas con ADHD. (Gainetdinov et al., *Science*, 1999, 397-401). El compuesto demostró tener efecto en este modelo.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser preparadas mediante métodos que son convencionales en el arte.

Por lo tanto, es posible preparar tabletas mediante el mezclado del ingrediente activo con los adjuvantes y/o diluyentes, habituales, seguido por la compresión de la mezcla en una máquina tableteadora convencional. Los ejemplos de adjuvantes o diluyentes, abarcan los siguientes: almidón de maíz,

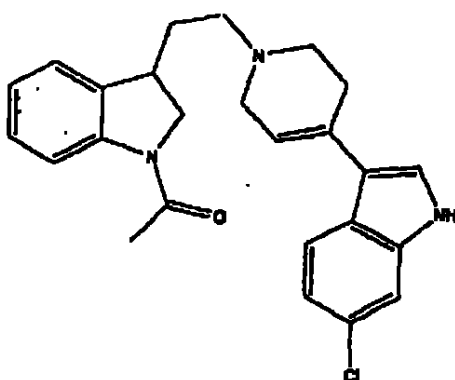
almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Puede utilizarse cualesquiera otros adyuvantes o aditivos de uso habitual a tal efecto, tales como colorantes, saborizantes, agentes conservadores, etcétera, siempre y cuando sean compatibles con los ingredientes activos

Las soluciones para las inyecciones pueden ser preparadas disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del solvente para inyecciones, preferentemente agua estéril, para lo cual se ajusta la solución al volumen deseado, se esteriliza la solución y se la introduce en ampollas o frascos adecuados. Puede agregarse cualquier aditivo adecuado de uso convencional en el arte, tales como agentes de tonicidad, agentes de conservación, antioxidantes, etcétera.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera cómo la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- La utilización del 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, que tiene la siguiente Fórmula:



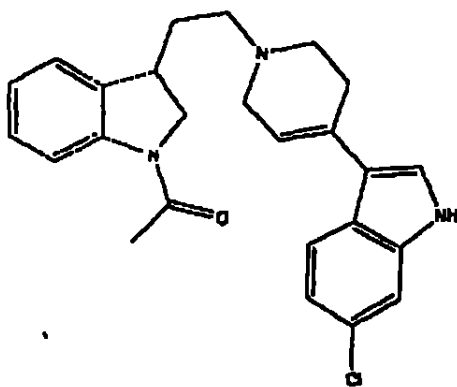
(I)

de cualquiera de sus enantiómeros y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del déficit de la atención- trastorno de la hiperactividad.

2.- La utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el compuesto utilizado es el (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3.- La utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el compuesto utilizado es el (R)-(-)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4.- Un método para la atención del déficit de la atención- trastorno de la hiperactividad, que comprende administrar el 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, que tiene la siguiente Fórmula:



(I)

cualquiera de sus enantiómeros y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a un individuo que lo necesite.

5.- El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el compuesto es el (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1H-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el compuesto es el (R)-(-)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1H-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

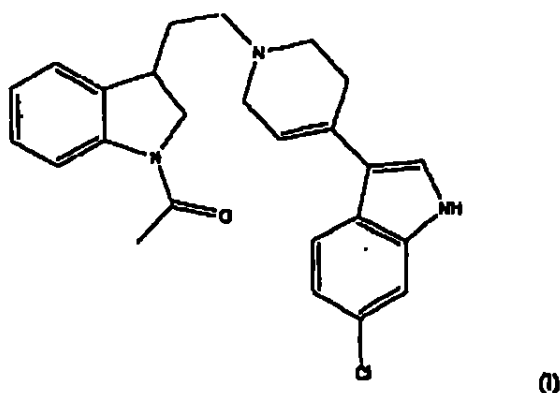
P.P.: H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

La utilización del 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, de cualquiera de sus enantiómeros y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del déficit de la atención- trastorno de la hiperactividad.

MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. El compuesto 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, que tiene la siguiente fórmula:

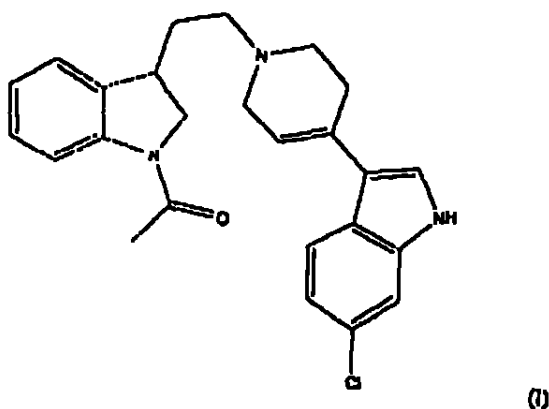


cualquiera de sus enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, utilizadas para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del déficit de la atención – trastorno de la hiperactividad.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto que se emplea es el (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto que se emplea es el (R)-(-)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, que tiene la fórmula:



cualquiera de sus enantiómeros y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, utilizado en un método para tratar el déficit de atención – trastorno de la hiperactividad, en donde dicho método comprende administrar dicho compuesto en un individuo que lo necesite.

5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, en donde dicho compuesto es (S)- (+) -3- [1- [2- (1- acetil- 2, 3- dihidro- 1*H* –indol -3- il) etil]- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, en donde dicho compuesto es (R) - (-) -3- [1- [2- (1- acetil- 2, 3- dihidro- 1*H*- indol -3- il) etil]- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin-4-il]-6-cloro-1*H*-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, utilizado en un método.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

H. LUNDBECK A/S
9, Ottilavej
2500 Copenhagen Valby
DANEMARK

PCT

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

Date of mailing
(day/month/year) 22.04.2003

Applicant's or agent's file reference
354 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DK02/00288

International filing date (day/month/year)
07/05/2002

Priority date (day/month/year)
09/05/2001

Applicant
H. LUNDBECK A/S 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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523655 epmu d
Fax: +49 89 2399-4465

Authorized officer

Senkel, H
Tel. +49 89 2399-8071



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 354 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DK02/00288	International filing date (day/month/year) 07/05/2002	Priority date (day/month/year) 09/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A81K31/44		
Applicant H. LUNDBECK A/S 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 5 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 36(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 02/12/2002	Date of completion of this report 22.04.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 623858 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4488	Authorized officer Beack, M Telephone No. +49 89 2399 8478 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/DK02/00298

1. 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:

1-5 as originally filed

Claims, No.:

1-6 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.:
- ☐ 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)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/DK02/00298**

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/DK02/00298

SECTION III:

Claims 4 to 6 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).

SECTION V:

- 1) The subject-matter of the claims is novel.
- 2) Closest prior art document is WO 98 28293 which describes the use of dihydroindole derivatives for the treatment of psychiatric disorders.

The subject-matter of the claims differs therefrom in that one specific dihydroindole derivative is used for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

Since it was not obvious for the person skilled in the art that a dihydroindole derivative which is suitable for psychiatric disorders would be useful for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder, the subject-matter of the claims involves an inventive step.

- 3) For the assessment of the present claims 4 to 6 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims 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.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 354 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00288	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 07/05/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09/05/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/44		
Solicitante H. LUNDBECK A/S et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 5 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 02/12/2002	Fecha de terminación de este reporte 22/04/2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80288 Munich Tel. +49 89 23699-0 Tx. 523656 epmu d Fax. +49 89 23699 - 4485	Funcionario Autorizado Beeck, M Teléfono No. +49 89 23699 8473

I. Base del Informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional *(las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anejan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17):*

- ☒ La descripción:
páginas 1 - 5, como se presentaron originalmente
páginas _____, presentadas con la solicitud de examen
páginas _____, presentadas junto con la carta del _____.
- ☒ Las reivindicaciones:
páginas 1 - 6, como se presentaron originalmente
páginas _____, como se modificaron (junto con cualquier declaración bajo el artículo 19)
páginas _____, presentadas con la solicitud de examen
páginas _____, presentadas junto con la carta del _____.

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

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

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 4 - 6

Porque

- ☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. 4 - 6 se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*Indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*):

- ☐ las reivindicaciones, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. _____

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>1 - 6</u>	SI
	Reivindicaciones	_____	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	<u>1 - 6</u>	SI
	Reivindicaciones	_____	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	<u>1 - 3</u>	SI
	Reivindicaciones	_____	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

SECCIÓN III:

Las reivindicaciones 4 a 6 se relacionan con el objeto que se considera por esta Autoridad que están cubiertas por las salvedades de la regla 67.1 (iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo 34(4)(i) del PCT).

SECCIÓN V:

1) El objeto de las reivindicaciones es novedoso.

2) El documento con el estado de la técnica más cercano es WO 98 28293, el cual describe el uso de derivados de dihidroindole para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos.

El objeto de las reivindicaciones difieren en la manera en que un derivado de dihidroindole específico es usado para el tratamiento de desorden por déficit de atención e hiperactividad.

Dado que no resultó obvio para una persona versada en la materia técnica que un derivado de dihidroindole, el cual es apropiado para desórdenes psiquiátricos sería útil para el tratamiento de desorden por déficit de atención e hiperactividad, el objeto de las reivindicaciones constituye un nivel inventivo.

3) Para la evaluación de las reivindicaciones 4 a 6 sobre la pregunta si éstas tienen aplicabilidad industrial, no existe un criterio unificado entre los estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, por ejemplo, no reconoce como aplicabilidad industrial el objeto de las reivindicaciones acerca del uso de un compuesto en tratamientos médicos, pero podría permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto nuevo para primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Expediente No		No de unidades	No de Follo
Item			√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS:		
bservaciones: Contiene Arte Final			

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 03104089 00000000 Folios: 53
 Fecha (RMB): 2003-11-27 16:50:03
 Trámite : 011 PCI-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 81,753
 FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19923924	10/11/2003	40,001,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 03003-841-007-9

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable:



Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado
H. Lundbeck A/S.

Oficio N°
00512

ASUNTO:	Radicación N°	03-104809
	Solicitud Internacional	PCT/DK2002/00298
	Fecha inicio fase nacional	09/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

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 N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe (E) de la División de Nuevas Creaciones.

16 ENE. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

444

Folios 75 y 76
Extracto Publicación