



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

06 2323

54 TÍTULO

'METABOLITO DE QUETIAPINA'

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/554, A61P 25/18, A61K 31/406, A61P 25/24

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE SUECIA

74 REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C

1 °

06

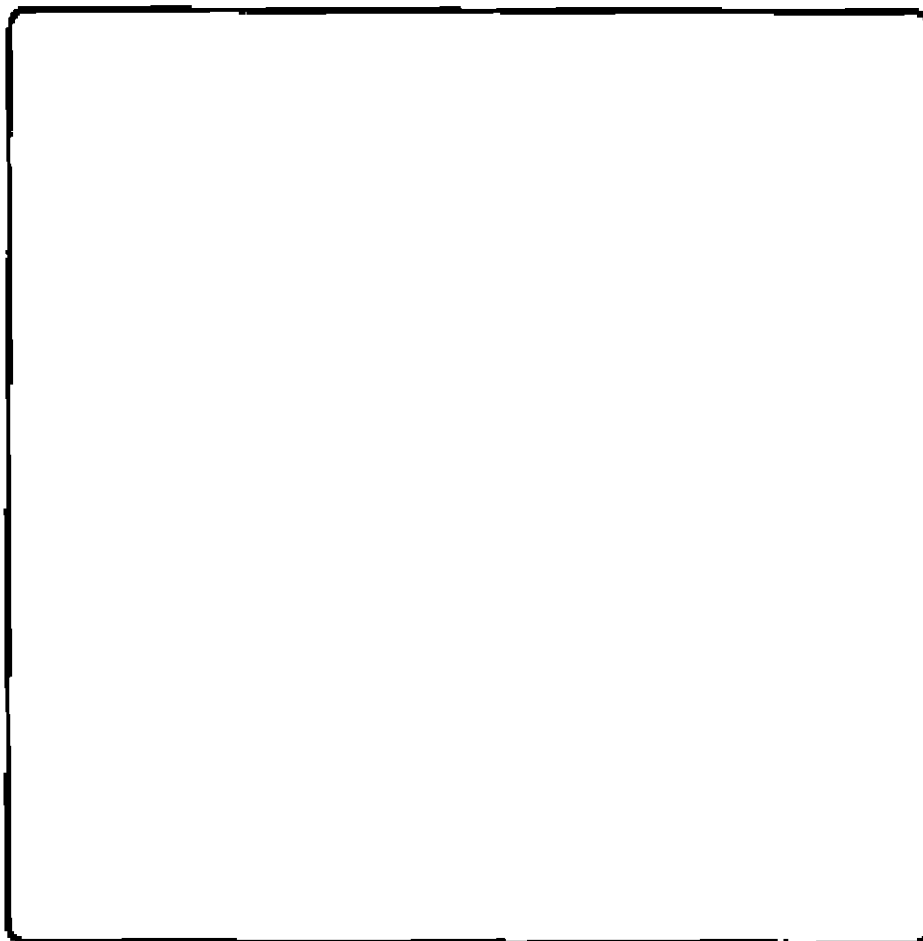
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ 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.
- ☐ Acta Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción solicitud de edición de inventores con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicita la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICALURTE

FIRMA: [Handwritten Signature]

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicar: 06002223 00000000 Folios 26
Fecha (AMD): 2006-01-12 17:05:15
Trasite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2080 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 592
FECHA : ENERO 4 DE 2006

30000 CONSIGNACION 30000

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
LLORCA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47045867	04/01/2006	5,926.500.00

30000 CONCEPTO 30000

CANT	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463.000.00

SUM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** / y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud

En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P No 53 215

3

4

TRADUCCION OFICIAL No 2004-08-09 397 de un documento escrito en Inglés
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M , Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia

Legalizacion de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

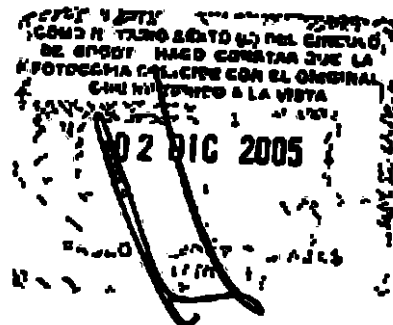
Certificación de la firma precedente debidamente legalizada por Notario Público

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Publico]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Publico de Wāmslow, Cheshire Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

A

APOSTILLA

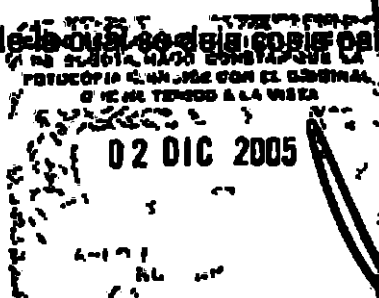
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1 Pais Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento publico
- 2 ha sido firmado por John Haig Erkserdjian
- 3 actuando como Notario Publico
- 4 y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

- 5 en Londres 6 el 2 de agosto del 2004
- 7 Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
- 8 No G479981
- 9 Timbre/Sello 10 Firma
- Aparece el Sello de la Oficina E M Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



MARTHA LUCIA ARCHIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
REGISTRACION 1523/00 ADMINISTRACION

Los abajo firmados AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ domiciliados en Bogotá Colombia con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83 piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. de artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ o los apoderados que cualquiera de ellos designe quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas administrativas, judiciales o de policía en todos los tramites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto de cada llevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos, formular objeciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los escritos presentar oposiciones y apelaciones, restar concurrencias, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago exigido por la ley recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes a resguardo de nuestros intereses y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes pudiendo transar someter a arbitrio desistir purificar conciliar y apelar con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieron en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield Inglaterra

The undersigned AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ of Bogotá Colombia, with offices in said town Calle 72 No 5-83, Sixth Floor our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ or the agents by any one of them appointed are especially empowered to represent us before the administrative judicial or police authorities of Colombia in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end to file petitions declarations claims recourses and withdrawals to draw up specifications to file amendments to limit the scope of applications and registrations file oppositions file cancellations total or partially waive registrations to pay all installments and effect all other payments prescribed by law to receive proper receipts to comply with all other requirements and, in short to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and additionally we authorize said agents to act on our behalf as complainants as well as defendants before the competent judges, with full powers to make arrangements to submit to arbitrators to desist to collect to conciliate to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare all the above to be valid and good and that the agents and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit

22 JUL 2005
FAPLO SINDICATO RA
ACABIO
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

(ss)

{ss}

Hoy 26 de Julio de 2004 compareció
Simon Richard Reeves a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Västra Malarahamnen 9 SE-151
85 Sodertälje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder que el sello
estampado por él al pie de tal poder en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

On this 26th day of July 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

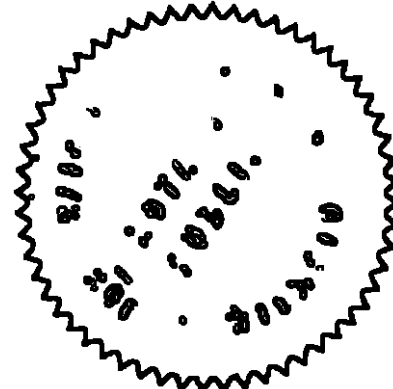
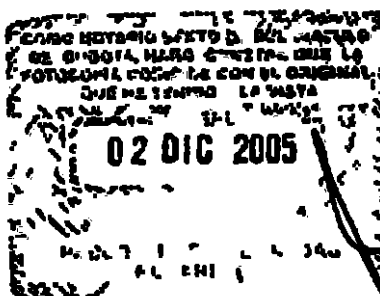
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorized signatory of AstraZeneca AB
the company named within a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

domiciled at
Västra Malarahamnen 9 SE-151 85 Sodertälje
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true which he attests

J H Huse
Notary Public
Wiltshire
Berkshire
England



APOSTILLÉ

APOSTILLÉ

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by John Hain, Minister
a été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/stamp de

- 5 at London/Londres
Certified/Attesté
à date 22 August 2004

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth

- 8 Number/Num No G479981

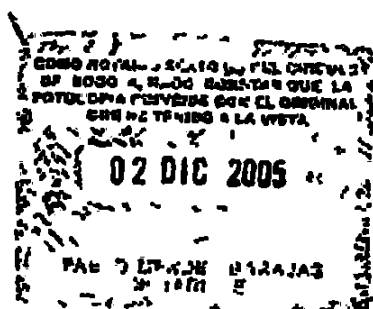
- 9 Stamp
sceau

- 10 Signature: E. M. Fitzgerald



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961 it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille is a legalisation certificate only and does not certify the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



AGIRIO FOLIO 9410 PARA TARGUERO 22/03/2006
RETIRO FOLIO 3 PARA PUBLICACION

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/CB 2004/002783

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K 31/554 A61P 25/18

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónicas consultada durante la búsqueda (nombre de la base de datos y ámbito de petición, buscar términos usados)

EPO-Interno, Data WPI, PAJ INOSIS, MEDLINE, EMBASE, Data CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiada, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 3 546 226 A (HUNZIKER FRITZ Y SUS COL.) 8 de Diciembre de 1970 (1970-12-08) columna 8, línea 4-10	1 11
A	DEVANE C LINDSAY Y SUS COL. "Farmacocinética clínica de quetzapuna. Un antiparkinson atípico" CLINICAL PHARMACOKINETICS, vol 40 No. 7 2001, páginas 509-522 XP009037259 ISSN 0312-5963 figura 1	1 11
A	MUTSCHILLER E. "Acción farmacológica" 1991 WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT STUTTGART XP002298363 página 127 párrafo titulado "indicaciones"	1-5 8-11

☐ en el resumen se enumeran solo documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

Categorías especiales de documentos citados.

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de una citación o otra razón especial (según se especifica)

T' documento que se refiere a una reivindicación oral, uso, exhibición u otros métodos

T'' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero el cual para entender el principio o teoría que sustentan la invención

T'' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

T''' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

T'''' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

29 de Septiembre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

19/10/2004

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office P.O. Box 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel No. (+31 70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31 70) 340-3016

Funcionario atendiendo

Borst, M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 2004/002783

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inderogables (Continuación del ítem I de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- 1 ☒ Reivindicaciones No.,
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Regla 39.1 (iv) PCT – Método de tratamiento del cuerpo humano o animal para terapia: Aunque las reivindicaciones 1, 5, 8, 9 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto.

- 2 ☐ Reivindicaciones No.,

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

- 3 ☐ Reivindicaciones No.

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

- 1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- 2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- 3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones No.
- 4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones No.

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/CB 2004/002783

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3546226	A	08-12-1970	
	CH	481133 A	15-11-1969
	CH	484924 A	31-01-1970
	CH	436297 A	31-05-1967
	CH	450422 A	31-01-1968
	US	3188623 A	24-11-1964
	AT	292716 B	15-08-1971
	AT	292717 B	15-08-1971
	AT	292718 B	15-08-1971
	AT	292707 B	10-09-1971
	BE	712114 A	13-09-1968
	CH	517759 A	15-01-1972
	CH	514612 A	31-10-1971
	CH	499539 A	30-11-1970
	DE	1720007 A1	19-05-1971
	ES	351389 A1	01-12-1969
	FR	8046 N	10-08-1970
	GB	1216523 A	23-12-1970
	IL	29571 A	27-04-1972
	NL	6406089 A	01-12-1964
	NL	6803570 A	16-09-1968
	NO	123459 B	22-11-1971
	SE	364277 B	18-02-1974
	US	3852446 A	03-12-1974
	US	3683034 A	08-08-1972
	CH	481940 A	30-11-1969
	CH	481941 A	30-11-1969
	CH	481942 A	30-11-1969
	US	3839573 A	10-11-1970
	US	3751415 A	07-06-1973
	US	3758479 A	11-09-1973
	US	3793325 A	19-02-1974
	US	3908010 A	23-09-1975
	CH	484937 A	31-01-1970
	CH	484926 A	31-01-1970
	CH	484927 A	31-01-1970
	CH	484928 A	31-01-1970
	AT	258912 B	27-12-1967
	AT	250975 B	12-12-1966
	AT	252925 B	10-03-1967
	BE	643083 A	01-12-1964
	CH	450424 A	31-01-1968
	CH	450425 A	31-01-1968
	CH	450426 A	31-01-1968
	DE	1470426 A1	18-12-1969
	DK	107481 C	05-06-1967
	DK	107482 C	05-06-1967
	DK	118483 B	24-08-1970
	DK	107652 C	12-06-1967
	FI	42214 B	02-03-1970
	FR	3485 N	

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PL 1/682004/002783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/554 A61P25/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEN ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 546 226 A (HUKZIKER FRITZ ET AL) 8 December 1970 (1970-12-08) column 8, line 4-10	1-11
A	DEVANE C LINDSAY ET AL "Clinical pharmacokinetics of quetiapine An atypical antipsychotic" CLINICAL PHARMACOKINETICS, vol 40 no 7 2001 pages 509-522 XP009037259 ISSN 0312-5963 figure 1	1-11
A	MUTSCHLER E "Arzneimittelwirkungen" 1991, WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT, STUTTGART, XP002298363 page 127, paragraph entitled "Indikationen"	1-5,8-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- "A" document disclosing the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "C" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reasons (see specification)
- "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 principles 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 unless the document is taken into account
- "Y" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step unless the document is considered 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

29 September 2004

Date of mailing of the international search report

19/10/2004

Name and address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
M - 1000 14 Vienna
Tel. (+43 1 790 543-2310, Tel. 01 651 990 01
Fax (+43 1 790 543-2310)

Authorized officer

Borst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB2004/002783

Box I: Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Not...
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39 1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy. Although claims 1-5 8 9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Not...
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 Not...
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 3 of first sheet)

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

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

Remarks on Prior Art

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

specimen on patent family members

Patent Application No.
PC1/882004/002783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3546226	A	08-12-1970	CH 481133 A 15-11-1969
			CH 484924 A 31-01-1970
			CH 436297 A 31-05-1967
			CH 450422 A 31-01-1968
			US 3158623 A 24-11-1964
			AT 292716 B 15-08-1971
			AT 292717 B 15-08-1971
			AT 292718 B 15-08-1971
			AT 292707 B 10-09-1971
			BE 712114 A 13-09-1968
			CH 517759 A 15-01-1972
			CH 514612 A 31-10-1971
			CH 499539 A 30-11-1970
			DE 1720007 A1 19-05-1971
			ES 351389 A1 01-12-1969
			FR 8046 M 10-08-1970
			GB 1216523 A 23-12-1970
			IL 29571 A 27-04-1972
			NL 6406089 A 01-12-1964
			NL 6803570 A 16-09-1968
			NO 123459 B 22-11-1971
			SE 364277 B 18-02-1974
			US 3852446 A 03-12-1974
			US 3683034 A 08-08-1972
			CH 481940 A 30-11-1969
			CH 481941 A 30-11-1969
			CH 481942 A 30-11-1969
			US 3539573 A 10-11-1970
			US 3751415 A 07-08-1973
			US 3758479 A 11-09-1973
			US 3793325 A 19-02-1974
			US 3908010 A 23-09-1975
			CH 484937 A 31-01-1970
			CH 484926 A 31-01-1970
			CH 484927 A 31-01-1970
			CH 484928 A 31-01-1970
			AT 258912 B 27-12-1967
			AT 250975 B 12-12-1966
			AT 252925 B 10-03-1967
			BE 648683 A 01-12-1964
			CH 450424 A 31-01-1968
			CH 450425 A 31-01-1968
			CH 450426 A 31-01-1968
			DE 1470426 A1 18-12-1969
			DK 107481 C 06-06-1967
			DK 107482 C 05-06-1967
			DK 118463 B 24-08-1970
			DK 107562 C 12-06-1967
			FI 42214 B 02-03-1970
			FR 3485 M

13

16

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

13 de Enero de 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/002586 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ A61K 31/554,
A61P 25/18

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/GB2004/002783

(22) Fecha de Registro Internacional 28 de Junio de 2004
(28.06.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad
60/484,365 2 de Julio de 2003 (02.07.2003) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto MG
US): ASTRAZENECA AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje
(SE)

(71) Solicitante (para MG solamente): ASTRAZENECA UK
LIMITED (GB/GB) 15 Stanhope Gate, London, Greater
London W1K 1LN (GB).

(71) Solicitante (para US solamente): GOLDSTEIN Jeffrey
(US/US) AstraZeneca R & D Wilmington, 1800 Concord
Pike, Wilmington, DE 19850-5437 (US)

(74) Agente GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

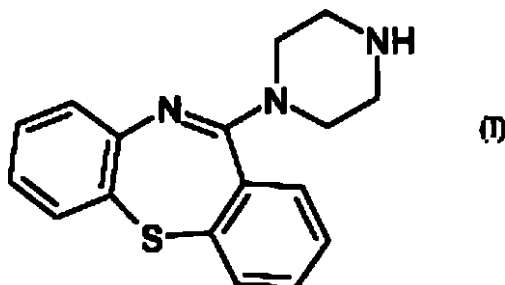
(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible): AH,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HN, HU, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible):
ARIPO (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Publicados
con informe de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a
Las Notas Gúes sobre Códigos y Abreviaturas que aparecen
al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT

(54) TÍTULO "METABOLITO DE QUETIAPINA"



(57) Resumen Un método para el tratamiento de la ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, trastornos alimenticios, síntomas afectivos, síntomas del humor síntomas psicóticos negativos y positivos asociados comúnmente con esquizofrenia, demencia ansiedad, depresión, trastornos del humor trastornos bipolares manía bipolar depresión bipolar trastornos cognoscitivos y trastornos neurodegenerativos que comprende la administración de una cantidad efectiva de la Fórmula (I) o sus sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de la Fórmula (I) o sus sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



15

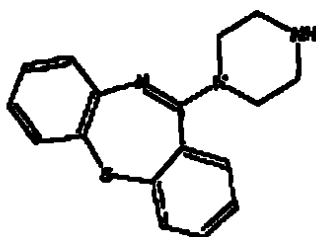
(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/002586 A1

- (51) International Patent Classification⁸ A61K 31/554, (74) Agent: CLORAL INTELLECTUAL PROPERTY AS-
A61P 25/18 unZona AR S 151 ES Soderström (SE).
- (21) International Application Number PCT/GB2004/002783
- (22) International Filing Date: 28 June 2004 (28.06.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 604841345 2 July 2003 (02.07.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB (SE); S-151 85 Södertälje (SE).
- (71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED (GB); 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).
- (71) Applicant (for US only): GOLDSTEIN, Jeffrey (USA); AstraZeneca R & D Wilmington, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19830-5437 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AT, AU, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).
- Published
-- with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METABOLITE OF QUETIAPINE



(I)

(57) Abstract: A method of treating anxiety, agitation, hostility, panic, eating disorders, affective symptoms, mood symptoms, negative and positive psychotic symptoms commonly associated with schizophrenia, dementia, anxiety, depression, mood disorders, bipolar disorders, bipolar mania, bipolar depression, cognitive disorders and neurodegenerative disorders comprising administering an effective amount of Formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt. In another aspect of the invention a pharmaceutical composition is provided comprising an effective amount of Formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

WO 2005/002586 A1

AstraZeneca

OMPI-Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle Noviembre 30 de 2005
34 Chemin des Colombettes Nuestra referencia
CH 1211 Ginebra 20 101153 I WO
Suiza

POR FAX ORIGINAL POR MAIL

Re: Solicitud de PCT Internacional No. PCT/GB2004/002783 presentada el 28 de Junio de 2004

Apreciados señores

Por favor adicionar los siguientes inventores a la solicitud de PCT internacional No. PCT/GB2004/002783

Scott W GRIMM, nacionalidad US
Helen R WINIBR, nacionalidad NZ
Patricia C DAVIS, nacionalidad US

Todos de
AstraZeneca Wilmington
1800 Concord Pike
P O Box 15437
Wilmington
Delaware 19850-5437
E U A

Raymond F SUCKOW nacionalidad US

de
32 Van Winkle Court
West Patterson
New Jersey 07424
E U A

Por favor adicionar los inventores como inventores para todos los países y solicitudes/inventores para E U A

Esperamos con interés recibir de la PCT/IB/306 lo antes posible

Atentamente

AstraZeneca AB
Propiedad Intelectual Mundial
(firma ilegible)
Grupo Líder de Servicios IP formalidades

WIPO World Intellectual Property Organization
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 20
Switzerland

30 November 2005

Our Ref
101153-1 WO

BY FAX - ORIGINAL BY MAIL

Re International PCT Application No PCT/GB2004/002783 filed on 28 June 2004

Dear Sirs

Please add the following inventors to International PCT application No
PCT/GB2004/002783

Scott W GRIMM a US citizen
Helen R WINTER a NZ citizen
Patricia C DAVIS a US citizen

and

All of
AstraZeneca Wilmington
1800 Concord Pike
P O Box 15437
Wilmington
Delaware 19850-5437
USA

Raymond F SUCKOW a US citizen

of
32 Van Winkle Court
West Patterson
New Jersey 07424
USA

Please add the inventors as inventors for all countries and as applicants/inventors for
US

We look forward to receiving the Form PCT/IB/306 as soon as possible

Yours faithfully

AstraZeneca AB
Global Intellectual Property

Sonya Celebioglu
IP Services Team Leader, Formalities

AstraZeneca
Global Intellectual Property
SE 151 85 Södertälje
Sweden

Tel +46 8 553 280 00
Fax +46 8 553 280 20
www.astrazeneca.com

Reg Office AstraZeneca AB (publ)
SE-151 85 Södertälje Sweden
Reg No 144371-7422
VAT No SE546011742201

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1 Un método para el tratamiento de al menos un síntoma o condición asociada con esquizofrenia, demencia, ansiedad, depresión, desórdenes del humor, desórdenes bipolares, manía bipolar, depresión bipolar, desórdenes cognoscitivos, psicosis y desórdenes neurodegenerativos que comprende la administración a un mamífero de una cantidad efectiva del compuesto que tiene la Fórmula 11-piperazin-1-ildibenzo [b,f][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable

2 El método como se recita en la reivindicación 1 en donde los síntomas o condiciones comprenden ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, desórdenes alimenticios, síntomas afectivos, síntomas del humor, síntomas psicóticos negativos y positivos

3 El método como se recita en la reivindicación 1 en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal diclorhidrato

4 Un método para el tratamiento de al menos un síntoma o condición asociada con esquizofrenia, demencia, ansiedad, depresión, desórdenes del humor, desórdenes bipolares, manía bipolar, depresión bipolar, desórdenes cognoscitivos, psicosis y desórdenes neurodegenerativos que comprende la administración de una cantidad efectiva de un primer componente de 11-piperazin-1-ildibenzo [b,f][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable en combinación con una cantidad efectiva de un segundo componente seleccionado de uno o más agentes terapéuticamente activos: benzodiazepinas, ligandos 5-HT_{1A}, ligandos 5HT_{1B}, ligandos 5-HT_{1D}, agonistas

mGluR2A, antagonistas mGluR5 antipsicóticos antagonistas del receptor NK1 antidepresivos o inhibidores de la recaptación de la serotonina.

5 El uso de 11-piperazin-1-ildibenzo [b,f][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de esquizofrenia, demencia, ansiedad, depresión, trastornos del humor, trastornos bipolares, manía bipolar, depresión bipolar, trastornos cognoscitivos, psicosis, trastornos neurodegenerativos, ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, trastornos alimenticios, síntomas afectivos, síntomas del humor, síntomas psicóticos negativos y positivos que comprende la administración a un mamífero de una cantidad efectiva de 11-piperazin-1-ildibenzo [b,f][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable.

6 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I

o su sal farmacéuticamente aceptable junto con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

7 La composición como se recita en la reivindicación 5 en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal diclorhidrato.

8 Un método para el tratamiento de al menos un síntoma o condición asociada con esquizofrenia, demencia, ansiedad, depresión, trastornos del humor, trastornos bipolares, manía bipolar, depresión bipolar, trastornos cognoscitivos, psicosis, trastornos neurodegenerativos que comprende la

administración a un mamífero de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 5

9 El método como se recito en la reivindicación 7 en donde los síntomas condiciones comprenden ansiedad agitación, hostilidad, pánico desordenes alimenticios, síntomas afectivos síntomas del humor síntomas sicóticos negativos y positivos

10 El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 5 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia demencia, ansiedad depresión desordenes del humor, desordenes bipolares, manía bipolar, depresión bipolar desórdenes cognoscitivos psicosis, desordenes neurodegenerativos ansiedad agitación, hostilidad, pánico, desordenes alimenticios, síntomas afectivos, síntomas del humor, síntomas sicóticos negativos y positivos en mamíferos

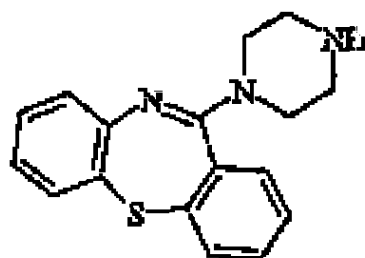
11 El uso de 11-piperazin 1-ildibenzo[b,f][1,4]bazequina en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia demencia ansiedad depresión, desordenes del humor, desordenes bipolares manía bipolar depresión bipolar desórdenes cognoscitivos psicosis desordenes neurodegenerativos ansiedad agitación hostilidad, pánico, desordenes alimenticios, síntomas afectivos, síntomas del humor síntomas sicóticos negativos y positivos en mamíferos.

What is claimed is

- 1 A method of treating at least one symptom or condition associated with schizophrenia, dementia, anxiety depression, mood disorders, bipolar disorders bipolar mania, bipolar depression, cognitive disorders psychosis and neurodegenerative disorders, comprising administering to a mammal an effective amount of the compound having the formula 11 piperazin-1-ylidibenzo[*b,f*][1,4]thiazepine or its pharmaceutically acceptable salt.
- 2 The method as recited in Claim 1 wherein the symptoms or condition comprises anxiety agitation, hostility panic, eating disorders affective symptoms, mood symptoms, negative and positive psychotic symptoms.
- 3 The method as recited in Claim 1 wherein the pharmaceutically acceptable salt is a dihydrochloride salt.
- 4 A method of treating at least one symptom or condition associated with schizophrenia, dementia anxiety, depression, mood disorders, bipolar disorders bipolar mania, bipolar depression, cognitive disorders, psychosis, and neurodegenerative disorders, comprising administering an effective amount of a first component of 11-piperazin-1-ylidibenzo[*b,f*][1,4]thiazepine or its pharmaceutically acceptable salt, in combination with an effective amount of a second component selected from one or more other therapeutically active agents, benzodiazepines, 5-HT_{1A} ligands, 5-HT_{1B} ligands, 5-HT_{1D} ligands, mGluR2A agonists, mGluR5 antagonists, antipsychotics, NK1 receptor antagonists, antidepressants, or serotonin reuptake inhibitors.
- 5 Use of 11-piperazin-1-ylidibenzo[*b,f*][1,4]thiazepine or its pharmaceutically acceptable salt in the treatment of schizophrenia, dementia, anxiety depression mood disorders, bipolar disorders bipolar mania, bipolar depression, cognitive disorders, psychosis, neurodegenerative disorders, anxiety, agitation, hostility, panic, eating disorders, affective symptoms, mood symptoms, negative and positive psychotic symptoms comprising administering to a mammal an effective amount of 11-piperazin-1-ylidibenzo[*b,f*][1,4]thiazepine or its pharmaceutically acceptable salt.

11

- 6 A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the compound of formula 1



1

or its pharmaceutically acceptable salt together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

- 7 The composition as recited in Claim 5 wherein the pharmaceutically acceptable salt is a dihydrochloride salt.

- 8 A method of treating at least one symptom or condition associated with schizophrenia, dementia, anxiety depression, mood disorders, bipolar disorders, bipolar mania, bipolar depression, cognitive disorders, psychosis, neurodegenerative disorders comprising administering to a mammal an effective amount of the pharmaceutical composition of claim 5

- 9 The method as recited in Claim 7 wherein the symptoms or condition comprises anxiety, agitation, hostility, panic, eating disorders, affective symptoms, mood symptoms, negative and positive psychotic symptoms.

- 10 Use of the pharmaceutical composition of claim 5 in the manufacture of a medicament for the treatment of schizophrenia, dementia, anxiety depression, mood disorders, bipolar disorders, bipolar mania, bipolar depression, cognitive disorders, psychosis, neurodegenerative disorders, anxiety, agitation, hostility, panic eating disorders, affective symptoms, mood symptoms, negative and positive psychotic symptoms in mammals

- 11 Use of 11 piperazin-1 ylidibenzo[*b,f*][1,4]thiazepine in the manufacture of a medicament for the treatment of schizophrenia, dementia, anxiety, depression, mood disorders, bipolar disorders, bipolar mania, bipolar depression, cognitive disorders, psychosis, neurodegenerative disorders, anxiety, agitation, hostility, panic, eating disorders, affective symptoms, mood symptoms, negative and positive psychotic symptoms in mammals.

25

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 101153-1 WC1	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IEPA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/CA2004/002783	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02.07.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/554, A61P25/18		
Solicitante AGIRAZENCA AB		

1 Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2 Este REPORTE consta de un total de 2 hojas incluyendo esta carátula.

3 Este reporte también es acompañado por ANEXOS que comprenden:

a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas como sigue:

☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas)

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad concluye que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.

b. ☐ (enviado solamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒ Casilla No. I	Bases del reporte
☐ Casilla No. II	Prioridad
☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☐ Casilla No. IV	Falta de nivel de invención
☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 18.04.2005	Fecha de terminación de este reporte 15.07.2005
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea CP-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0 Tlx 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Borst, M Teléfono No. +49 89 2399-

26

Casilla No. 1 Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem:

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 35.2 y/o 35.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14 son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte).

Descripción, Páginas

1 9 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No

1 11 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, No.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como está indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, No.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (especificar)

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

27

2

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

1 Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser un avance) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 1-9 (para aplicabilidad industrial solamente)

porque:

☒ dicha solicitud internacional o dichas reivindicaciones Nos. 1-9 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (especificar)

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique)

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C bis de las Instrucciones Administrativas

☐ ver hoja separada para detalles adicionales.

28

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
PCT/G82004/002783

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1, 11
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (I)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1, 11
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	6, 7, 10, 11
	No: Reivindicaciones	

2 Citasiones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

29

Re Item III

No establecimiento de opinión en cuanto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La materia objeto excluida del examen preliminar internacional (Regla 67.1 (iv) del PCT)

Reivindicaciones 1, 5, 6, 9 se encuentran dirigidas a un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, en consecuencia, se relaciona con materia objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión según la sección V con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones. (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re Item V

Declaración Razonada según la Regla 66.2(a)(i) en cuanto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial, citas y explicaciones que sustentan tal declaración

- D1 US A 3 546 226 (HUNZIKER FRITZ Y OTROS) Diciembre 8 de 1970 (1970-12-08)
- D2 DEVANCE C LINDSAY Y OTROS "Farmacocinética clínica de quetapina. Un antipsicótico atípico" CLINICAL PHARMACOKINETICS vol 40, nro. 7 2001 páginas 509-522, XP009037299 ISSN 0312-5963
- D3 MUTSCHLER E "Arzneimittelwirkungen" 1991, WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESellschaft STUTTGART XP002298353

1. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

La materia objeto de las presentes reivindicaciones independientes 1, 4, 5, 6, 8, 10, 11 parecen ser novedosas.

D1-D3 revelan 11 piperazin-1-ildibenzo[b,f][1,4]tiazepina.

D1 (columna 8, líneas 4 a 10) establece que los compuestos revelados ahí puedan ser empleados como neuroplágicos, neurolépticos y analgésicos, con algunos de ellos para ser adecuados para el tratamiento de condiciones psicóticas. El uso de 11-piperazin-1-ildibenzo[b,f][1,4]tiazepina para el tratamiento de psicosis no puede ser derivado sin ambigüedad a partir de D1.

D2 (figura 1) revela que la 11 piperazin-1-ildibenzo[b,f][1,4]tiazepina es un metabolito de quetapina. Sin embargo, D2 no hace ilusión si sí o no la 11-piperazin-1-ildibenzo[b,f][1,4]tiazepina es un metabolito activo.

Ninguno de D1 y D2 revelan una composición farmacéutica que comprende 11-piperazin-1-ildibenzo[b,f][1,4]tiazepina.

82

2 NIVEL INVENTIVO, ARTÍCULO 35(3) DEL PCT

La materia objeto de las presentes reivindicaciones 1 y 11 no involucran un nivel inventivo a la luz de D1 y D3.

Se sabe a partir de D1 (columna 8, líneas 4 a 10) que la 11-piperazin-1-ildibenzo(b,f)(1,4)thiazepina puede ser un neuroléptico.

- 2.1 La característica que distingue la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-5, 8-11 de la divulgación de D1 es la indicación terapéutica definida ahí. El problema técnico objetivo a ser resuelto a la luz de D1 es por consiguiente identificar usos terapéuticos para la 11-piperazin-1-ildibenzo(b,f)(1,4)thiazepina.

Como una materia de reconocimiento general aceptado, la persona versada en la materia consiste en el hecho de que los agentes neurolépticos son efectivos en el tratamiento de la psicosis que incluye la ansiedad, el pánico, la agitación y la esquizofrenia (cf D3, página 127 párrafo titulado "indikationen"). La ansiedad, el pánico, la agitación se consideran que caen dentro del significado del término "trastornos del humos", "síntomas del humos", "síntomas afectivos" y "síntomas psicóticos positivos y negativos". Más aún, debido a su conocida actividad antipsicótica, es obvio también para su uso como neurolépticos tal como la 11-piperazin-1-ildibenzo(b,f)(1,4)thiazepina para el tratamiento de la hostilidad y trastornos alimenticios también.

- 2.2 La característica que distingue la materia objeto de las presentes reivindicaciones 6 y 7 a partir de la divulgación de D1 es la composición farmacéutica. Por lo tanto para las presentes reivindicaciones 6 y 7 el problema técnico objetivo puede ser definido como el proveer 11-piperazin-1-ildibenzo(b,f)(1,4)thiazepina dentro de una formulación industrialmente aplicable.

En vista de la actividad neuroléptica conocida de la 11-piperazin-1-ildibenzo(b,f)(1,4)thiazepina, es más que obvio el producir una composición farmacéutica que comprende este compuesto.

Conclusión

Al parecer algunas de las aplicaciones terapéuticas definidas en las reivindicaciones 1-5, 8-11 podrían no ser obvias a la luz de D1. Sin embargo en la ausencia de cualquier evidencia argumentos adicionales no se puede reconocer un nivel inventivo para ninguna de las aplicaciones terapéuticas anteriores. En cuanto a la composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones 6 y 7 en la presente no se puede ver la manera de establecer nivel inventivo sobre D1.

31

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
 (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
 (PCT Article 35 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 101183-1 WO	FOR FURTHER ACTION Box Form PCT/PEAJ/16	
International application No. PCT/G62004/002783	International filing date (day/month/year) 28.05.2004	Priority date (day/month/year) 09.07.2003
International Patent Classification (IPC) or equivalent classification and IPC A61K31/054; A61P85/18		
Applicant ASTRAZENECA AB		
1 This report is the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 35. 2 This REPORT consists of a total of 1 sheets, including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 1 sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report under steps comprising rectifications authorized by the Authority (see Rule 70. 8 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which the Authority considers outside an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of 1 indicate type and number of electronic version(s) containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer-readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4 This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basic of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability objections and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of international application 28.05.2005	Date of completion of this report 16.07.2005	
Name and mailing address of the International Preliminary Examining Authority  European Patent Office D-50539 Munich Tel. +49 89 3900-0 Fax: +49 89 3900-4499	Authorized Officer David M. Telephone No. +49 89 3900- 	

Form PCT/PEAJ/16 (Cover Sheet) (January 2004)

19 DEC 2005 18:45 EUROPEAN PATENT OFFICE 1000 04 5 5

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/GB2004/002783

Box No. 1 Basis of the report

With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 28.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (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)

Description, Pages

1-9 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

- If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded"

Form PCT/GBA-400 (January 2003)

IN 384 3 4

ELNOR PATENT

19 DEZ 2005 12:45

38

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/GB2004/002763

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

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 1-5, 8,9 (no examination as to industrial applicability only) because
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-5, 8,9 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify:
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) of said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-Bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

34

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/GB2004/002783

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1, 7-10, 11
	No: Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70.7)

see separate sheet

37

35

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2004/002783

Re item III

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

**Subject-matter excluded from International preliminary examination
(Rule 67 1(iv) PCT)**

Claims 1-5, 8, 9 are directed to a method for the treatment of the human or animal body by therapy and, thus, 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 under Section V with respect to industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re item V

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

- D1 US-A-3,546,238 (HUNZIKER FRITZ ET AL.) 9 December 1970 (1970-12-08)
D2 DEWANE G LINDSAY ET AL. "Clinical pharmacokinetics of quetiapine: An atypical antidepressant" CLINICAL PHARMACOKINETICS, vol. 40, no. 7 2001, pages 509-522, XP009637259 ISSN: 0342-9883
D3 MUTSCHLER E. "Arzneimittelwirkungen" 1991, WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESSELLSCHAFT STUTTGART, XP002298883

1 Novelty (Article 33(2) PCT)

The subject-matter of present independent claims 1, 4, 5, 6, 8, 10, 11 appears to be new.

D1 D3 disclose 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine.

D1 (column 8, line 4-10) states that the compounds disclosed therein can be used as neuroplegics, neuroleptics and analgesics, with some of them being suitable for the treatment of psychotic conditions. The use of 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine for the treatment of psychosis cannot be derived unambiguously from D1.

D2 (figure 1) discloses that 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine is a metabolite of quetiapine. However, D2 is silent as to whether or not 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine is an active metabolite.

None of D1 and D2 discloses a pharmaceutical composition comprising 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine.

38

36

2 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The subject-matter of present claims 1-11 does not involve an inventive step in the light of D1 and D3.

It was known from D1 (column 8, line 4-10) that 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine can be used as a neuroleptic.

2.1 The feature distinguishing the subject-matter of present claims 1-5, 8-11 from the disclosure of D1 is the therapeutic indication defined therein.

The objective technical problem to be solved in the light of D1 was, therefore, to identify therapeutic uses for 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine.

As a matter of general accepted knowledge the person skilled in the art was aware of the fact that neuroleptic agents are effective in the treatment of psychosis including anxiety, panic, agitation and schizophrenia (cf. D3, page 127 paragraph entitled "Indikationen"). Anxiety, panic, agitation are considered to fall within the meaning of the term "mood disorders", "mood symptoms", "affective symptoms" and "negative and positive psychotic symptoms". Moreover, due to their known antipsychotic activity it was obvious as well to use neuroleptics, such as 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine for the treatment of hostility and eating disorders as well.

2.2 The feature distinguishing the subject-matter of present claims 6 and 7 from the disclosure of D1 is the pharmaceutical composition.

Thus, for present claims 6 and 7 the objective technical problem may be defined as to provide 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine within an industrially applicable formulation.

In view of the known neuroleptic activity of 11-piperazin-1-ylidibenzo[b,f][1,4]thiazepine it was more than obvious to produce a pharmaceutical composition comprising this compound.

Conclusion

It appears that some of the therapeutic applications defined in claims 1-5, 8-11 might be not obvious in the light of D1. However, in the absence of any further evidence or arguments an inventive step cannot be acknowledged for any of the above therapeutic applications. For the pharmaceutical composition as defined in claims 6 and 7 at present no way of establishing inventive step over D1 can be seen.

39

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

METABOLITO DE QUETIAPINA**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Un método para el tratamiento de la ansiedad agitación, hostilidad pánico desórdenes alimenticios síntomas afectivos síntomas del humor, síntomas psicóticos negativos y positivos asociados comúnmente con esquizofrenia demencia ansiedad, depresión desórdenes del humor desórdenes bipolares manía bipolar depresión bipolar desórdenes cognoscitivos y desórdenes neurodegenerativos que comprende la administración de una cantidad efectiva de la Fórmula (I) o sus sal farmacéuticamente aceptable En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de la Fórmula (I) o sus sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable

METABOLITO DE QUETIAPINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

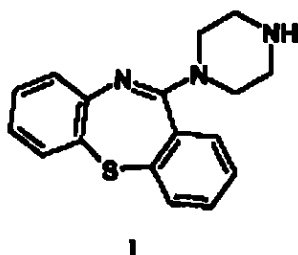
La meta del desarrollo de drogas antipsicóticas ha sido el desarrollo de agentes con eficacia y seguridad incrementada con pocos efectos secundarios comunmente asociados con las medicaciones antipsicóticas mas antiguas. El fumarato de Quetiapina esta descrito en la Patente Número U S 4 879,288, la cual es incorporada aquí como referencia. El fumarato de Quetiapina es capaz de tratar los síntomas positivos (alucinaciones, delusiones) y negativos (retiro emocional, apatia) de la psicosis y esta asociado con pocos efectos secundarios neurológicos y endocrinos relacionados comparados con los agentes más antiguos. El fumarato de Quetiapina también ha sido asociado con una reduccion en la hostilidad y la agresión. El fumarato de Quetiapina está asociado con pocos efectos secundarios tales como EPS, distonia aguda, disquinesia aguda así como también disquinesia tardía.

El fumarato de Quetiapina también ha ayudado a mejorar el cumplimiento del paciente con el tratamiento, la capacidad para la función y sobretodo la calidad de vida, mientras reduce el recidivismo. P. Weiden et al, Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia II J Clin Psychiatry 53:60-57 (1996). Debido al perfil de tolerabilidad incrementado del fumarato de quetiapina su empleo es particularmente ventajoso en el tratamiento de pacientes que son hipersensibles a los efectos adversos de los antipsicóticos (tales como pacientes de la tercera edad). Los metabolitos de fumarato de quetiapina han sido identificados. E. Warawa et al Behavioral approach to nondyskinetic dopamine antagonists: Identification of Seroquel 44 J Med Chem, 37:2389 (2001) y en U.S. 4,879,288. Un compuesto descrito en U.S.

4 879,288 es la 11-piperazin-1-ildibenzo[b,f] [1,4] tiazepina la cual ahora ha sido identificada como un metabolito del fumarato de quetiapina

RESUMEN DE LA INVENCION

La 11-piperazin-1-ildibenzo [b, f][1,4] tiazepina tiene la estructura mostrada por la Fórmula I



lo proporcionado aquí es un método para tratar al menos un síntoma o condición asociada con la esquizofrenia demencia, ansiedad, depresión desordenes de temperamento desordenes bipolares, manía bipolar, depresión bipolar, desordenes cognitivos psicosis y desordenes neurodegenerativos que comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un portador farmacéuticamente aceptable También es proporcionado un método para tratar el síntoma o la condición proporcionados aquí que comprende la administrar a un mamífero una cantidad efectiva de la composición farmacéutica mencionada anteriormente También se proporciona el empleo de los compuestos de Fórmula I y/o la composición farmacéutica mencionada anteriormente en el tratamiento de los síntomas o condiciones proporcionados aquí en mamíferos También se proporciona el empleo de los

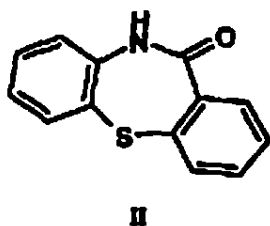
compuestos de Fórmula I administrados en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos. Además es proporcionado aquí el empleo de los compuestos de Fórmula I y/o la composición farmacéutica en la manufactura de un medicamento para ser empleado en el tratamiento de los síntomas o condiciones proporcionados aquí en mamíferos

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

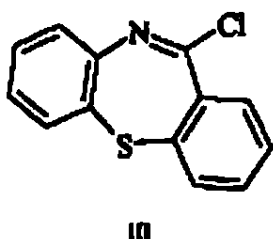
El compuesto de Fórmula I es una dibenzotiazepina que ha mostrado actividad antidopaminérgica. Este ha mostrado que interactúa con un amplio rango de receptores neurotransmisores pero tiene una alta afinidad por los receptores de serotonina (5-HT₂) relativo a los receptores de dopamina (D₂) en el cerebro. El compuesto de Fórmula I puede ser empleado como un antipsicótico con una reducción en el potencial para causar efectos secundarios tales como distonía aguda, disquinesia, así como también disquinesia tardía. Además el compuesto de Fórmula I puede ser empleado para tratar pacientes de todas las edades y es ventajoso en el tratamiento de pacientes de la tercera edad.

El término "mamífero" significa un animal de sangre caliente preferiblemente un humano.

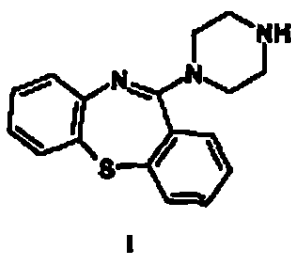
El compuesto de Fórmula I puede ser hecho mediante una gran variedad de métodos conocidos en las artes químicas. El compuesto de Fórmula I puede ser preparado a partir de compuestos conocidos o intermediarios ya preparados que incluyen tomar la lactama de Fórmula II.



La cual puede ser preparada por medio de métodos bien conocidos en la literatura, por ejemplo como el descrito por J. Schmutz et al. *Helv. Chim. Acta*, 48, 336 (1965). La lactama de Fórmula II es tratada con cloruro de fósforo para generar el cloruro de imino de Fórmula III.



El cloruro de imino de Fórmula III también puede ser generado con otros agentes tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. El cloruro de imino es entonces hecho reaccionar con piperazina para dar el compuesto de Fórmula I.



El compuesto de Fórmula I proporcionado aquí es útil como una base libre,

pero también se proporciona en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y/o en la forma de un hidrato farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I incluyen aquellas derivadas de ácidos minerales tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido yodídrico, ácido nitroso y ácido fosforoso. Sales farmacéuticamente aceptables también pueden ser desarrolladas con ácidos orgánicos que incluyen mono dicarboxilatos alifáticos y ácidos aromáticos. Otras sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I incluyen pero no se limitan a cloruro, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, bisulfito, nitrato, y fosfato.

Un clínico puede determinar la cantidad efectiva por medio del empleo de numerosos métodos ya conocidos en el arte, un ejemplo de los cuales es la escala de agrupación BPRS que puede ser empleada para acceder a los niveles de hostilidad y síntomas positivos. El término "tratar" en el contexto de la presente invención comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención para mitigar cualquier estado de enfermedad agudo o crónico pre-existente, o un síntoma o condición recurrente. Esta definición también comprende terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y la terapia continuada para los desordenes crónicos.

Particularmente, los síntomas y condiciones que pueden ser tratados por medio de la administración de la Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de Fórmula I incluyen pero no se limitan a ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, desordenes alimenticios, síntomas afectivos, síntomas de temperamento, síntomas psicóticos negativos y

positivos comunmente asociados con la psicosis y desordenes neurodegenerativos

Una cantidad particular del compuesto de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables que puede ser administrada es una cantidad de hasta 750 mg por día la cantidad del compuesto de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administradas entre 1 mg y 600 mg por día

El compuesto de Fórmula I puede ser administrado comprendiendo una dosis predeterminada del compuesto de Fórmula I a un mamífero entre una y cuatro veces al día, en donde la dosis predeterminada está entre 1 mg y 600 mg

La presente invención también proporciona un método para tratar los síntomas o condiciones proporcionados aquí que comprende el paso de administrar una dosis inicial predeterminada de un compuesto de Fórmula I para un paciente humano dos veces al día en donde la dosis predeterminada está entre 1 mg y 30 mg con incrementos en incremento de 1-50 mg dos veces diariamente sobre el segundo y tercer día como sea tolerado Por lo tanto, ajustes adicionales a la dosis pueden ser hechos en intervalos no menores de 2 días

En una realización de la invención la composición farmacéutica comprende hasta 750 mg del compuesto de Fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo por día

En otra realización de la invención la composición farmacéutica puede comprender entre 100 mg y 400 mg por día del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

La composición farmacéutica de la invención puede en forma acordada ser obtenida por medio de procedimientos convencionales empleando excipientes farmacéuticos convencionales. Así las composiciones farmacéuticas propuestas para empleo oral pueden contener, por ejemplo, uno o más colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o agentes preservantes.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de Fórmula I de esta invención portadores farmacéuticamente aceptables, puede ser empleado cualquier sólido o líquido inerte. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sachets, y supositorios.

La composición de la invención puede ser administrada por medio de cualquier ruta incluyendo oralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, topicalmente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoracalmente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente y por medio de inyección en las coyunturas.

La cantidad de ingrediente activo que es combinada con uno o más excipientes para producir una forma de dosis simple variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la ruta particular de administración. El tamaño de la dosis para propósitos profilácticos o terapéuticos de un compuesto de la Fórmula I naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y severidad de los síntomas.

o condiciones la edad y sexo del animal o el paciente y la ruta de administración, de acuerdo a los principios bien conocidos de la medicina

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo para ser empleado en el tratamiento de síntomas o condiciones proporcionadas aquí

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el empleo de un compuesto de fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo en la manufactura de un medicamento para ser empleado en el tratamiento de síntomas o condiciones proporcionadas aquí

En un aspecto adicional la presente invención se refiere a métodos para tratar al menos un síntoma o condición asociado con la esquizofrenia demencia, ansiedad, depresión desórdenes de temperamento desórdenes bipolares, manía bipolar depresión bipolar, desórdenes cognitivos psicosis y desórdenes neurodegenerativos que comprenden la administración a un mamífero de una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más de otros agentes terapéuticamente activos benzodiazepinas ligandos 5-HT_{1A} ligandos 5-HT_{1B} ligandos 5-HT_{1D} agonistas mGluR2A antagonistas mGluR5 antipsicóticos antagonistas del receptor NK1 antidepresivos, o inhibidores de la recaptación de serotonina administrados en combinación como parte de una misma composición farmacéutica así como también métodos en los cuales tales agentes activos son administrados separadamente como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de la terapia de combinación

El régimen de dosificación apropiado la cantidad de cada dosis de un agente activo administrado, y los intervalos específicos entre dosis de cada agente activo el agente activo específico a ser administrado y la naturaleza y severidad del desorden o condición específica que esta siendo tratada dependerán del sujeto que esta siendo tratado. En general los compuestos de esta invención cuando son empleados como agente activo simple o cuando son empleados en combinación con otros agentes activos serán administrados a un sujeto en una cantidad de esta aproximadamente 750 mg por día en dosis simples o divididas. Tales compuestos pueden ser administradas en un régimen de hasta 6 veces por día preferiblemente de 1 a 4 veces por día. Sin embargo pueden ocurrir variaciones dependiendo del sujeto que esta siendo tratado y la respuesta del individuo al tratamiento así como al tipo de formulación farmacéutica escogida y el periodo de tiempo y el intervalo en el cual tal administración es llevada a cabo. En algunas instancias los niveles de dosificación bajo el límite inferior de los rangos anteriormente mencionados pueden ser mas que adecuados mientras en otros casos dosis mayores pueden ser empleadas para alcanzar el efecto deseado proporcionando que tales dosis mayores son primero divididas en varias dosis pequeñas para la administración durante el día.

Ejemplos de benzodiazepinas pueden incluir pero no se limitan a adinazolam alprazolam bromazepam clonazepam clorazepato clordiazepoxido diazepam estazolam flurazepam, halazepam lorazepam midazolam nitrazepam oxazepam quazepam temazepam triazolam y equivalentes de los mismos.

Ejemplos de ligandos 5-HT_{1A} y/o 5HT_{1B} pueden incluir pero no se limitan a

buspirona, alnespirona, elzasonan, ipesapirona, gepirona, zopiclona y equivalentes de los mismos

Ejemplos de antagonistas mGluR2 pueden incluir ácido (1S, 3R)-1-aminociclopentan-1,3-dicarboxílico, (2S, 3S, 4S) alfa (carboxiciclopropil) glicina, y 3,5-dihidroxifenilglicina.

Ejemplos de antidepresivos pueden incluir pero no se limitan a maprotilina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, SSRIs y SNRIs tales como fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, venlafaxina, fluoxamina y reboxetina.

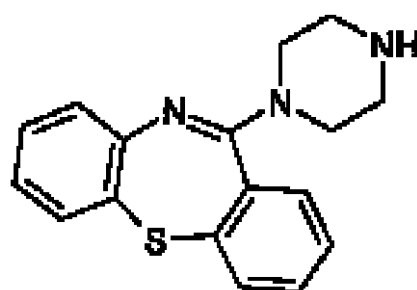
Ejemplos de antipsicóticos pueden incluir pero no se limitan a clozapina, risperidona, quetiapina, olanzapina, amisulprida, sulpinda, zotepina, clorpromazina, haloperidol, ziprasidona y sertindola.

Los siguientes ejemplos proporcionados no son medios para limitar la invención de cualquier manera y están dirigidos para propósitos ilustrativos únicamente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de 11-piperazin-1-ildibenzo[b,f][1,4]tiazepina



Un balón de fondo redondo de 1000 ml equipado con una barra de agitación magnética y a reflujo con una entrada de nitrógeno Se cargó con 25.0 gramos (g) (0.110 mol) de dibenzo[b,f][1,4]thiazepina-11(10-H)-ona (hecho mediante el método descrito por J. Schmutz et al. *Helv. Chim. Acta.* 48: 336 (1965)) como un sólido seco, seguido de 310ml POCl_3 y 3ml de N,N-dimetilanilina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (106 grados C) por 6 horas proporcionando una solución naranja clara. La reacción luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se retiró el POCl_3 en un rotavapor dejando un aceite naranja. Este residuo se particionó entre hielo-agua (500ml) y Acetato de etilo (800ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con Acetato de etilo (3 X 200ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y luego se separaron en un rotavapor, dejando el cloruro de imino crudo como un sólido amarillo claro (26.26g, rendimiento 97%). La estructura se confirmó mediante RMN y espectroscopia de masas (300MHz, CDCl_3 , ES+ $M+1 = 246.7$). El cloruro de imino crudo (27.35g, 0.111 mol) se agregó a un balón de fondo redondo de 2000 con 1000ml de oxígeno con una barra de agitación magnética y se condensó a reflujo con una entrada de nitrógeno. A esta solución se agregó piperazina comercialmente disponible (47.96g, 0.557 mol) en una porción como un sólido seco a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta casi hasta que se disolvió toda la piperazina. Luego, la mezcla de reacción se calentó a reflujo (142 grados C) por 40 horas (fuera de conveniencia). La reacción luego se dejó

enfriar hasta temperatura ambiente y se particionó una alícuota entre NaOH 1N / CH₂Cl₂. La fase orgánica se verificó por TLC (silica gel CH₂Cl₂ / Metanol 90-10 se visualizó por yodoplatinato) y mostro la clara conversión hasta un producto principal (R_f = 0.45). Una gota de la solución de reacción se diluyó con CH₃CN para preparar una muestra para el análisis de LC / MS el cual confirmó la presencia del producto deseado (M+1= 296.4). La mezcla de reacción se secó en un rotavapor bajo alto vacío hasta remover el xileno. El residuo se particionó entre 1N NaOH (400ml) y CH₂Cl₂ (200ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (3 X 200ml). Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se lavaron con salmuera (200ml) y luego se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se secaron en un para proporcionar el compuesto crudo del título como una goma amarilla (35.3g). La base libre cruda se purificó por cromatografía rápida en columna sobre silica gel (600g) eluyendo con un gradiente de 0 hasta 20% Metanol en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto puro deseado se combinaron y se secaron en un rotavapor hasta proporcionar la base libre como una espuma amarilla clara (25.67g rendimiento 78%).

Ejemplo 2

Preparación de 1-(1-piperazin-1-ildibenzo[b,f][1,4]tiazepina, sal de diclorhidrato

La base libre se convirtió a su sal de diclorhidrato mediante la disolución en una mezcla de metanol (125ml) y Dietil éter (125ml) luego se trató con 250ml de 1.0 M HCl/ Éter (Aldrich). Se preparó un sólido gomoso blanco separado inicialmente y la mezcla se diluyó adicionalmente con 500ml de éter. El sólido gomoso no se solidificó en la agitación prolongada. Los solventes se decantaron de la goma. La goma se trató con etanol absoluto (200ml) luego se agitó hasta que ocurrió la cristalización proporcionando una suspensión

espesa blanca de cristales. Esta mezcla luego se diluyó lentamente con éter (800ml) y se dejó agitando durante la noche hasta completar la cristalización. La sal de diclorhidrato se aisló mediante filtración se lavó con éter (3x 50 ml), luego se seco al vacío a 60 grados C hasta proporcionar la sal de diclorhidrato del compuesto del título como un sólido blanco (31.64g conversión del 98.8%)

ANÁLISIS

El producto se caracterizó por RMN y LC/MS (300MHz CDCl₃ AP+, M+1 = 296.4)

Ejemplo 3 (ensayo en ratones)

La evaluación del antagonismo de la dopamina se realizó en modelos de roedores. Los métodos y procedimientos empleados se encuentran en *J Med. Chem.* 44 (3) 372-389 2001 y se incorporan en la presente como referencia. Los resultados son como sigue: la afinidad de enlace para los receptores 5-HT₂ de serotonina en el cerebro 27K1 nM y para los receptores D₁ y D₂ de dopamina fue de 1489 y 234 K1 nM respectivamente. Los resultados muestran que el compuesto de la presente invención como la sal de diclorhidrato interactúan con un amplio intervalo de receptores. Sin embargo, el ensayo también revela que el compuesto de la presente invención como la sal de diclorhidrato tiene una alta afinidad para los receptores (5-HT₂) de serotonina comparados con los receptores (D₂) de dopamina en el cerebro. Esto es la combinación de antagonismo del receptor de serotonina y dopamina con una alta afinidad del receptor relativa de 5-HT₂ al receptor D₂, que indica que el compuesto de la fórmula I es un potente antipsicótico atípico. *J Goldstein Quetiapina Fumarate (Seroquel) a new atypical antipsychotic*, 35(3) *Drugs of Today* 193-210 (1999)

REIVINDICACIONES

- 1 Una composición oral que comprende 11 piperazin-1-ildibenzo[b f][1 4]tiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en donde dicho compuesto de la fórmula I está presente en dicha composición oral en una cantidad efectiva para el tratamiento de por lo menos un síntoma o condición asociada con esquizofrenia demencia ansiedad depresión desórdenes del humor, desórdenes bipolares manía bipolar depresión bipolar, desórdenes cognoscitivos psicosis o desórdenes neurodegenerativos
- 2 La composición como se recitó en la reivindicación 1 en donde la 11-piperazin-1-ildibenzo[b f][1 4]tiazepina comprende una base libre
- 3 La composición como se recitó en las reivindicaciones 1 ó 2 en donde el síntoma o condición está asociada con la esquizofrenia
- 4 La composición como se recitó en las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el síntoma o condición está asociada con la psicosis
- 5 La composición como se recitó en las reivindicaciones 1 ó 2 en donde el síntoma o condición está asociada con la depresión bipolar
- 6 La composición como se recitó en las reivindicaciones 1 ó 2 en donde el síntoma o condición está asociada con la manía bipolar

7 La composición como se recitó en las reivindicaciones 1 ó 2 en donde el síntoma o condición está asociada con la ansiedad

8 La composición como se recitó en las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el síntoma o condición está asociada con desorden del humor

9 La composición como se recitó en las reivindicaciones 1 ó 2 en donde el síntoma o condición está asociada con la depresión

10 La composición como se recitó en las reivindicaciones 1, 2 3 4 5, 6 7 8 ó 9 en donde la cantidad de 11 piperazin-1-ildibenzo[b f][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable comprende hasta 750 mg por día

11 La composición como se recitó en la reivindicación 10 en donde la cantidad de 11-piperazin-1-ildibenzo[b f][1 4]tiazepina o su sal – farmacéuticamente aceptable comprende entre 1 hasta 600 mg por día

12 La composición como se recitó en la reivindicación 11 en donde la cantidad de la 11-piperazin-1-ildibenzo[b f][1 4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable comprende entre 100 hasta 400 mg

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

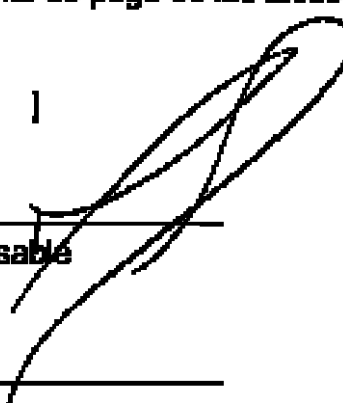
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha

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

58 55

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

Doctor(a)
LLORENDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No	6 2323
	Solicitud internacional	GE2004/002783
	Fecha inicio fase nacional	02/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	2907

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

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

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 anunciados. 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 c) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 MAR. 2006 jramos