

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-47825

TITULO: SALES DE MALEATO Y TOSILATO DE 7-[4-(4-
CLOROBENCILOXI)BENCENOSULFONIL]-8-METOXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-
1H-3-BENZAZEPINA UTILES COMO AGENTES ANTIPSICOTICOS DE LOS
MISMOS

CIP: C07D223/46, A61K31/55, A61P25/10, 25/24.

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Mayo 19 de 2006

P2006/000006

Cesión
P.N. 28-06-2006

55

061805 1

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-047825-00000-0000
 Fec: 2005-05-19 10:45:24 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra 11 PATENTE/VI
 ENE 379 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folio: 136

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
 (71)**
Nombre: GLAXO GROUP LIMITEDDirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
 Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONNNacionalidad o Domicilio: BRITANICALugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
 APODERADO**
Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
 Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
 TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
 (72)**
Nombre: DAVID CLAPHAMDirección: New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19
 5AW, Gran BretañaNacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/013416Fecha Noviembre 25, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/051916Fecha Junio 9, 2005

6

**Título (54) SALES DE MALEATO Y TOSILATO DE 7-[4-(4-CLOROBENCILOXI)
 BENCENOSULFONIL]-8-METOXI-3-METIL-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-3-
 BENZAZEPINA UTILES COMO AGENTES ANTIPSICOTICOS.**

7

**Clasificación Internacional (51) C07D 223/16, A61K 31/55, A61P 25/18,
 25/24**

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Noviembre 28, 2003

(31) Número de Solicitud

0327740.7

9

Comprobante de pago No. 06-37.525Fecha Mayo 18, 2006

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 37,525
FECHA : MAYO 18 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-047825-00000-0000
Fec: 2006-05-19 10:45:24 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEMII
Ere: 375 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 138

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832375	18/05/2006	3,063,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

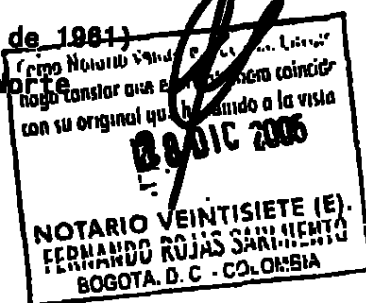
Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público



CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

-Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

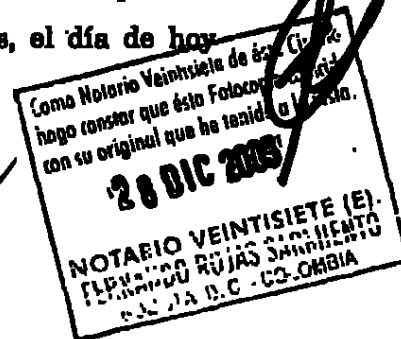
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en **Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;**

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le 14 August 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8. Number/sous No **G229474**

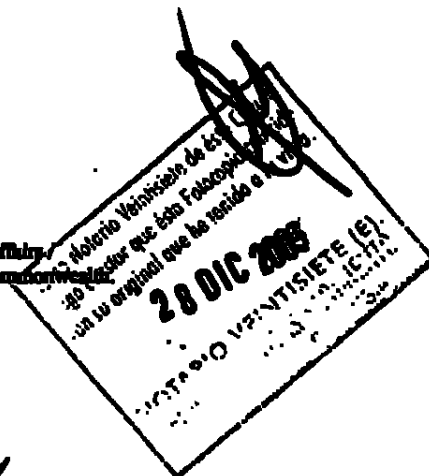
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Garbrah



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.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

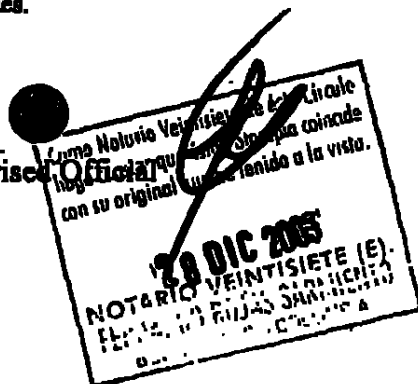
Glaxo Group Limited
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, asistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Officer

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 June 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/051916 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 223/16,
A61K 31/55, A61P 25/18, 25/24

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/013416

(22) International Filing Date:
25 November 2004 (25.11.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0327740.7 28 November 2003 (28.11.2003) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House,
Berkley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): CLAPHAM, David
(GB/GB); GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).

(74) Agent: ROWDEN, Janette, Yvonne; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West
Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AB, 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, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, 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, GH,

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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).

Declarations under Rule 4.17:

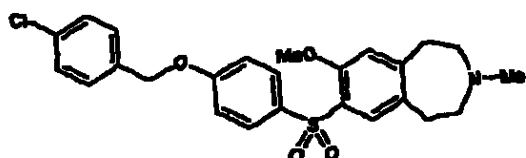
— as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i)) for all des-
ignations

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
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, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, 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, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,

(Continued on next page)

(54) Title: 7-[4-(4-CHLOROBENZYLOXY) BENZENESULFONYL]-8-METHOXY-3-METHYL-2,3,4,5-TETRAHY-
DRO-1H-3-BENZAZEPINUM MALEATE OR TOSYLATE AS ANTIPSYCHOTICS



(57) Abstract: The present invention relates to
novel salts of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesul-
fonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-ben-
zazepine and a pharmaceutically acceptable solvate thereof,
pharmaceutical formulations, processes for their preparation,
and their use in medicine. The chemical entities are useful in
therapy, in particular as antipsychotic agents.

WO 2005/051916 A1



- HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*
- *before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments*

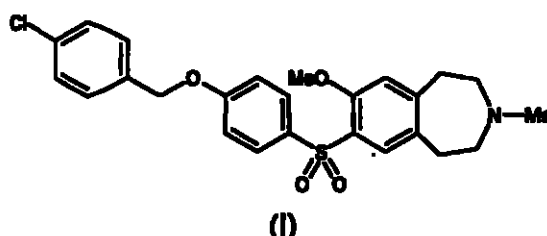
*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*
- Published:**

— *with international search report*

**7-[4-(4-CHLOROBENZYLOXY) BENZENESULFONYL]
-8-METHOXY-3-METHYL-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-3-BENZAZEPINIUM MALEATE
OR TOSYLATE AS ANTIPSYCHOTICS**

The present invention relates to novel salts of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and a pharmaceutically acceptable solvate thereof, pharmaceutical formulations, processes for their preparation, and their use in medicine.

The structure of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine is indicated below as the compound of formula (I):



The compound of formula (I) can be prepared by the reaction of 7-(4-fluorobenzenesulfonyl)-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine with 4-chlorobenzyl alcohol in a suitable solvent, for example, tetrahydrofuran, in the presence of a base, for example, potassium *tert*-butoxide.

The hydrochloride salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine can be prepared by treatment of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine free base with ethereal hydrogen chloride and crystallisation from ethanol.

The compound of formula (I) and its pharmaceutically acceptable salts and solvates are reported in WO 03/099786 to be useful as antipsychotic agents for example in the treatment of schizophrenia, schizo-affective disorders and schizophreniform diseases and other disorders such as psychotic depression (which term includes bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features or postpartum onset, seasonal affective disorder and dysthymia, depressive disorders resulting from a general medical condition including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion), anxiety disorders (which includes generalised anxiety and social anxiety disorder), mania, acute mania, paranoid and delusional disorders.

For use in medicine there exists a need for a compound to be prepared in a form suitable for ease of isolation in large scale manufacture and ease of formulating into an acceptable product for administration to patients. It is difficult to predict the physical characteristics of any particular salt of a compound and small, but significant, differences in physical

properties may equate to large savings in the manufacture and formulation of a pharmaceutical product containing a compound.

5 The compound of formula (I) as a free base (hereinafter also referred to as "the free base") exists in multiple forms and all of those tested have been observed to be hygroscopic. The compound of formula (I) as the hydrochloride salt also exists in multiple forms and all of those tested have also been observed to be hygroscopic. This hygroscopicity affects the ease of handling of the compound of formula (I) under ambient conditions. The hygroscopicity affects the ability to accurately weigh the material, therefore control of atmospheric conditions, for example by use of a glove-box, are necessary to prevent the compound of formula (I) from absorbing water during procedures such as weighing out and formulation. It will be appreciated that it is vitally important to ensure consistent and accurate weight of active compound in a pharmaceutical composition.

15 The present invention provides a novel salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine selected from maleate and p-toluenesulfonate (hereinafter also referred to as "the maleate" and "the tosylate" respectively), which may be used as an alternative to either the free base or the hydrochloride salt of the compound of formula (I) for therapeutic administration or as an intermediate in the preparation of other salts. The invention also provides novel methods of preparation of these novel salts of the compound of formula (I) which are suitable for commercial use.

25 The maleate and tosylate salts of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine are particularly suited to large scale preparation. Such processes may be for example efficient processes, economic processes or reproducible processes.

30 The maleate and tosylate salts of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine have improved stability over the free base and over the hydrochloride salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, particularly with respect to hygroscopicity.

35 The maleate and tosylate salts of the compound of formula (I) may be easier to manufacture than the free base and the hydrochloride salt and may be advantageous in the preparation of certain pharmaceutical compositions.

40 Therefore, as a first aspect of the present invention there is provided one or more chemical entities selected from 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

In another aspect of the present invention there is provided one or more chemical entities selected from 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

In a further aspect of the present invention there is provided 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate in which the ratio of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine to maleic acid (by mole) is 1:1.

In another aspect of the present invention there is provided 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate in which the ratio of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine to p-toluenesulfonic acid (by mole) is 1:1.

Depending on the solvent from which the maleate is recovered, the maleate is obtained as a solvate and such a solvate also forms one aspect of the present invention. The solvate may be a pharmaceutically acceptable solvate. Suitable solvates include hydrates, such as dihydrate, and acetic acid solvates.

Depending on the solvent from which the tosylate is recovered, the tosylate may be obtained as a solvate and such a solvate also forms one aspect of the present invention. The solvate may be a pharmaceutically acceptable solvate. Suitable solvates may include hydrates.

Alternatively, the maleate and tosylate are each obtained as anhydrides. The anhydride may contain less than 2% water, for example less than 1% water. The maleate and tosylate anhydrides independently demonstrate particular stability with respect to hygroscopicity and loss of water. Furthermore, the maleate and tosylate anhydrides demonstrate reversible changes when exposed to very high humidity.

In a further aspect there is provided one or more chemical entities selected from the maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof in isolated form. In a yet further aspect there is provided one or more chemical entities selected from the maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof which is substantially free of alternative salts, alternative solvates or free base of a compound of formula (I) or other impurity.

In another aspect there is provided one or more chemical entities selected from the tosylate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof in isolated form. In a further aspect there is provided one or more chemical entities selected from the tosylate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof which is substantially free of alternative salts, alternative solvates or free base of a compound of formula (I) or other impurity.

12

By "substantially free of alternative salts, alternative solvates or free base of a compound of formula (I) or other impurity " is meant containing less than 10%, for example less than 5%, such as less than 2%, of alternative salts, alternative solvates or free base of a compound of formula (I) or other impurity. The term "other impurity" includes any compound other than the compound of formula (I).

The maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof may each be obtained in a non-crystalline or crystalline form. The tosylate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof may each be obtained in a non-crystalline or crystalline form.

In a still further aspect there is provided one or more chemical entities selected from the maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof in at least one polymorphic form(s). In another aspect there is provided one or more chemical entities selected from the tosylate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof in at least one polymorphic form(s).

We have discovered that crystalline 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate in which the ratio of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine to maleic acid (by mole) is 1:1, independently exists in at least one polymorphic form.

We have discovered that crystalline 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate, in which the ratio of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium to p-toluenesulfonic acid (by mole) is 1:1, independently exists in at least one polymorphic form.

We have discovered that crystalline 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, dihydrate in which the ratio of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine to maleic acid (by mole) is 1:1, independently exists in at least one polymorphic form.

We have discovered that crystalline 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, acetic acid solvate in which the ratio of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine to maleic acid (by mole) is 1:1, independently exists in at least one polymorphic form.

Accordingly a further aspect of the invention provides

7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium(1:1) maleate having an X-Ray powder diffraction (XRPD) pattern with signals substantially as listed in Table 1.

- 5 Accordingly a further aspect of the invention provides
7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium(1:1) tosylate having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 2.
- 10 Accordingly a further aspect of the invention provides
7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium(1:1) maleate, dihydrate having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 3.
- 15 Accordingly a further aspect of the invention provides
7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium(1:1) maleate, acetic acid solvate having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 4.
- 20 The present invention also provides one or more chemical entities selected from the maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof and the tosylate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof when admixed with other material, for example another polymorphic form of the compound of formula (I).
- 25 The maleate salt of a compound of formula (I) may be prepared by contacting appropriate stoichiometric amounts of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine free base with maleic acid in a suitable solvent. The tosylate salt of a compound of formula (I) may be prepared by contacting appropriate stoichiometric amounts of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine free base with p-toluenesulfonic acid in a suitable solvent. The free base of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine may for example be in solution with the appropriate acid added as a solid or both the free base of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and the appropriate acid may independently be in solution.
- 35

- Suitable solvents for solubilising 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine free base include for example alcohols such as ethanol, ketones such as acetone, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, and ethers such as tetrahydrofuran. If the maleic acid or the p-toluenesulfonic acid are to each be added as a solution in a solvent, the solvent used may include acetone, ethanol, methanol, propan-2-ol or water.
- 40

19

For the preparation of the maleate and the tosylate salt, the concentration of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine free base may be for example in the range 3 to 25% weight/volume, such as in the range 5 to 15% weight/volume. The concentration of maleic acid or p-toluenesulfonic acid when used in solution may be for example in the range 0.5 to 5 molar. Elevated temperatures (for example up to the boiling point of the solvent used) may be used to increase the solubility of the free base and/or the acid.

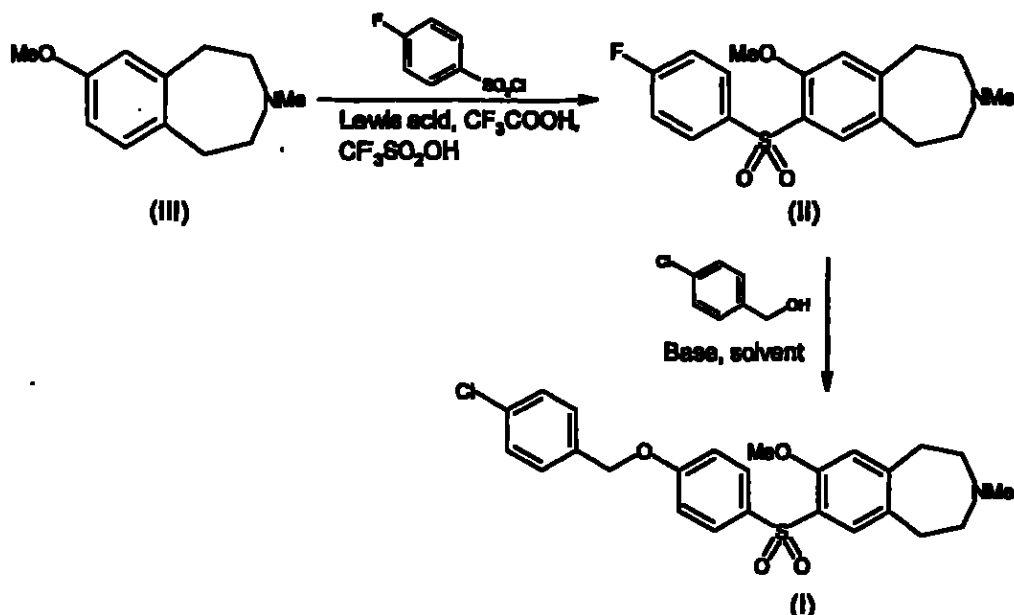
The maleate salt and the tosylate salt may each be isolated in solid form by conventional means from a solution thereof obtained as above. For example, a non-crystalline salt may be prepared by precipitation from solution, spray drying or freeze drying of solutions, evaporating a solution to a glass, or vacuum drying of oils, or solidification of melts obtained from reaction of the free base and the acid.

Crystalline maleate salt and crystalline tosylate salt may each be prepared by directly crystallising from a solvent in which the salt has limited solubility, or by triturating or otherwise crystallising a non-crystalline salt. For example, 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate may be recrystallised from a variety of organic solvents, such as acetone, acetonitrile, butanone, 1-butanol, ethanol, 1-propanol or tetrahydrofuran or mixtures of such solvents. An improved yield of the salts may be obtained by the evaporation of some or all of the solvent or by crystallisation at elevated temperature followed by controlled cooling, for example in stages. Careful control of the precipitation temperature and seeding may be used to improve the reproducibility of the production process and the particle size distribution and form of the product. Individual polymorphs may be for example crystallized directly from a solution of the salt, although recrystallizing a solution of one polymorph using seeds of another polymorph may also be carried out.

In a further aspect of the invention there is provided a process for the preparation of the maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine comprising reacting 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine free base with maleic acid in a suitable solvent, for example, ethanol.

In a still further aspect of the invention there is provided a process for the preparation of the tosylate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine comprising reacting 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine free base with p-toluenesulfonic acid in a suitable solvent, for example, acetone.

7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine free base may be prepared by the following process as set forth in Scheme 1 or by processes disclosed in WO03/99786 which is incorporated herein by reference.



Scheme 1

5

The compound of formula (I) may be prepared via the reaction of 4-chlorobenzyl alcohol in the presence of a base, for example sodium hydride or potassium *tert*-butoxide, with a compound of formula (II), in a suitable solvent, for example dimethyl sulfoxide or tetrahydrofuran.

10

Compounds of formula (II) may be prepared by reacting a compound of formula (III) with 4-fluorobenzenesulfonyl chloride in the presence of a Lewis acid, for example, indium(III) trifluoromethanesulfonate, tin(II) trifluoromethanesulfonate, bismuth(III) chloride, or indium(III) chloride, or mixtures thereof, and trifluoromethanesulfonic acid in a suitable solvent, for example, trifluoroacetic acid and, optionally, a co-solvent, for example dichloromethane.

15

A compound of formula (III) may be prepared using methods as described in the literature, for example using the route as described in European Patent EP285287. 4-Chlorobenzyl alcohol and 4-fluorobenzenesulfonyl chloride may be prepared according to known methods and/or are commercially available. Maleic acid and *p*-toluenesulfonic acid are commercially available.

20

Solvates of the maleate salt and the tosylate salt may each be prepared by conventional means from a solution of the maleate or tosylate salt. For example the dihydrate of the maleate salt may be prepared by recrystallisation of the maleate salt from a mixture of ethanol and water, for example in a ratio of 1:9. The acetic acid solvate of the maleate salt may be prepared by dissolving the maleate salt in a suitable quantity of acetic acid either at room temperature or elevated temperatures (for example up to the boiling point of the solvent used). Following dissolution of the salt, the resulting solution is allowed to stand at room temperature until crystallisation occurs.

25

30

As used herein, the phrase "the maleate salt and a pharmaceutically acceptable solvate thereof" is intended to include either the maleate salt, a pharmaceutically acceptable solvate of the maleate salt or mixtures of the maleate salt and one or more pharmaceutically acceptable solvates. Likewise, the phrase "the tosylate salt and a pharmaceutically acceptable solvate thereof" is intended to include either the tosylate salt, a pharmaceutically acceptable solvate of the tosylate salt or mixtures of the tosylate salt and one or more pharmaceutically acceptable solvates.

10 Description of Figures:

Figure 1 shows X-Ray powder diffraction (XRPD) data obtained for the maleate prepared as described in Example 1.

15 The maleate as described in Example 1 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 1.

Figure 2 shows the Raman spectrum of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate prepared as described in Example 1.

20 Figure 3 shows a Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate prepared as described in Example 1.

25 Figure 4 shows XRPD data obtained for the tosylate prepared as described in Example 2.

The tosylate as described in Example 2 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 2.

30 Figure 5 shows the Raman spectrum of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate prepared as described in Example 2.

35 Figure 6 shows a DSC thermogram of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate prepared as described in Example 2.

40 Figure 7 shows X-Ray powder diffraction (XRPD) data obtained for 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, dihydrate prepared as described in Example 3.

The maleate, dihydrate as described in Example 3 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 3.

1

Figure 8 shows the Raman spectrum of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, dihydrate prepared as described in Example 3.

5

Figure 9 shows a Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, dihydrate prepared as described in Example 3.

10

Figure 10 shows X-Ray powder diffraction (XRPD) data obtained for 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, acetic acid solvate prepared as described in Example 4.

The maleate, acetic acid solvate as described in Example 4 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 4.

15

Figure 11 shows the Raman spectrum of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, acetic acid solvate prepared as described in Example 4.

20

Figure 12 shows a Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, acetic acid solvate prepared as described in Example 4.

It will be recognised that spectra and diffraction data will vary slightly according to various factors such as the temperature, concentration and instrumentation used. The skilled person will recognise that XRPD peak positions are affected by differences in sample height. The peak positions quoted herein are thus subject to a variation of +/- 0.15 degrees 2-theta.

25

The present invention also provides the anhydrous maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)-benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine characterised in that it provides an XRPD pattern substantially as illustrated in Figure 1.

30

The present invention further provides the anhydrous maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine characterised in that it provides an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 1.

35

The present invention also provides the anhydrous tosylate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)-benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-

40

benzazepine characterised in that it provides an XRPD pattern substantially as illustrated in Figure 4.

5 The present invention further provides the anhydrous tosylate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine characterised in that it provides an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 2.

10 The present invention also provides the dihydrate of the maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine characterised in that it provides an XRPD pattern substantially as illustrated in Figure 7.

15 The present invention further provides the dihydrate of the maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine characterised in that it provides an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 3.

20 The present invention also provides the acetic acid solvate of the maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine characterised in that it provides an XRPD pattern substantially as illustrated in Figure 10.

25 The present invention further provides the acetic acid solvate of the maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine characterised in that it provides an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 4.

30 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate and tosylate salts and pharmaceutically acceptable solvates thereof have been found to exhibit affinity for dopamine receptors, in particular the D₃ and D₂ receptors, and are useful in the treatment of disease states which require modulation of such receptors, such as psychotic conditions. These salts have also been found to have greater affinity for dopamine D₃ than for D₂ receptors. The therapeutic effect of currently
35 available antipsychotic agents (neuroleptics) is generally believed to be exerted via blockade of D₂ receptors; however this mechanism is also thought to be responsible for undesirable extrapyramidal side effects (eps) associated with many neuroleptic agents. Without wishing to be bound by theory, it has been suggested that blockade of the dopamine D₃ receptor may give rise to beneficial antipsychotic activity without significant
40 eps (see for example Sokoloff et al, Nature, 1990; 347: 146-151; and Schwartz et al, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993).

8
1

7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate and tosylate salts and pharmaceutically acceptable solvates thereof have also been found to have antagonist affinity for the serotonin 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} and 5-HT₆ receptors. These properties may give rise to anti-psychotic activity (e.g. improved effects on cognitive dysfunction) activity with reduced eps, and/or anxiolytic/antidepressant activity. These could include, but are not limited to, attenuation of cognitive symptoms via 5-HT₆ receptor blockade (see Reavill, C. and Rogers, D.C., 2001, Investigational Drugs 2, 104-109), and reduced anxiety (see for example Kennett et al., Neuropharmacology 1997 Apr-May; 36 (4-5): 609-20), protection against eps (Reavill et al., Brit. J. Pharmacol., 1999; 126: 572-574) and antidepressant activity (Bristow et al., Neuropharmacology 39:2000; 1222-1236) via 5-HT_{2C} receptor blockade.

7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate and tosylate salts and pharmaceutically acceptable solvates thereof may also exhibit affinity for other receptors not mentioned above, resulting in beneficial antipsychotic activity.

The maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates thereof are of use in the treatment of psychotic disorders.

In a further aspect therefore, the invention provides one or more chemical entities selected from the maleate and tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof for use in therapy.

In another aspect, the invention provides one or more chemical entities selected from the maleate and tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof for use in the treatment of a condition which requires modulation of a dopamine receptor.

In another aspect, the invention provides one or more chemical entities selected from the maleate and tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof for use in the treatment of psychotic disorders.

In another aspect, the invention provides the use of one or more chemical entities selected from the maleate and tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition which requires modulation of a dopamine receptor.

10

In another aspect, the invention provides the use of one or more chemical entities selected from the maleate and tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of psychotic disorders.

In another aspect, the invention provides a method of treating a condition which requires modulation of a dopamine receptor, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of one or more chemical entities selected from the maleate and tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

In another aspect, the invention provides a method of treating psychotic disorders which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of one or more chemical entities selected from the maleate and tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

Within the context of the present invention, the terms describing the indications used herein are classified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, published by the American Psychiatric Association (DSM-IV) and/or the International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). The various subtypes of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention. Numbers in brackets after the listed diseases below refer to the classification code in DSM-IV.

Within the context of the present invention, the term "psychotic disorder" includes :-

Schizophrenia including the subtypes Paranoid Type (295.30), Disorganised Type (295.10), Catatonic Type (295.20), Undifferentiated Type (295.90) and Residual Type (295.80); Schizophreniform Disorder (295.40); Schizoaffective Disorder (295.70) including the subtypes Bipolar Type and Depressive Type; Delusional Disorder (297.1) including the subtypes Erotomanic Type, Grandiose Type, Jealous Type, Persecutory Type, Somatic Type, Mixed Type and Unspecified Type; Brief Psychotic Disorder (298.8); Shared Psychotic Disorder (297.3); Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition including the subtypes With Delusions and With Hallucinations; Substance-Induced Psychotic Disorder including the subtypes With Delusions (293.81) and With Hallucinations (293.82); and Psychotic Disorder Not Otherwise Specified (298.9).

The maleate and tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof may also be of use in the treatment of the following disorders:-

11

Depression and mood disorders including Major Depressive Episode, Manic Episode, Mixed Episode and Hypomanic Episode; Depressive Disorders including Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder (300.4), Depressive Disorder Not Otherwise Specified (311); Bipolar Disorders including Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder (Recurrent Major Depressive Episodes with Hypomanic Episodes) (296.89), Cyclothymic Disorder (301.13) and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80); Other Mood Disorders including Mood Disorder Due to a General Medical Condition (293.83) which includes the subtypes With Depressive Features, With Major Depressive-like Episode, With Manic Features and With Mixed Features), Substance-Induced Mood Disorder (including the subtypes With Depressive Features, With Manic Features and With Mixed Features) and Mood Disorder Not Otherwise Specified (296.90):

Anxiety disorders including Social Anxiety Disorder, Panic Attack, Agoraphobia, Panic Disorder, Agoraphobia Without History of Panic Disorder (300.22), Specific Phobia (300.29) including the subtypes Animal Type, Natural Environment Type, Blood-Injection-Injury Type, Situational Type and Other Type), Social Phobia (300.23), Obsessive-Compulsive Disorder (300.3), Posttraumatic Stress Disorder (309.81), Acute Stress Disorder (308.3), Generalized Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Due to a General Medical Condition (293.84), Substance-Induced Anxiety Disorder and Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00):

Substance-related disorders including Substance Use Disorders such as Substance Dependence, Substance Craving and Substance Abuse; Substance-Induced Disorders such as Substance Intoxication, Substance Withdrawal, Substance-Induced Delirium, Substance-Induced Persisting Dementia, Substance-Induced Persisting Amnesic Disorder, Substance-Induced Psychotic Disorder, Substance-Induced Mood Disorder, Substance-Induced Anxiety Disorder, Substance-Induced Sexual Dysfunction, Substance-Induced Sleep Disorder and Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks); Alcohol-Related Disorders such as Alcohol Dependence (303.90), Alcohol Abuse (305.00), Alcohol Intoxication (303.00), Alcohol Withdrawal (291.81), Alcohol Intoxication Delirium, Alcohol Withdrawal Delirium, Alcohol-Induced Persisting Dementia, Alcohol-Induced Persisting Amnesic Disorder, Alcohol-Induced Psychotic Disorder, Alcohol-Induced Mood Disorder, Alcohol-Induced Anxiety Disorder, Alcohol-Induced Sexual Dysfunction, Alcohol-Induced Sleep Disorder and Alcohol-Related Disorder Not Otherwise Specified (291.9); Amphetamine (or Amphetamine-Like)-Related Disorders such as Amphetamine Dependence (304.40), Amphetamine Abuse (305.70), Amphetamine Intoxication (292.89), Amphetamine Withdrawal (292.0), Amphetamine Intoxication Delirium, Amphetamine Induced Psychotic Disorder, Amphetamine-Induced Mood Disorder, Amphetamine-Induced Anxiety Disorder, Amphetamine-Induced Sexual Dysfunction, Amphetamine-Induced Sleep Disorder and Amphetamine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Caffeine Related Disorders such as Caffeine Intoxication (305.90), Caffeine-Induced Anxiety Disorder, Caffeine-Induced Sleep Disorder and Caffeine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cannabis-Related Disorders such as Cannabis

22

Dependence (304.30), Cannabis Abuse (305.20), Cannabis Intoxication (292.89), Cannabis Intoxication Delirium, Cannabis-Induced Psychotic Disorder, Cannabis-Induced Anxiety Disorder and Cannabis-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cocaine-Related Disorders such as Cocaine Dependence (304.20), Cocaine Abuse (305.80), Cocaine Intoxication (292.89), Cocaine Withdrawal (292.0), Cocaine Intoxication Delirium, Cocaine-Induced Psychotic Disorder, Cocaine-Induced Mood Disorder, Cocaine-Induced Anxiety Disorder, Cocaine-Induced Sexual Dysfunction, Cocaine-Induced Sleep Disorder and Cocaine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Hallucinogen-Related Disorders such as Hallucinogen Dependence (304.50), Hallucinogen Abuse (305.30), Hallucinogen Intoxication (292.89), Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks) (292.89), Hallucinogen Intoxication Delirium, Hallucinogen-Induced Psychotic Disorder, Hallucinogen-Induced Mood Disorder, Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder and Hallucinogen-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Inhalant-Related Disorders such as Inhalant Dependence (304.60), Inhalant Abuse (305.90), Inhalant Intoxication (292.89), Inhalant Intoxication Delirium, Inhalant-Induced Persisting Dementia, Inhalant-Induced Psychotic Disorder, Inhalant-Induced Mood Disorder, Inhalant-Induced Anxiety Disorder and Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Nicotine-Related Disorders such as Nicotine Dependence (305.1), Nicotine Withdrawal (292.0) and Nicotine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Opioid-Related Disorders such as Opioid Dependence (304.00), Opioid Abuse (305.50), Opioid Intoxication (292.89), Opioid Withdrawal (292.0), Opioid Intoxication Delirium, Opioid-Induced Psychotic Disorder, Opioid-Induced Mood Disorder, Opioid-Induced Sexual Dysfunction, Opioid-Induced Sleep Disorder and Opioid-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Phencyclidine (or Phencyclidine-Like)-Related Disorders such as Phencyclidine Dependence (304.80), Phencyclidine Abuse (305.90), Phencyclidine Intoxication (292.89), Phencyclidine Intoxication Delirium, Phencyclidine-Induced Psychotic Disorder, Phencyclidine-Induced Mood Disorder, Phencyclidine-Induced Anxiety Disorder and Phencyclidine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders such as Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Dependence (304.10), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Abuse (305.40), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal (292.0), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication Delirium, Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal Delirium, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Dementia, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Amnesic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Mood Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sexual Dysfunction, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sleep Disorder and Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Polysubstance-Related Disorder such as Polysubstance Dependence (304.80); and Other (or Unknown) Substance-Related Disorders such as Anabolic Steroids, Nitrate Inhalants and Nitrous Oxide:

23

Sleep disorders including primary sleep disorders such as Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as
 5 Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes
 10 Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type:

Eating disorders such as Anorexia Nervosa (307.1) including the subtypes Restricting Type and Binge-Eating/Purging Type; Bulimia Nervosa (307.51) including the subtypes Purging Type and Nonpurging Type; Obesity; Compulsive Eating Disorder; and Eating
 15 Disorder Not Otherwise Specified (307.50):

Autistic Disorder (299.00); Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder including the subtypes Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Combined Type (314.01), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive Type (314.00), Attention-Deficit
 20 /Hyperactivity Disorder Hyperactive-Impulse Type (314.01) and Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Not Otherwise Specified (314.9); Hyperkinetic Disorder; Disruptive Behaviour Disorders such as Conduct Disorder including the subtypes childhood-onset type (321.81), Adolescent-Onset Type (312.82) and Unspecified Onset (312.89), Oppositional Defiant Disorder (313.81) and Disruptive Behaviour Disorder Not Otherwise
 25 Specified; and Tic Disorders such as Tourette's Disorder (307.23):

Personality Disorders including the subtypes Paranoid Personality Disorder (301.0), Schizoid Personality Disorder (301.20), Schizotypal Personality Disorder (301.22), Antisocial Personality Disorder (301.7), Borderline Personality Disorder (301.83), Histrionic
 30 Personality Disorder (301.50), Narcissistic Personality Disorder (301.81), Avoidant Personality Disorder (301.82), Dependent Personality Disorder (301.6), Obsessive-Compulsive Personality Disorder (301.4) and Personality Disorder Not Otherwise Specified (301.9):

35 Enhancement of cognition including the treatment of cognition impairment in other diseases such as schizophrenia, bipolar disorder, depression, other psychiatric disorders and psychotic conditions associated with cognitive impairment, e.g. Alzheimer's disease: and

40 Sexual dysfunctions including Sexual Desire Disorders such as Hypoactive Sexual Desire Disorder (302.71), and Sexual Aversion Disorder (302.79); sexual arousal disorders such as Female Sexual Arousal Disorder (302.72) and Male Erectile Disorder (302.72); orgasmic disorders such as Female Orgasmic Disorder (302.73), Male Orgasmic Disorder

24

- (302.74) and Premature Ejaculation (302.75); sexual pain disorder such as Dyspareunia (302.76) and Vaginismus (308.51); Sexual Dysfunction Not Otherwise Specified (302.70); paraphilias such as Exhibitionism (302.4), Fetishism (302.81), Frotteurism (302.89), Pedophilia (302.2), Sexual Masochism (302.83), Sexual Sadism (302.84), Transvestic Fetishism (302.3), Voyeurism (302.82) and Paraphilia Not Otherwise Specified (302.9); gender identity disorders such as Gender Identity Disorder in Children (302.6) and Gender Identity Disorder in Adolescents or Adults (302.85); and Sexual Disorder Not Otherwise Specified (302.9).
- 10 All of the various forms and sub-forms of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention.

"Treatment" includes prophylaxis, where this is appropriate for the relevant condition(s).

- 15 It will be appreciated by those skilled in the art that one or more chemical entities selected from maleate and tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and their pharmaceutically acceptable solvates thereof according to the invention may advantageously be used in conjunction with one or more other therapeutic agents, for instance, 5HT₃ antagonists, serotonin agonists, NK-1 antagonists, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRI), non-selective reuptake inhibitors of one or more of serotonin, noradrenaline and norepinephrine, CRF-1 antagonists, tricyclic antidepressants, dopaminergic antidepressants, H₃ antagonists, 5HT_{1A} antagonists, 5HT_{1B} antagonists, 5HT_{1D} antagonists, 5HT₄ partial agonists, D1 agonists, M1 agonists, anticonvulsant agents and/or cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors.

It will be appreciated that the compounds of the combination or composition may be administered simultaneously (either in the same or different pharmaceutical formulations), separately or sequentially.

- 30 Suitable 5HT₃ antagonists which may be used in combination with the maleate or tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof include for example one or more chemical entities selected from ondansetron, granisetron and metoclopramide.

- 40 Suitable serotonin agonists which may be used in combination with the maleate or tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof include for example one or more chemical entities selected from sumatriptan, rauwolficine, yohimbine and metoclopramide.

25

Suitable SSRIs which may be used in combination with the maleate or tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof include for example one or more chemical entities selected from fluoxetine, citalopram, femoxetine, fluvoxamine, paroxetine, indalpine, sertraline and zimeldine.

Suitable SNRIs which may be used in combination with the maleate or tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof include for example one or more chemical entities selected from venlafaxine and reboxetine.

Suitable tricyclic antidepressants which may be used in combination with the maleate or tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof include for example one or more chemical entities selected from imipramine, amitriptyline, chlorimipramine and nortriptyline.

Suitable dopaminergic antidepressants which may be used in combination with the maleate or tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof include for example one or more chemical entities selected from bupropion and amineptine.

Suitable anticonvulsant agents which may be used in combination with the maleate or tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof include for example one or more chemical entities selected from divalproex, carbamazepine and diazepam.

Suitable NSAID agents which may be used in combination with the maleate or tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof include for example one or more chemical entities selected from ibuprofen, aspirin and its active metabolite salicylate.

Suitable COX-2 Inhibitors which may be used in combination of the maleate or tosylate salt of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof include for example rofecoxib (available under the tradename VIOXX®, from Merck, US patent number 5,474,995); celecoxib (available under the tradename CELEBREX®, from Pfizer, US patent number 5,466,823); valdecoxib (available under the tradename BEXTRA®, from Pfizer, US patent number 6,633,272); etoricoxib (available under the tradename ARCOXIA®, from Merck, US patent number 5,861,419); lumiracoxib (available under the tradename PREXIGE®, from Novartis); paracoxib (US patent number 5,932,598); COX-

2/6

189 from Novartis; BMS347070 from Bristol Myers Squibb; tiracoxib (JTE522) from Japan Tobacco; ABT983 from Abbott; CS502 from Sankyo; 2-(4-ethoxyphenyl)-3-(3-methanesulfonylphenyl)-pyrazolo[1,5-b]pyridazine (GlaxoSmithKline) and 2-butoxy-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrimidine (GlaxoSmithKline).

5

The maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and their pharmaceutically acceptable solvates are also suitable for combination with other typical and atypical antipsychotics to provide improved treatment of psychotic disorders. Particular advantages associated with the combinations, uses and methods of treatment of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates include equivalent or improved efficacy at doses of administration which are lower than those commonly used for the individual components. Improved treatments of positive symptoms and/or negative symptoms and/or cognitive symptoms of the psychotic disorder may also be observed. The combinations, uses and methods of treatment of the invention may also provide advantages in treatment of patients who fail to respond adequately or who are resistant to treatment with certain antipsychotic agents (also known as neuroleptic agents).

10

15

20

25

30

35

40

The combination therapies of the invention are preferably administered adjunctively. By adjunctive administration is meant the coterminal or overlapping administration of each of the components in the form of separate pharmaceutical compositions or devices. This regime of therapeutic administration of two or more therapeutic agents is referred to generally by those skilled in the art and herein as adjunctive therapeutic administration; it is also known as add-on therapeutic administration. Any and all treatment regimes in which a patient receives separate but coterminal or overlapping therapeutic administration of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates and at least one antipsychotic agent are within the scope of the current invention. In one embodiment of adjunctive therapeutic administration as described herein, a patient is typically stabilised on a therapeutic administration of one or more of the components for a period of time and then receives administration of another component. The maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates may be administered as adjunctive therapeutic treatment to patients who are receiving administration of at least one antipsychotic agent, but the scope of the invention also includes the adjunctive therapeutic administration of at least one antipsychotic agent to patients who are receiving administration of the maleate or tosylate salt of the compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable solvates thereof.

The combination therapies of the invention may also be administered simultaneously. By simultaneous administration is meant a treatment regime wherein the individual components are administered together, either in the form of a single pharmaceutical

2X

composition or device comprising or containing both components, or as separate compositions or devices, each comprising one of the components, administered simultaneously. Such combinations of the separate individual components for simultaneous combination may be provided in the form of a kit-of-parts.

5

In a further aspect therefore, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-

10 *benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates to a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent. In a further aspect, the invention provides the use of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-*

15 *benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent. The invention further provides the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-*

20 *benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates for use for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent.*

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of at least one antipsychotic agent to a patient receiving therapeutic administration of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-

25 *benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates. In a further aspect, the invention provides the use of at least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-*

30 *benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates. The invention further provides at least one antipsychotic agent for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates.*

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by simultaneous therapeutic administration of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-

40 *benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates in combination with at least one antipsychotic agent. The invention further provides the use of a combination of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates and at*

2b

least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the use of the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-

- 5 benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with at least one antipsychotic agent in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates for use for
- 10 simultaneous therapeutic administration with at least one antipsychotic agent in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the use of at least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-
- 15 benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates in the treatment of a psychotic disorder.

- In further aspects, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by simultaneous therapeutic administration of a pharmaceutical composition comprising the
- 20 maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates and at least one mood stabilising or antimanic agent, a pharmaceutical composition comprising the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates
- 25 and at least one mood stabilising or antimanic agent, the use of a pharmaceutical composition comprising the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates and at least one mood stabilising or antimanic agent in the manufacture of a medicament for the treatment of a
- 30 psychotic disorder, and a pharmaceutical composition comprising the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates and at least one mood stabilising or antimanic agent for use in the treatment of a psychotic disorder.

- 35 In a further aspect, the invention provides a kit-of-parts for use in the treatment of a psychotic disorder comprising a first dosage form comprising the maleate or tosylate salts of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or their pharmaceutically acceptable solvates and one or more further dosage forms each comprising an antipsychotic agent for simultaneous therapeutic
- 40 administration.

Examples of antipsychotic drugs that are useful in the present invention include, but are not limited to: butyrophenones, such as haloperidol, pimozide, and droperidol;

phenothiazines, such as chlorpromazine, thioridazine, mesoridazine, trifluoperazine, perphenazine, fluphenazine, thiflupromazine, prochlorperazine, and acetophenazine; thioxanthenes, such as thiothixene and chlorprothixene; thienobenzodiazepines; dibenzodiazepines; benzisoxazoles; dibenzothiazepines; imidazolidinones; benzisothiazolyl-piperazines; triazine such as lamotrigine; dibenzoxazepines, such as loxapine; dihydroindolones, such as molindone; aripiprazole; and derivatives thereof that have antipsychotic activity.

Examples of tradenames and suppliers of selected antipsychotic drugs that are suitable for use in the present invention are as follows: clozapine (available under the tradename CLOZARIL®, from Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapine (available under the tradename ZYPREXA®, from Lilly); ziprasidone (available under the tradename GEODON®, from Pfizer); risperidone (available under the tradename RISPERDAL®, from Janssen); quetiapine fumarate (available under the tradename SEROQUEL®, from AstraZeneca); sertindole (available under the tradename SERLECT®); amisulpride (available under the tradename SOLION®, from Sanofi-Synthelabo); haloperidol (available under the tradename HALDOL®, from Ortho-McNeil); haloperidol decanoate (available under the tradename HALDOL decanoate®); haloperidol lactate (available under the tradenames HALDOL® and INTENSOL®); chlorpromazine (available under the tradename THORAZINE®, from SmithKline Beecham (GSK)); fluphenazine (available under the tradename PROLIXIN®, from Apothecon, Copley, Schering, Teva, and American Pharmaceutical Partners, Pasadena); fluphenazine decanoate (available under the tradename PROLIXIN decanoate®); fluphenazine enanthate (available under the tradename PROLIXIN®); fluphenazine hydrochloride (available under the tradename PROLIXIN®); thiothixene (available under the tradename NAVANE®, from Pfizer); thiothixene hydrochloride (available under the tradename NAVANE®); trifluoperazine (10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-(trifluoromethyl)phenothiazine dihydrochloride, available under the tradename STELAZINE®, from SmithKline Beckman); perphenazine (available under the tradename TRILAFON®, from Schering); perphenazine and amitriptyline hydrochloride (available under the tradename ETRAFON TRILAFON®); thioridazine (available under the tradename MELLARIL®, from Novartis, Roxane, HiTech, Teva, and Alparma); molindone (available under the tradename MOBAN®, from Endo); molindone hydrochloride (available under the tradename MOBAN®); loxapine (available under the tradename LOXITANE®, from Watson); loxapine hydrochloride (available under the tradename LOXITANE®); and loxapine succinate (available under the tradename LOXITANE®). Furthermore, benperidol (Glanison®), perazine (Taxilan®) or melperone (Eunerpan®) may be used.

Other suitable antipsychotic drugs include promazine (available under the tradename SPARINE®), thiflupromazine (available under the tradename VESPRIN®), chlorprothixene (available under the tradename TARACTAN®), droperidol (available under the tradename INAPSINE®), acetophenazine (available under the tradename TINDAL®), prochlorperazine (available under the tradename COMPAZINE®), methotrimeprazine

19

(available under the tradename NOZINAN®), pipotiazine (available under the tradename PIPOTRIL®), iloperidone, pimozide and flupenthixol.

5 In one further aspect of the invention, suitable antipsychotic agents include olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, haloperidol, clozapine, ziprasidone and olanzapine.

10 For use in medicine, 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate or tosylate or a pharmaceutically acceptable solvate thereof are usually administered as a standard pharmaceutical composition. The pharmaceutical composition can be for use in the treatment of any of the conditions described herein.

15 Therefore in a further aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising one or more chemical entities selected from 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

20 In another aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising one or more chemical entities selected from 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

25 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate or tosylate or a pharmaceutically acceptable solvate thereof may be administered by any convenient method, for example by oral, parenteral (e.g. intravenous), buccal, sublingual, nasal, rectal or transdermal administration and the pharmaceutical compositions adapted accordingly.

30 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate or tosylate or a pharmaceutically acceptable solvate thereof can be formulated as liquids or solids, for example syrups, suspensions or emulsions, tablets, capsules and lozenges.

35 A liquid formulation will generally consist of a suspension or solution of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate or tosylate or a pharmaceutically acceptable solvate thereof in a suitable liquid carrier(s) for example an aqueous solvent such as water, ethanol or glycerine, or a non-aqueous solvent, such as polyethylene glycol or an oil. The formulation
40 may also contain a suspending agent, preservative, flavouring or colouring agent.

31

A composition in the form of a tablet can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s) routinely used for preparing solid formulations. Examples of such carriers include magnesium stearate, starch, lactose, sucrose and cellulose.

- 5 A composition in the form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures. For example, pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and then filled into a hard gelatin capsule; alternatively, a dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into
10 a soft gelatin capsule.

- Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate or tosylate or a pharmaceutically acceptable solvate thereof in a
15 sterile aqueous carrier or parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil. Alternatively, the solution can be lyophilised and then reconstituted with a suitable solvent just prior to administration.

- Compositions for nasal administration may conveniently be formulated as aerosols, drops,
20 gels and powders. Aerosol formulations typically comprise a solution or fine suspension of the active substance in a pharmaceutically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in single or multidose quantities in sterile form in a sealed container, which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively the sealed container may be a unitary dispensing device such as a single
25 dose nasal inhaler or an aerosol dispenser fitted with a metering valve which is intended for disposal once the contents of the container have been exhausted. Where the dosage form comprises an aerosol dispenser, it will contain a propellant which can be a compressed gas such as compressed air or an organic propellant such as a fluorochloro-hydrocarbon. The aerosol dosage forms can also take the form of a pump-atomiser.

- 30 Compositions suitable for buccal or sublingual administration include tablets, lozenges and pastilles, wherein the active ingredient is formulated with a carrier such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatin and glycerin.

- 35 Compositions for rectal administration are conveniently in the form of suppositories containing a conventional suppository base such as cocoa butter.

- Compositions suitable for transdermal administration include ointments, gels and patches. The composition is suitably in unit dose form such as a tablet, capsule or ampoule.

- 40 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate or tosylate or a pharmaceutically acceptable solvate thereof will normally be administered in a daily dosage regimen (for an adult patient) of, for example,

32

an oral dose of between 1 mg and 250 mg, such as between 1 mg and 250 mg, such as between 2 mg and 100mg, e.g. between 2 and 50 mg or an intravenous, subcutaneous, or intramuscular dose of between 0.1 mg and 100 mg, for example between 0.1 mg and 50 mg, e.g. between 1 and 25 mg of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium calculated as the free base, the compound being administered 1 to 4 times per day. Suitably the compounds will be administered for a period of continuous therapy, for example for a week or more.

No adverse toxicological effects have been observed for compounds of the invention at doses expected to be approved for therapeutic administration.

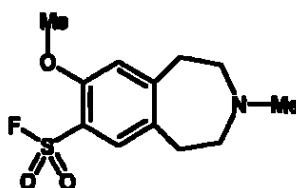
The invention is further illustrated by the following non-limiting examples:

M

Preparation of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

Description 1

5 8-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-sulfonyl fluoride (D1)



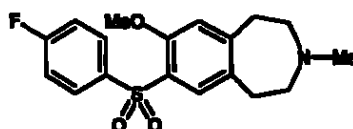
- 10 a) **8-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-sulfonic acid**
7-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (see EP 285287) (23 g) was dissolved in trifluoroacetic acid (125 mL), and then stirred in an ice bath while chlorosulfonic acid (16.5 mL, 250 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 30 minutes, then evaporated to dryness to afford the title sulfonic acid which was used
15 directly in the next step.

- b) **8-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-sulfonyl chloride**
The sulfonic acid from part (a) was dissolved in thionyl chloride (75 mL) and the solution refluxed for 30 minutes. After cooling, the solution was evaporated to dryness to afford the
20 title sulfonyl chloride which was used directly in the next step.

- c) **8-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-sulfonyl fluoride**
The sulfonyl chloride from part (b) was dissolved in acetonitrile (500 mL) and potassium fluoride (37 g, 625 mmol) and 18-crown-6 (1 crystal) added. The mixture was stirred for
25 18 hours, then quenched with cold aqueous sodium bicarbonate solution until the pH equalled 8. The mixture was extracted twice with ethyl acetate, washed with bicarbonate solution then brine, dried and evaporated to afford the sulfonyl fluoride (D1) (25 g).

Description 2a

- 30 **7-(4-Fluorobenzenesulfonyl)-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (D2)**



- 35 8-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-sulfonyl fluoride (25 g) was dissolved in dry tetrahydrofuran (250 mL) and 4-fluorophenylmagnesium bromide in tetrahydrofuran (2.5 equivalents) was added over 15 minutes with ice bath cooling, an exotherm only apparent during the first part of the addition. The resulting mixture was

32

stirred overnight without cooling, then this solution was added over 10 minutes to a solution of sodium potassium tartrate tetrahydrate (250 g) in water (450 mL) with stirring. Diethyl ether was added (400 mL) and the organic layer separated, dried, evaporated, and the title product (D2) crystallised (17 g).

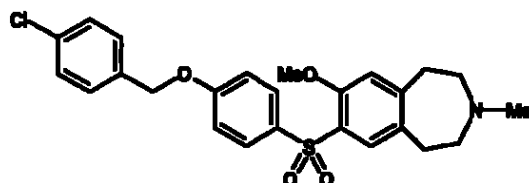
5

Description 2b**7-(4-Fluorobenzenesulfonyl)-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (D2)****(I) 7-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium trifluoroacetate**

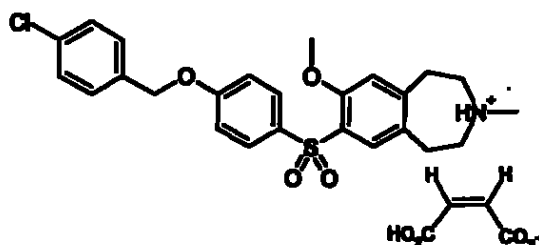
- 10 Trifluoroacetic acid (2 mL) was added to a solution of 7-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (5 g) in isopropyl acetate (20 mL), maintaining the temperature below 30°C. n-Heptane (20 mL) was added at 25°C, the mixture seeded and stirred at 20 - 25°C to crystallize the product. The resulting solid was filtered, washed with n-heptane (10 mL) and dried under vacuum at 40 - 45°C to give the title product as an off-white solid (6.4 g). Mp 91 - 92°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2.84 (3H, s, NCH_3), 2.90 - 3.57 (8H, br m, CH_2CH_2), 3.73 (3H, s, OCH_3), 6.76 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6.83 (1H, s, ArH), 7.13 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 10.26 (1H, br s); MS (ES+) m/z 192 (MH^+).
- 15

(II) 7-(4-Fluorobenzenesulfonyl)-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (D2)

- 20 Trifluoromethanesulfonic acid (2.2 mL, 25 mmol) was added to a mixture of 7-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium trifluoroacetate (5 g, 16.4 mmol), 4-fluorobenzenesulfonyl chloride (4.8 g, 25 mmol), and Indium(III) chloride (0.36 g, 1.6 mmol) in trifluoroacetic acid (10 mL) at ambient temperature, under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was heated under reflux for 7 hours then cooled and diluted with dichloromethane (25 mL) followed by water (15 mL) whilst maintaining the temperature below 20°C. When the addition was complete, the pH was adjusted to 2 by the addition of 40% w/v aqueous sodium hydroxide (15 mL) and the phases separated. Water (10 mL) was added, followed by 10% w/v aqueous sodium hydroxide to adjust the pH to 10. The phases were separated and the organic phase washed with water (15 mL), dried ($MgSO_4$) and filtered. The filtrate was diluted with isopropyl acetate (35 mL) and concentrated under reduced pressure to a residual volume of 15 mL and stirred at ambient temperature to crystallise the product. The resulting slurry was stirred in an ice bath for 1 hour, then filtered and the cake was washed with 2:1 heptane:isopropyl acetate (10 mL), followed by drying the cake at 40°C under vacuum to give the title product (D2) as a white solid (4.06 g). Mp 129 - 130°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2.23 (3H, s, NCH_3), 2.44 (4H, m, CH_2CH_2), 2.87 (4H, m, CH_2CH_2), 3.70 (3H, s, OCH_3), 6.97 (1H, s, ArH), 7.40 (2H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, ArH), 7.70 (1H, s, ArH), 7.94 (2H, dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz, ArH); MS (ES+) m/z 350 (100%, MH^+).
- 25
- 30
- 35

Description 3**Preparation of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (D3)**

5
A solution of 4-chlorobenzyl alcohol (4.9 g, 34.4 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added drop-wise to a solution of potassium *tert*-butoxide (4.9 g, 43.2 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) maintaining the temperature below 25°C. The resulting mixture
10 was stirred under nitrogen for 10 minutes then a solution of 7-(4-fluorobenzenesulfonyl)-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (D2) (10 g, 28.6 mmol) in tetrahydrofuran (45 mL) was added drop-wise maintaining the temperature below 25°C and the mixture stirred for 1.75 hours. 10% w/v Aqueous ammonium chloride (50 mL) was added and the mixture stirred for 5 minutes. The phases were separated, water (70 mL)
15 was added to the organic phase and the mixture stirred at 15 - 25°C for 1.5 hours. The resulting solid was filtered, the cake washed with water (20 mL) and dried at 50°C under vacuum to yield the title product (D3) as a white solid (10.89 g). Mp 120 - 122°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2.25 (3H, s, NCH_3), 2.48 (4H, m, CH_2CH_2), 2.88 (4H, m, CH_2CH_2), 3.70 (3H, s, OCH_3), 5.19 (2H, s, $ArCH_2$), 6.95 (1H, s, ArH), 7.16 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, ArH), 7.46 (4H, m, ArH), 7.68 (1H, s, ArH), 7.81 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, ArH); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%) 192.

Example 1**Preparation of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate (E1)**

30 A solution of maleic acid (27.1 g, 233.4 mmol) in ethanol (100 mL) was added portionwise to a boiling solution of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (D3) (100.1 g, 212.0 mmol) in ethanol (1.05 L) and the resulting solution allowed to stir for 10 minutes and return to reflux. The solution was cooled to 75°C, seeded with maleate salt (100.8 mg) then cooled to ambient temperature. The resulting slurry was stirred at ambient temperature for 2 hours and filtered; the cake
35 was washed with ethanol (300 mL) and dried under vacuum at 60°C to yield the title

product (E1) as a white solid (122.4 g). Mp 170 - 172°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2.81 (3H, s, NCH₃), 3.10 (4H, br s, CH₂CH₂), 3.34 (4H, br s, CH₂CH₂), 3.72 (3H, s, OCH₃), 5.18 (2H, s, ArCH₂), 6.02 (2H, s, -CH=CH-), 7.07 (1H, s, ArH), 7.17 (2H, d, J = 7, ArH), 7.46 (4H, m, ArH), 7.80 (2H, d, J = 7, ArH), 7.82 (1H, s, ArH), 9.0 – 10.0 (1H, br s); MS (ES+) *m/z* 474 (MH⁺), 472 (MH⁺, 100%) 192.

Table 1: X-Ray powder diffraction (XRPD) angles and d spacings for 7-[4-(4-Chlorobenzyl-oxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium maleate. Peaks with relative intensities greater than 5% are recorded.

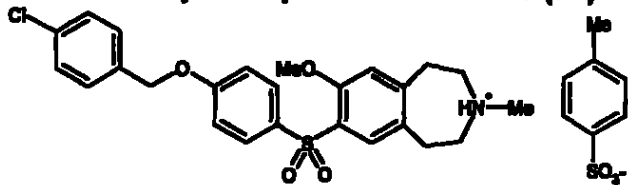
Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
5.9	15.0
9.6	9.2
10.0	8.8
10.2	8.6
11.3	7.8
11.5	7.7
14.8	6.0
15.5	5.0
16.2	5.5
16.9	5.2
17.2	5.1
18.2	4.9
18.8	4.7
19.5	4.5
19.7	4.5
20.0	4.4
20.5	4.3
21.3	4.2
21.8	4.1
22.0	4.0

Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
23.3	3.8
24.0	3.7
24.6	3.6
24.8	3.6
25.0	3.6
25.5	3.5
25.9	3.4
26.1	3.4
26.9	3.3
27.1	3.3
27.4	3.3
27.9	3.2
28.1	3.2
28.6	3.1
28.8	3.1
29.7	3.0
30.4	2.9
33.7	2.7
35.7	2.5

Data obtained for the maleate are shown in Figures 1 – 3 and Table 1.

Example 2

Preparation of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium p-toluenesulfonate (E2)



5 A solution of *para*-toluenesulfonic acid (105 mg, 0.55 mmol) in acetone (1 mL) was added dropwise to a solution of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)-benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (D3) (255 mg, 0.54 mmol) in acetone (1.5 mL) at 50°C. The resulting solution was stirred at 50°C for 30 minutes then cooled to ambient
10 temperature and stirred for 1 hour. The resulting slurry was filtered, the filter cake washed with acetone (2.5 mL) and dried under vacuum at 45°C to yield the title compound (E2) as a white solid (329 mg). Mp 190 - 192°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2.35 (3H, s, ArCH₃), 2.90 (3H, s, NCH₃), 3.09-3.19 (6H, br m, CH₂CH₂), 3.65 (2H, br s, CH₂CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 5.26 (2H, s, ArCH₂), 7.14-7.18 (3H, m, ArH), 7.22-7.25 (2H, m, ArH), 7.50-7.55 (6H, m, ArH), 7.86-7.89 (3H, m, ArH), 9.73 (1H, br s). MS (ES+) *m/z* 474 (MH⁺), 472 (MH⁺, 100%), 225, 192.

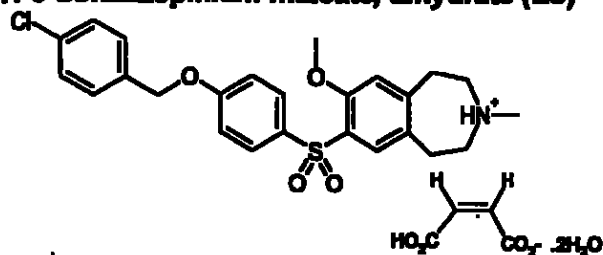
Table 2: XRPD angles and d spacings for 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate.

20 Peaks with relative intensities greater than 5% are recorded.

Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
5.7	15.5
6.4	13.8
9.8	9.2
11.5	7.7
12.1	7.3
13.8	6.4
14.1	6.3
14.5	6.1
15.8	5.6
16.5	5.4
17.2	5.2
18.7	4.7
19.5	4.5
19.9	4.5
20.4	4.4
21.0	4.2

Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
21.3	4.2
21.8	4.1
22.2	4.0
22.8	3.9
23.4	3.8
23.8	3.7
24.5	3.6
25.1	3.6
26.0	3.4
27.3	3.3
28.3	3.2
29.1	3.1
30.5	2.9
33.4	2.7
34.4	2.6

Data obtained for the tosylate are shown in Figures 4 – 6 and Table 2.

Example 3**Preparation of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, dihydrate (E3)**

5

7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate (E1) (20.7 g) was stirred in a mixture of ethanol (15 mL) and water (135 mL) and heated to 70°C. The solution was cooled to ambient temperature, with stirring. The resulting slurry was stirred at ambient temperature for 2 hours and filtered; the cake was washed with 9:1 water:ethanol (100 mL) and dried under vacuum at 50°C to yield the title product (E3) as a white solid (21.5 g). Mp 90 - 98°C; Water content by Karl

10

Fisher titration 5.9%; δ_H (400 MHz, DMSO) 2.83 (3H, s, NCH_3), 3.12 (4H, br s, CH_2CH_2), 3.33 (4H, br s, CH_2CH_2), 3.74 (3H, s, OCH_3), 5.21 (2H, s, $ArCH_2$), 6.04 (2H, s, $-CH=CH-$), 7.09 (1H, s, ArH), 7.19 (2H, d, $J = 7$, ArH), 7.47 (4H, m, ArH), 7.82 (2H, d, $J = 7$, ArH),

15

7.84 (1H, s, ArH), 9.0 - 10.0 (1H, br s); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%), 192

39

Table 3: XRPD angles and d spacings for 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, dihydrate
Peaks with relative intensities greater than 5% are recorded.

Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
6.8	13.0
9.7	9.1
9.8	9.0
10.1	8.7
12.3	7.2
13.6	6.5
13.8	6.4
15.5	5.7
15.7	5.6
16.5	5.4
18.3	4.8
19.4	4.6
19.6	4.5
19.8	4.5
20.3	4.4
20.4	4.4
20.6	4.3
20.9	4.3
21.1	4.2
21.8	4.1
22.7	3.9
23.0	3.9
24.4	3.6
24.8	3.6
25.4	3.5
26.5	3.4

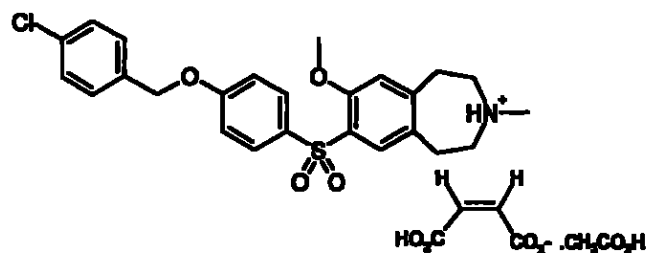
Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
26.8	3.3
27.3	3.3
27.6	3.2
27.7	3.2
27.8	3.2
28.3	3.2
28.8	3.1
28.8	3.1
29.6	3.0
29.9	3.0
30.0	3.0
30.6	2.9
30.7	2.9
31.3	2.9
31.7	2.8
31.8	2.8
32.8	2.7
33.2	2.7
33.6	2.7
34.1	2.6
35.1	2.6
37.0	2.4
37.8	2.4
39.6	2.3

5

Data obtained for the maleate, dihydrate are shown in Figures 7 – 9 and Table 3.

Example 4

Preparation of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, acetic acid solvate (E4)



5

7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate (E1) (12 g) was stirred in acetic acid (10 mL) for 72 hours. The resulting product was filtered under suction for 30 minutes and the cake left to stand at ambient temperature and pressure for 18 hours to yield the title product (E4) as a white solid (13.2 g). Mp 96 - 98°C; δ_H (400MHz, DMSO) 1.92 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 2.83 (3H, s, NCH_3), 3.12 (4H, br s, CH_2CH_2), 3.32 (4H, br s, CH_2CH_2), 3.73 (3H, s, OCH_3), 5.20 (2H, s, ArCH_2), 6.03 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.09 (1H, s, ArH), 7.18 (2H, d, $J=8$, ArH), 7.47 (4H, m, ArH), 7.82 (3H, m, ArH); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%), 192.

10

41

Table 4: XRPD angles and d spacings for 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, acetic acid solvate

Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]	Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
6.3	14.1	24.9	3.6
9.5	13.7	25.1	3.5
10.2	8.7	25.4	3.5
11.8	7.5	26.2	3.4
12.6	7.0	26.5	3.4
13.9	6.4	26.9	3.3
14.3	6.2	27.2	3.3
15.0	5.9	27.5	3.2
15.7	5.6	27.9	3.2
16.3	5.4	28.4	3.1
16.8	5.3	28.9	3.1
17.2	5.1	29.7	3.0
18.7	4.7	30.0	3.0
18.9	4.7	31.0	2.9
19.1	4.7	31.7	2.8
19.2	4.6	32.7	2.7
19.5	4.5	33.5	2.7
19.7	4.5	34.0	2.6
20.6	4.3	35.2	2.6
21.5	4.1	35.7	2.5
22.5	3.9	37.2	2.4
22.8	3.9	37.9	2.4
23.0	3.9	38.5	2.3
23.4	3.8	39.1	2.3
23.8	3.7		
24.3	3.7		

5 Data obtained for the maleate, acetic acid solvate are shown in Figures 10 – 12 and Table 4.

42

X-Ray Powder Diffraction

- X-Ray Powder Diffraction (XRPD) analysis was performed on a Phillips X'pert Pro powder diffractometer, using an X'Celerator detector. The acquisition conditions were; radiation: Cu K α , generator tension: 40 kV, generator current: 45mA, start angle: 2.0 °2 θ , end angle: 40.0 °2 θ , step size: 0.0167 °2 θ , time per step: 31.75 seconds. The samples of maleate and tosylate were prepared using backfill technique. The samples of maleate, dihydrate and acetic acid solvate were prepared using silicon wafer technique.

Raman Spectroscopy

- Raman spectra were recorded in an NMR tube using a Nicolet 980 E.S.P. FT-Raman spectrometer, at 4 cm⁻¹ resolution with excitation from a Nd:VO₄ laser (1064 nm) with a power output of 400mW. An absolute threshold of 0.5 and sensitivity of 65% were applied for the purpose of peak selection.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

- DSC thermograms for the maleate and tosylate were recorded using a Perkin Elmer Diamond DSC. DSC thermograms for the maleate, dihydrate and acetic acid solvate were recorded using a Thermal Analysis DSC Q1000. The sample was heated at 10 °C min⁻¹ in an open pan.

- All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

✓

CLAIMS

1. One or more chemical entities selected from 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof.
5
2. One or more chemical entities selected from 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof.
10
3. A chemical entity according to claim 1 wherein the ratio of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine to maleic acid (by mole) is 1:1.
15
4. A chemical entity according to claim 2 wherein the ratio of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine to p-toluenesulfonic acid (by mole) is 1:1.
20
5. A chemical entity according to any of claims 1 to 4 in crystalline form.
6. A pharmaceutical composition comprising a chemical entity as claimed in any of claims 1 to 5 and a pharmaceutically acceptable carrier.
25
7. A chemical entity according to any of claims 1 to 5 for use in therapy.
8. A chemical entity according to any of claims 1 to 5 for use in the treatment of a psychotic disorder.
9. Use of a chemical entity according to any of claims 1 to 5 in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic disorder.
30
10. A method of treatment of a psychotic disorder in mammals including humans, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a chemical entity according to any of claims 1 to 5.

45

Figure 1: X-Ray powder diffraction (XRPD) for 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate. XRPD angles and d spacings are recorded in Table 1.

44

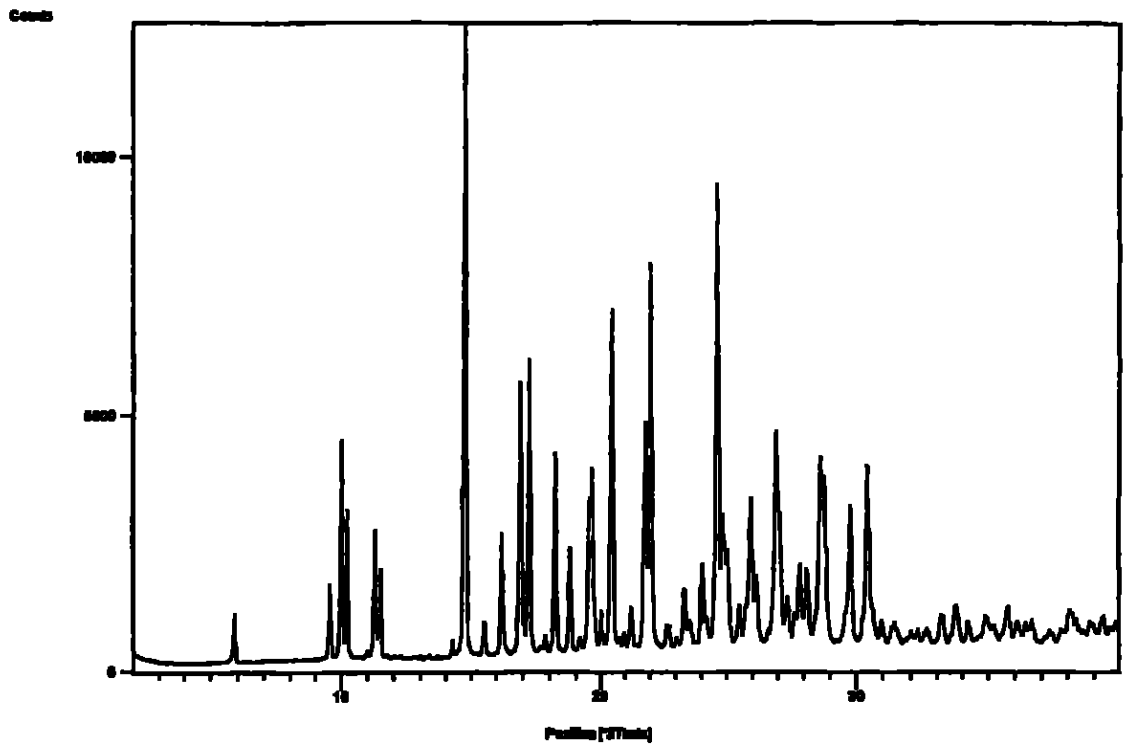
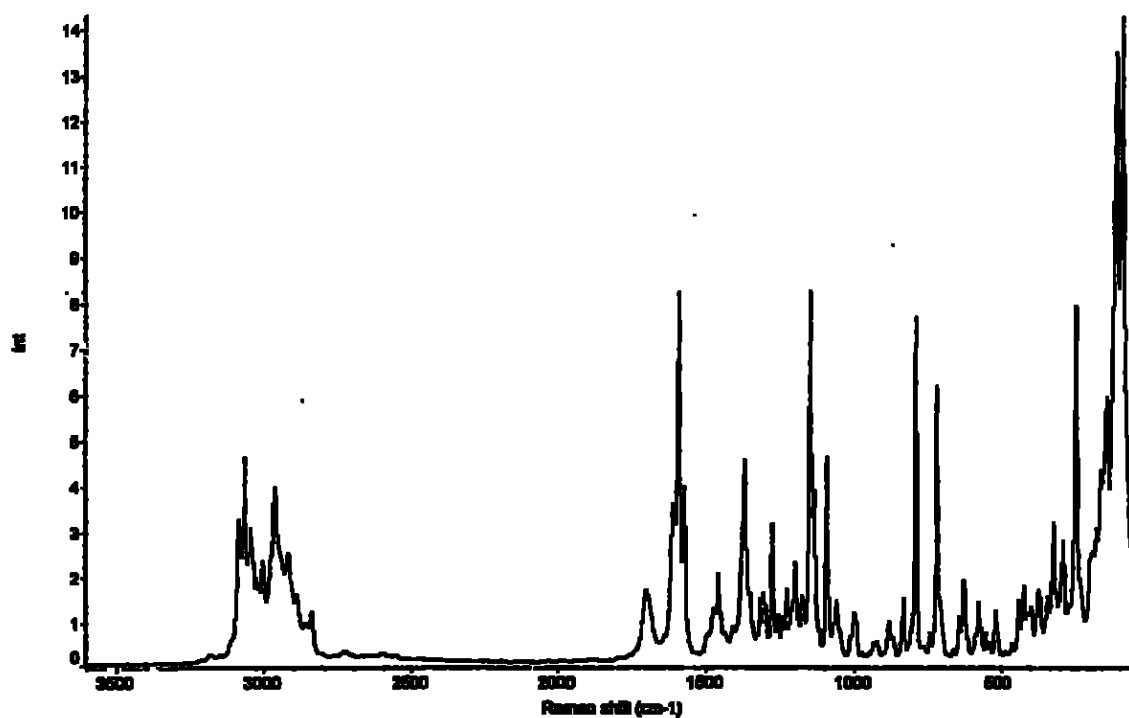


Figure 2: Raman spectrum of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate



Bands were observed at: 3082, 3062, 3042, 3002, 2963, 2918, 2843, 1702, 1611, 1590, 1574, 1459, 1369, 1316, 1305, 1276, 1256, 1239, 1226, 1199, 1176, 1148, 1136, 1093, 1060, 1000, 924, 883, 836, 795, 750, 727, 648, 636, 628, 582, 555, 520, 441, 421, 396, 372, 341, 322, 289, 247, 178, 162, 144, 113, 93 cm⁻¹.

Figure 3: Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of 7-[4-(4-Chloro-benzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate

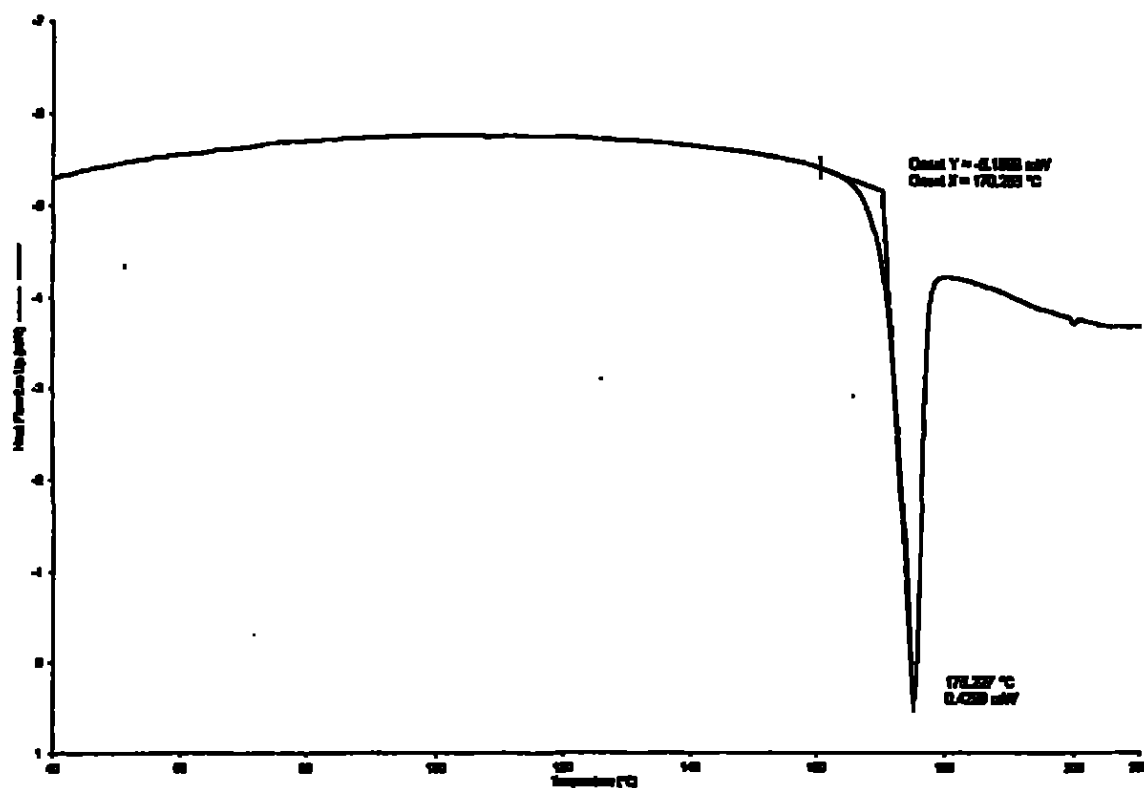
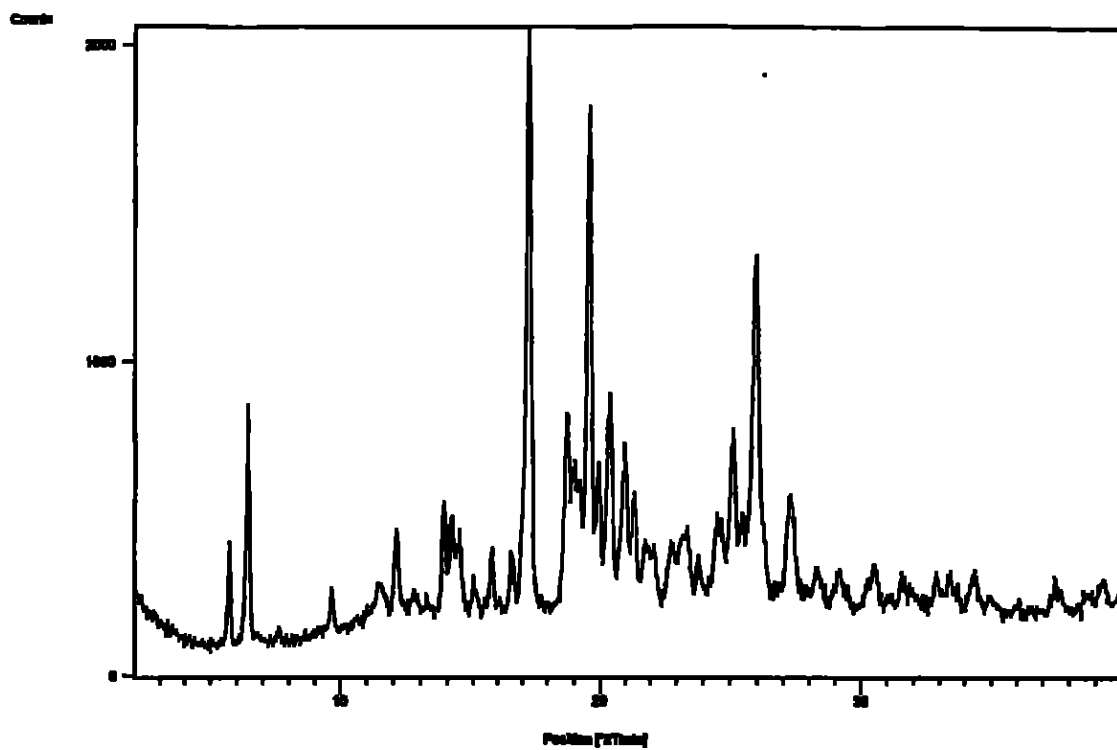


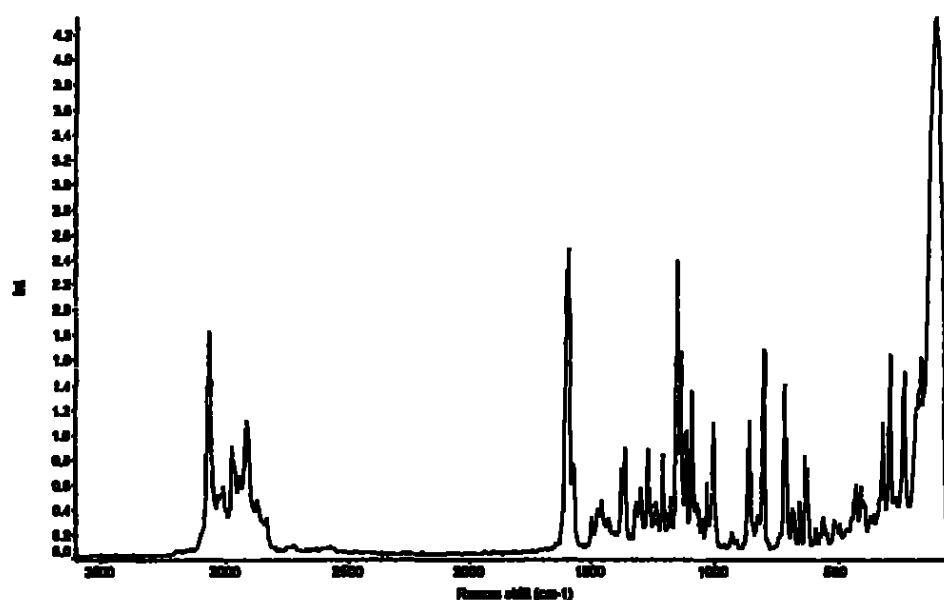
Figure 4: XRPD for 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate. XRPD angles and d spacings are recorded in Table 2.



✓

Figure 5: Raman spectrum of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium tosylate.

48



Bands were observed at 3068, 3012, 2975, 2947, 2915, 2877, 1800, 1592, 1575, 1495, 1457, 1379, 1385, 1319, 1301, 1272, 1240, 1210, 1178, 1151, 1135, 1113, 1090, 1049, 1027, 1003, 927, 859, 801, 721, 689, 659, 637, 627, 593, 584, 518, 495, 430, 408, 320, 293, 238, 168, 109 cm^{-1} .

Figure 6: DSC thermogram of 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium tosylate

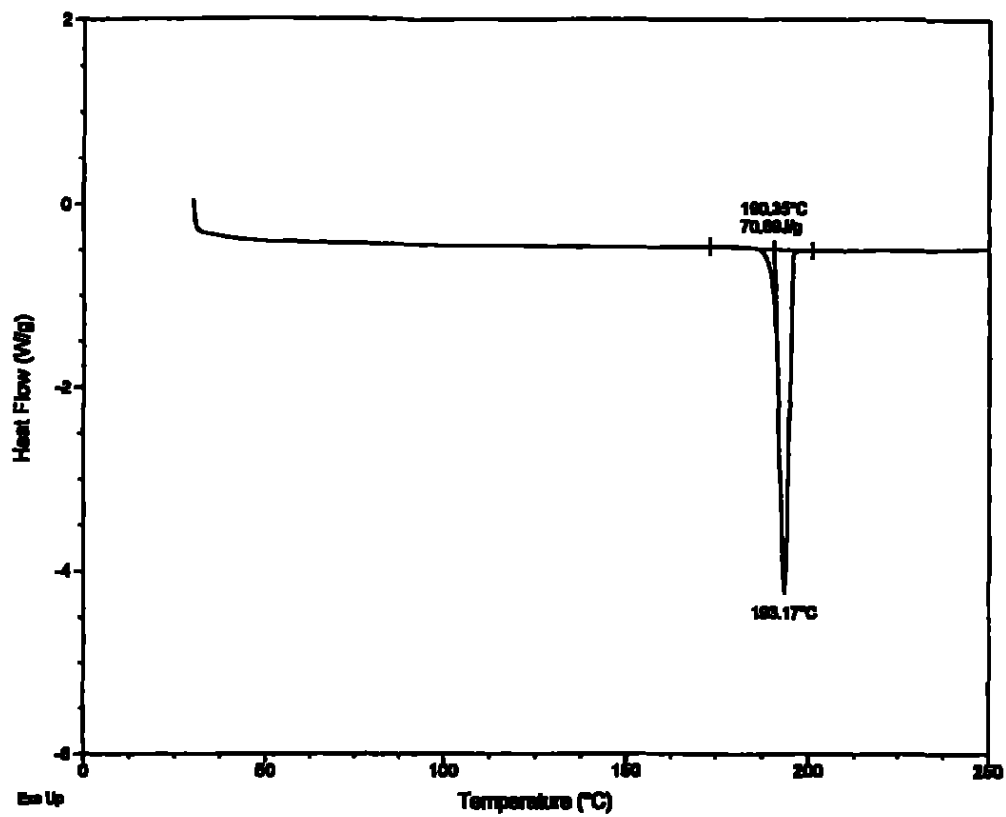


Figure 7: XRPD for 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinylum maleate, dihydrate. XRPD angles and d spacings are recorded in Table 3.

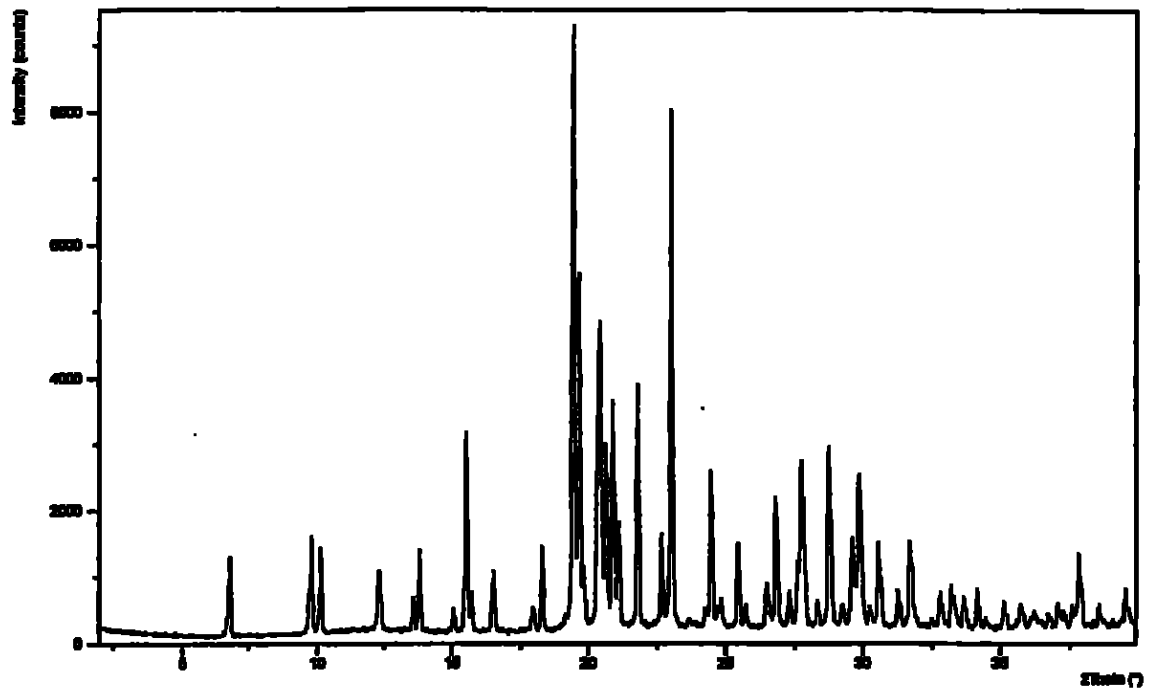
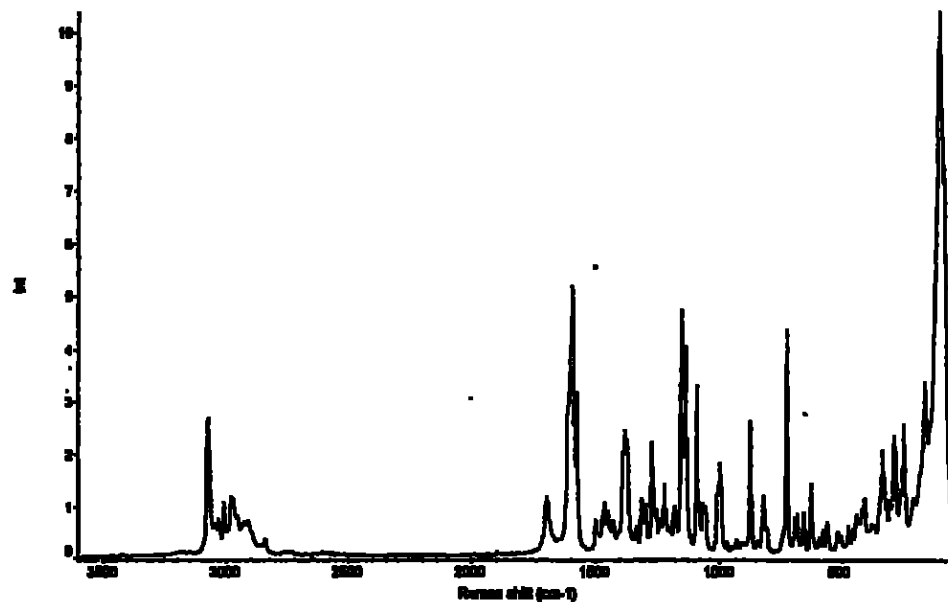


Figure 8: Raman spectrum of 7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, dihydrate



Bands were observed at: 3070, 3030, 3007, 2977, 2912, 1697, 1609, 1600, 1591, 1575, 1498, 1464, 1449, 1428, 1380, 1370, 1334, 1314, 1298, 1271, 1238, 1221, 1178, 1152, 1136, 1092, 1068, 996, 871, 817, 723, 693, 684, 659, 629, 580, 561, 519, 475, 456, 438, 404, 332, 300, 284, 246, 164, 105, 87 cm⁻¹.

52

Figure 9: DSC thermogram of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, dihydrate

52

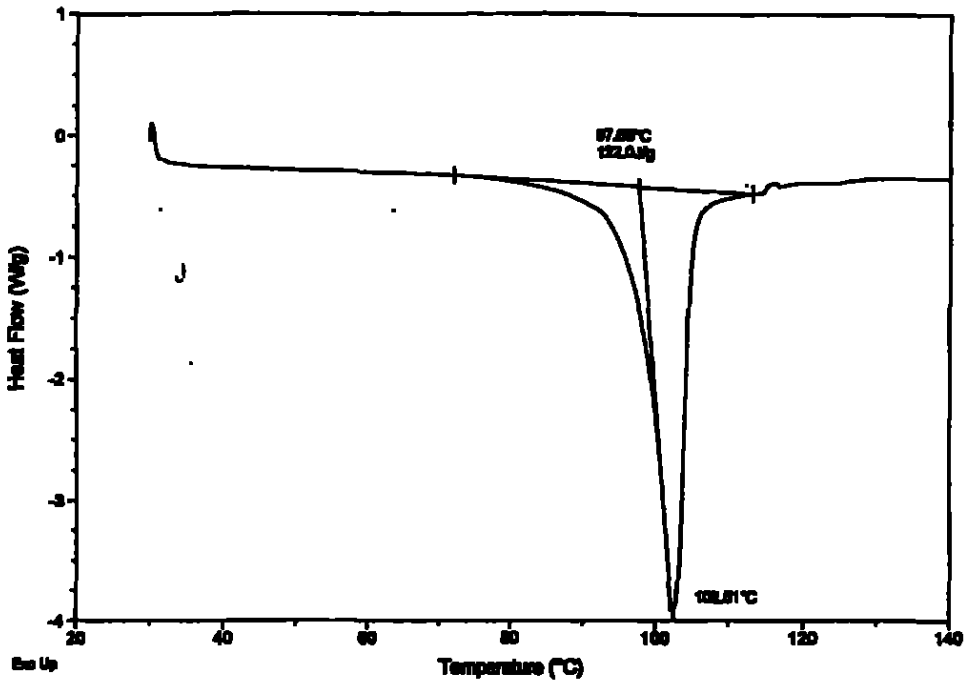


Figure 10: XRPD for 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium maleate, acetic acid solvate. XRPD angles and *d* spacings are recorded in Table 4.

63

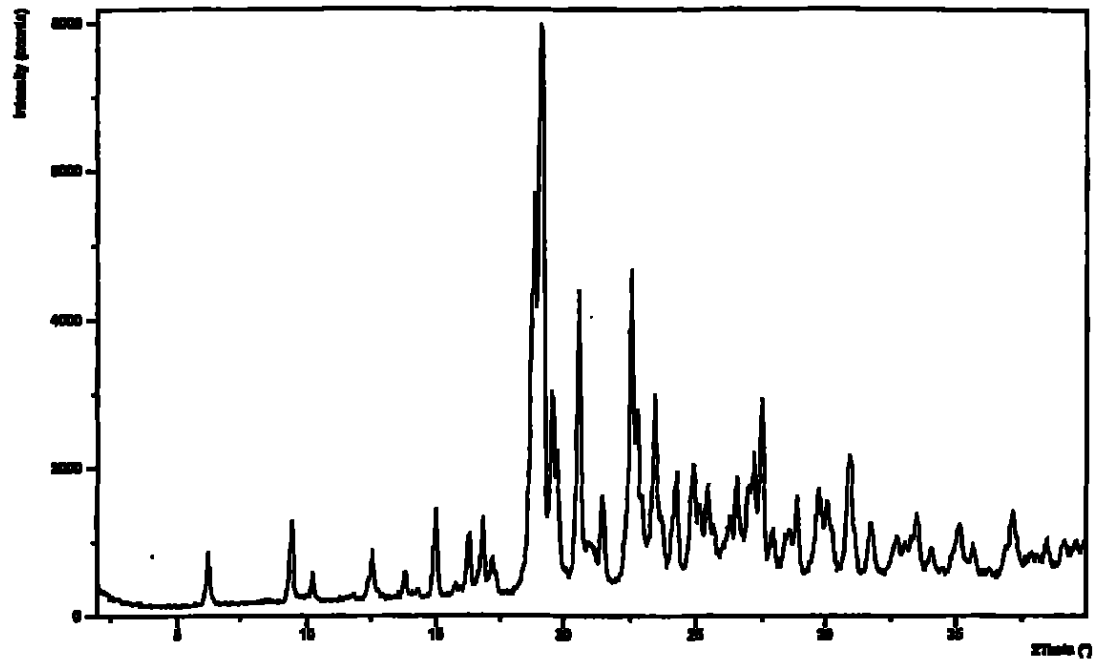
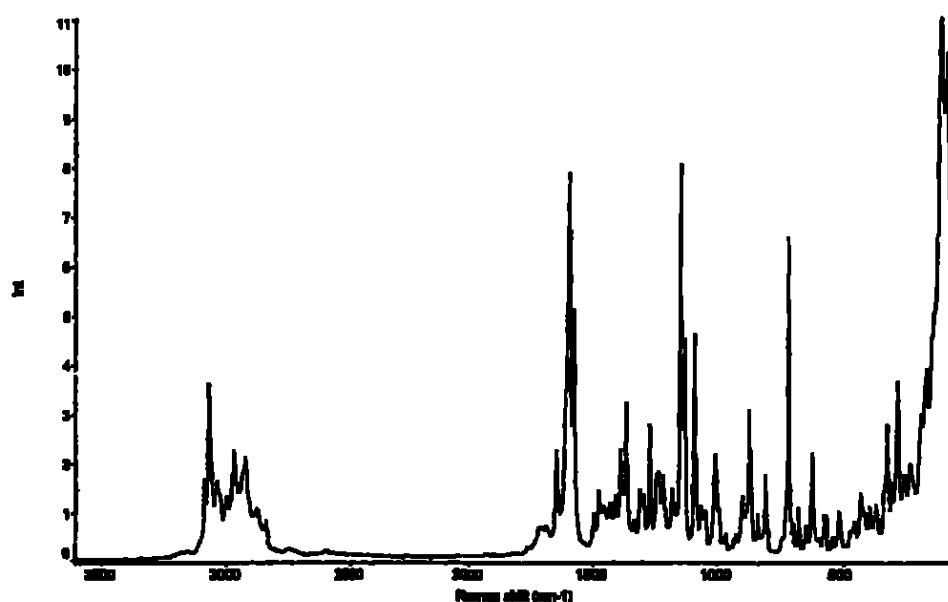
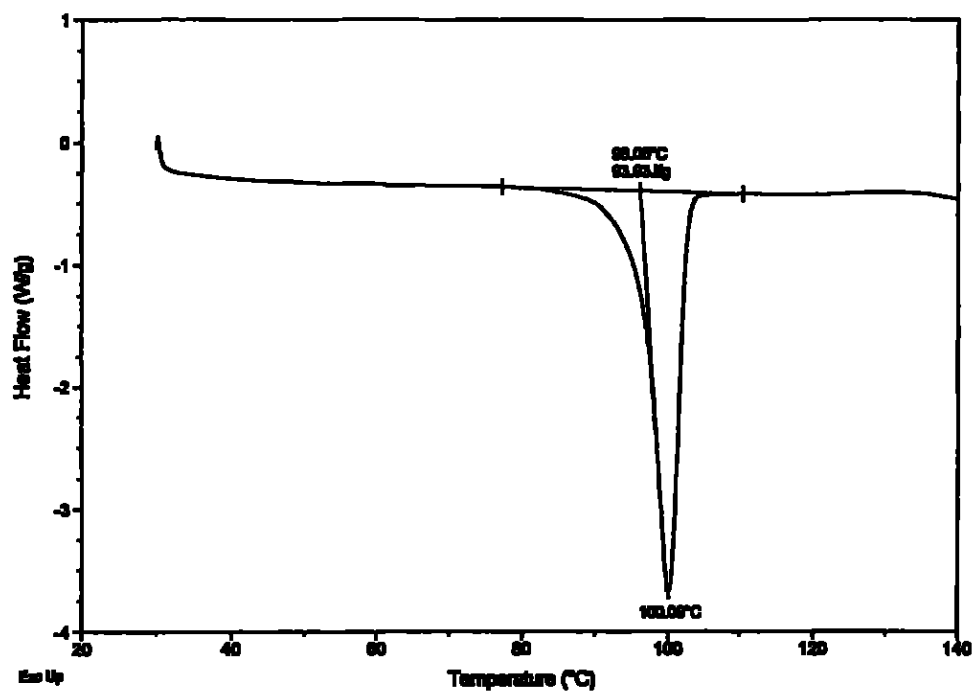


Figure 11: Raman spectrum of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinulium maleate, acetic acid solvate



Bands were observed at: 3088, 3070, 3040, 3000, 2972, 2927, 2849, 1683, 1643, 1591, 1576, 1496, 1477, 1431, 1409, 1389, 1368, 1335, 1313, 1298, 1272, 1238, 1220, 1182, 1170, 1147, 1132, 1090, 1067, 1009, 968, 902, 873, 842, 811, 723, 704, 682, 655, 629, 578, 569, 521, 459, 434, 398, 374, 328, 308, 284, 260, 234, 189, 170, 114, 92 cm⁻¹.

Figure 12: DSC thermogram of 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, acetic acid solvate



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/013416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D223/16 A61K31/55 A61P25/18 A61P25/24

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/099786 A (GLAXO GROUP LIMITED; GRIBBLE, ANDREW, DERRICK; FORBES, IAN, THOMSON; L) 4 December 2003 (2003-12-04) cited in the application claims 1,7 page 50; example 31	1-10
Y	WO 03/062205 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; AHMED, MAHMOOD; BROMIDGE, STEVEN, MARK; FORB) 31 July 2003 (2003-07-31) abstract page 25; example 42 claims	1-10
	-/-	

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2005

Date of mailing of the international search report

12/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/013416

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/068752 A (GLAXO GROUP LIMITED; BROMIDGE, STEVEN, MARK; COOPER, DAVID, GWYN; FORB) 21 August 2003 (2003-08-21) abstract page 34; example 7 claims	1-10

57
5X

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/013416

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/013416

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03099786	A	04-12-2003	AU	2003232846 A1		12-12-2003
			BR	0311315 A		01-03-2005
			CA	2486962 A1		04-12-2003
			WO	03099786 A2		04-12-2003
			EP	1511727 A2		09-03-2005
WO 03062205	A	31-07-2003	WO	03062205 A1		31-07-2003
			EP	1456178 A1		15-09-2004
WO 03068752	A	21-08-2003	AU	2003215558 A1		04-09-2003
			BR	0307557 A		04-01-2005
			CA	2475783 A1		21-08-2003
			WO	03068752 A1		21-08-2003
			EP	1474399 A1		10-11-2004
			AU	2003206909 A1		04-09-2003
			WO	03068751 A1		21-08-2003
			EP	1487801 A1		22-12-2004

82
59

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
Attn. Rowden, Janette Yvonne
CN925.1
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
UNITED KINGDOM

GlaxoSmithKline
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION
OF THE APPLICANT
Received BRENTFORD

11 APR 2005

ATTY

IPM: N/A

ATTY C

PCT Rule 44.1)

Don't SUPPLEMENT ON 11/4/05
12/04/2005

Applicant's or agent's file reference

DMK/PB60598/PC1

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP2004/013416

International filing date

(day/month/year)

25/11/2004

Applicant

GLAXO GROUP LIMITED

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

Filing of amendments and statement under Article 19:

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

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

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

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

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

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

4. Reminders

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

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

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

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

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Federico B nomelli

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

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

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

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

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

How?

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

63

62

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference DMK/PB60598	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/013416	International filing date (day/month/year) 25/11/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/11/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. **Basis of the report**

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

7- '4- (4-CHLOROBENZYLOXY) BENZENESULFONYL 1-8-METHOXY-3-METHYL-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-3-BENZAZEPINIUM MALEATE OR TOSYLATE AS ANTIPSYCHOTICS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

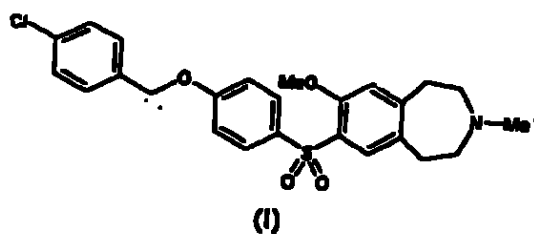
International application No.

PCT/EP2004/013416

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

The present invention relates to novel salts of 7-(4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl)-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and a pharmaceutically acceptable solvate thereof, pharmaceutical formulations, processes for their preparation, and their use in medicine.

The chemical entities are useful in therapy, in particular as antipsychotic agents.



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D223/16 A61K31/55 A61P25/18 A61P25/24

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/099786 A (GLAXO GROUP LIMITED; GRIBBLE, ANDREW, DERRICK; FORBES, IAN, THOMSON; L) 4 December 2003 (2003-12-04) cited in the application claims 1,7 page 50; example 31	1-10
Y	WO 03/062205 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; AHMED, MAHMOOD; BROMIDGE, STEVEN, MARK; FORB) 31 July 2003 (2003-07-31) abstract page 25; example 42 claims	1-10
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2005

Date of mailing of the international search report

12/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/068752 A (GLAXO GROUP LIMITED; BROMIDGE, STEVEN, MARK; COOPER, DAVID, GWYN; FORB) 21 August 2003 (2003-08-21) abstract page 34; example 7 claims	1-10

67
66

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

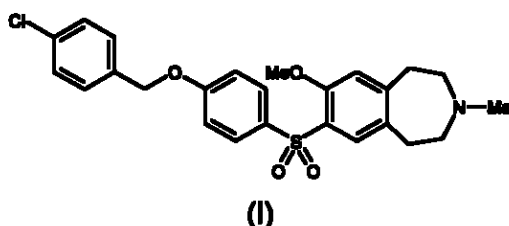
Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03099786	A	04-12-2003	AU	2003232846 A1	12-12-2003
			BR	0311315 A	01-03-2005
			CA	2486962 A1	04-12-2003
			WO	03099786 A2	04-12-2003
			EP	1511727 A2	09-03-2005
WO 03062205	A	31-07-2003	WO	03062205 A1	31-07-2003
			EP	1456178 A1	15-09-2004
WO 03068752	A	21-08-2003	AU	2003215558 A1	04-09-2003
			BR	0307557 A	04-01-2005
			CA	2475783 A1	21-08-2003
			WO	03068752 A1	21-08-2003
			EP	1474399 A1	10-11-2004
			AU	2003206909 A1	04-09-2003
			WO	03068751 A1	21-08-2003
			EP	1487801 A1	22-12-2004

70
69

NUEVOS COMPUESTOS

La presente invención se refiere a nuevas sales de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y a sus solvatos farmacéuticamente aceptables, a formulaciones farmacéuticas, a procedimientos para su preparación y a su uso en medicina.

La estructura de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se indica a continuación como el compuesto de fórmula (I):



El compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante la reacción de 7-(4-fluoro-bencenosulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina con alcohol 4-clorobencilico en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base, por ejemplo *tert*-butoxido potásico.

La sal hidrocioruro de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se puede preparar por tratamiento de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina base libre con cloruro de hidrógeno en éter y cristalización en etanol.

El compuesto de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en el documento WO 03/099786 por ser útiles como agentes antipsicóticos, por ejemplo, en el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y enfermedades esquizofreniformes y en otros trastornos tales como depresión psicótica (término que incluye depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores aislados o recurrentes con o sin manifestaciones psicóticas, manifestaciones catatónicas, manifestaciones melancólicas, manifestaciones atípicas o inicio después del parto, trastorno

70

afectivo estacional y distimia, trastornos depresivos originados por un estado médico general que incluye, aunque sin quedar limitado a los mismos, infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o provocado), trastornos de ansiedad (que incluye ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social), manías, 5 manías agudas, trastorno paranoide y delirante.

Para uso en medicina existe la necesidad de un compuesto que se pueda preparar en forma adecuada para facilitar su aislamiento en la fabricación a gran escala y facilitar su formulación en un producto aceptable para administración a 10 los pacientes. Es difícil predecir las características físicas de una sal particular de un compuesto y diferencias pequeñas pero significativas en las propiedades físicas pueden significar grandes ahorros en la fabricación y formulación de un producto farmacéutico que contenga un compuesto.

15 El compuesto de fórmula (I) como base libre (en lo sucesivo denominado también "la base libre") existe en varias formas y se ha observado que todas las ensayadas son higroscópicas. El compuesto de fórmula (I) en forma de la sal hidrocloreto existe también en varias formas y también se ha observado que 20 todas las ensayadas son higroscópicas. Este carácter higroscópico afecta a la facilidad de manipular el compuesto de fórmula (I) en condiciones ambientales. El carácter higroscópico afecta a la capacidad de pesar con precisión el material, por tanto, es necesario un control de las condiciones atmosféricas, por ejemplo, mediante el uso de una cámara sellada para manipulación con guantes, para 25 evitar que el compuesto de fórmula (I) absorba agua durante procesos tales como pesado y formulación. Se apreciará que es de vital importancia garantizar un peso consistente y preciso de compuesto activo en una composición farmacéutica.

La presente invención proporciona una nueva sal de 7-[4-(4- 30 clorobenciloxi)benzenosulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina seleccionada de maleato y p-toluenosulfonato (en lo sucesivo denominadas también "maleato" y "tosilato", respectivamente), que se pueden usar como alternativa a la base libre o a la sal hidrocloreto del compuesto de fórmula (I) para la administración terapéutica o como intermedio para la 35 preparación de otras sales. La invención también proporciona nuevos procedimientos de preparación de estas nuevas sales del compuesto de fórmula (I) que son adecuados para uso comercial.

72
71

Las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina son particularmente adecuadas para la preparación a gran escala. Tales procedimientos pueden ser, por ejemplo, procedimientos eficaces, procedimientos económicos y procedimientos reproducibles.

Las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina tienen estabilidad mejorada con respecto a la base libre y con respecto a la sal hidrocioruro de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, en particular en lo que se refiere a higroscopicidad.

Las sales maleato y tosilato del compuesto de fórmula (I) pueden ser más fáciles de fabricar que la base libre y la sal hidrocioruro y pueden ser ventajosas en la preparación de ciertas composiciones farmacéuticas.

Por tanto, como primer aspecto de la presente invención, se proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio en el que la relación de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina a ácido maleico (en moles) es 1:1.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio en el que la relación de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina a ácido p-toluenosulfónico

72

(en moles) es 1:1.

Dependiendo del disolvente del que se recupere el maleato, el maleato se obtiene como un solvato y dicho solvato también forma un aspecto de la presente invención. El solvato puede ser un solvato farmacéuticamente aceptable. Solvatos adecuados incluyen hidratos, tales como dihidrato y solvatos de ácido acético.

Dependiendo del disolvente del que se recupere el tosilato, el tosilato se puede obtener como un solvato y dicho solvato también forma un aspecto de la presente invención. El solvato puede ser un solvato farmacéuticamente aceptable. Solvatos adecuados incluyen hidratos.

Como alternativa, el maleato y tosilato se obtienen cada uno como anhidratos. El anhidrato puede contener menos de 2% de agua, por ejemplo, menos de 1% de agua. El maleato y tosilato anhidratos demuestran independientemente una estabilidad particular con respecto a la higroscopicidad y pérdida de agua. Además, el maleato y tosilato anhidratos demuestran cambios reversibles cuando se exponen a una humedad muy alta.

En otro aspecto se proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de maleato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables en forma aislada. En otro aspecto más, se proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de maleato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables que está sustancialmente exento de otras sales, otros solvatos o la base libre de un compuesto de fórmula (I) o de otra impureza.

En otro aspecto se proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de tosilato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables en forma aislada. En otro aspecto más, se proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de tosilato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables que está sustancialmente exento de otras sales, otros solvatos o la base libre de un compuesto de fórmula (I) o de otra impureza.

"Sustancialmente exento de otras sales, otros solvatos o la base libre de compuesto de fórmula (I) o de otra impureza" significa que contiene menos de 10%, por ejemplo, menos de 5%, tal como menos de 2% de otras sales, otros

73

solvatos o la base libre de un compuesto de fórmula (I) o de otra impureza. El término "otra impureza" incluye cualquier compuesto distinto del compuesto de fórmula (I).

El maleato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener cada uno en forma no cristalina o cristalina. El tosilato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener cada uno en forma no cristalina o cristalina.

En otro aspecto más se proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de maleato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables en, al menos, una forma(s) polimórfica(s). En otro aspecto se proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de tosilato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables en, al menos, una forma(s) polimórfica(s).

Los autores de la presente invención han descubierto que maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio cristalino en el que la relación de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina a ácido maleico (en moles) es 1:1, existe independientemente en al menos una forma polimórfica.

Los autores de la presente invención han descubierto que tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio cristalino, en el que la relación de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio a ácido p-toluenosulfónico (en moles) es 1:1, existe independientemente en al menos una forma polimórfica.

Los autores de la presente invención han descubierto que maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio dihidrato, en el que la relación de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina a ácido maleico (en moles) es 1:1, existe independientemente en al menos una forma polimórfica.

Los autores de la presente invención han descubierto que maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

benzazepinio cristalino, solvato de ácido acético, en el que la relación de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina a ácido maleico (en moles) es 1:1, existe independientemente en al menos una forma polimórfica.

5

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención proporciona maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio (1:1) que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente con señales como las enumeradas en la Tabla 1.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención proporciona tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio (1:1) que tiene un patrón de XRPD sustancialmente con señales como las enumeradas en la Tabla 2.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención proporciona maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio (1:1), dihidrato, que tiene un patrón de XRPD sustancialmente con señales como las enumeradas en la Tabla 3.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención proporciona maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio (1:1), solvato de ácido acético, que tiene un patrón de XRPD sustancialmente con señales como las enumeradas en la Tabla 4.

La presente invención también proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de maleato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables y tosilato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables cuando se mezcla con otro material, por ejemplo, otra forma polimórfica del compuesto de fórmula (I).

La sal maleato de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar poniendo en contacto cantidades estequiométricas apropiadas de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina base libre con ácido maleico en un disolvente adecuado. La sal

tosilato de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar poniendo en contacto cantidades estequiométricas apropiadas de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina base libre con ácido p-toluenosulfónico en un disolvente adecuado.

- 5 La base libre de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina puede estar, por ejemplo, en solución con el ácido apropiado añadido en forma sólida o tanto la base libre de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina como el ácido apropiado pueden estar independientemente en
10 solución.

- Disolventes adecuados para solubilizar 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina base libre incluyen, por ejemplo, alcoholes como etanol, cetonas como acetona,
15 hidrocarburos halogenados como diclorometano, y éteres como tetrahidrofurano. Si el ácido maleico o el ácido p-toluenosulfónico se añaden cada uno en forma de una solución en un disolvente, el disolvente usado puede incluir acetona, etanol, metanol, propan-2-ol o agua.

- 20 Para la preparación de la sal maleato y tosilato, la concentración de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina base libre puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 3 a 25% peso/volumen, tal como en el intervalo de 5 a 15% peso/volumen. La concentración de ácido maleico o ácido p-toluenosulfónico cuando se usa en
25 solución puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 molar. Se pueden usar temperaturas elevadas (por ejemplo hasta la temperatura de ebullición del disolvente usado) para aumentar la solubilidad de la base libre y/o el ácido.

- La sal maleato y la sal tosilato pueden aislarse cada una en forma sólida
30 por medios convencionales en una solución de las mismas obtenida como antes. Por ejemplo, se puede preparar una sal no cristalina por precipitación en solución, secado por pulverización o liofilización de soluciones, evaporando una solución hasta un vidrio, o secado a vacío de aceites, o solidificando formas fundidas obtenidas de la reacción de la base libre y el ácido.

- 35 La sal maleato cristalina y la sal tosilato cristalina se pueden preparar cada una por cristalización directa en un disolvente en el que la sal tiene

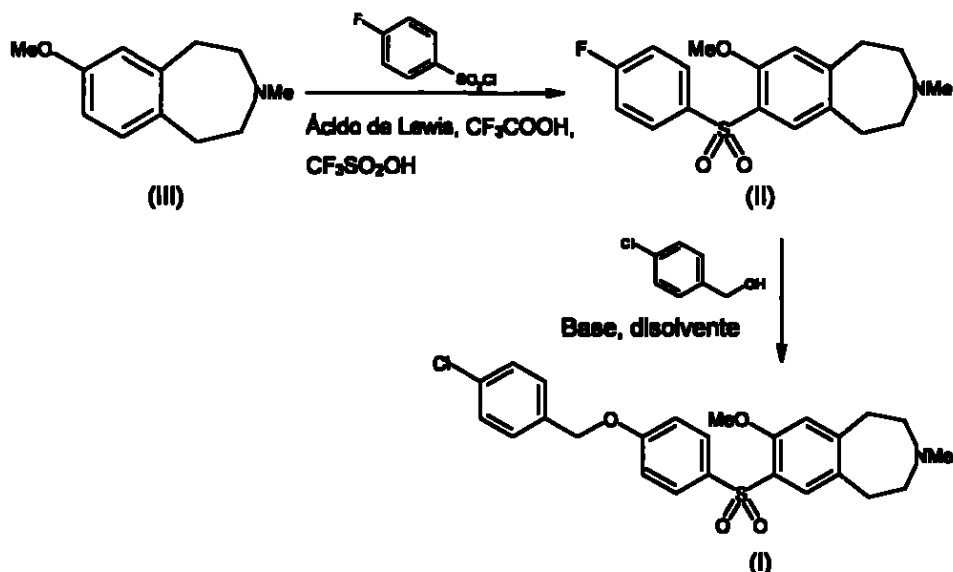
76

solubilidad limitada, o triturando o cristalizando de cualquier otro modo una sal no cristalina. Por ejemplo, se puede recrystalizar maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio en una serie de disolventes orgánicos tales como acetona, acetonitrilo, butanona, 1-butanol, etanol, 1-propanol o tetrahidrofurano, o mezclas de dichos disolventes. Se puede obtener un rendimiento mejorado de las sales por evaporación de parte o de todo el disolvente o por cristalización a temperatura elevada, seguido por enfriamiento controlado, por ejemplo, en etapas (escalonadamente). Se puede usar un control cuidadoso de la temperatura de precipitación e iniciación de la cristalización para mejorar la reproducibilidad del proceso de producción y la distribución del tamaño de partículas y forma del producto. Los polimorfos individuales se pueden cristalizar, por ejemplo, directamente en una solución de la sal, aunque también se puede llevar a cabo la recrystalización de una solución de un polimorfo usando cristales iniciadores de otro polimorfo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de la sal maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina que comprende hacer reaccionar 7-[4-(4-clorobenciloxi)benceno-sulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina base libre con ácido maleico en un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol.

En otro aspecto más de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de la sal tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina que comprende hacer reaccionar 7-[4-(4-clorobenciloxi)benceno-sulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina base libre con ácido p-toluenosulfónico en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetona.

Se puede preparar 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina base libre por el procedimiento siguiente como se describe en el Esquema 1 o por procedimientos descritos en el documento WO03/99786 que se incorpora en la presente memoria como referencia.



Esquema 1

- 5 El compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante la reacción de alcohol 4-clorobencilico en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico o *tert*-butóxido potásico, con un compuesto de fórmula (II), en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetil sulfóxido o tetrahidrofurano.
- 10 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de indio(III), trifluorometanosulfonato de estaño (II), cloruro de bismuto (III) o cloruro de indio (III), o mezclas de los mismos, y ácido trifluorometanosulfónico en un disolvente adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético y, opcionalmente, un disolvente común, por ejemplo, diclorometano.
- 15
- 20 Se puede preparar un compuesto de fórmula (III) usando procedimientos como los descritos en la bibliografía, por ejemplo, usando la ruta que se describe en la patente europea EP285287. El alcohol 4-clorobencilico y el cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo se pueden preparar según procedimientos conocidos y/o están disponibles de forma comercial. El ácido maleico y el ácido p-toluenosulfónico están disponibles de forma comercial.
- 25 Los solvatos de la sal maleato y de la sal tosilato se pueden preparar

cada uno por medios convencionales en una solución de la sal maleato o tosilato. Por ejemplo, se puede preparar el dihidrato de la sal maleato por recristalización de la sal maleato en una mezcla de etanol y agua, por ejemplo, en una relación de 1:9. El solvato de ácido acético de la sal maleato se puede
5 preparar disolviendo la sal maleato en una cantidad adecuada de ácido acético, bien a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas (por ejemplo, hasta la temperatura de ebullición del disolvente usado). Después de la disolución de la sal, la solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente hasta que se produce la cristalización.

10

Tal y como se usa en la presente memoria, la frase "la sal maleato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptable" se desea que incluya la sal maleato, un solvato farmacéuticamente aceptable de la sal maleato o mezclas de la sal maleato y uno o más solvatos farmacéuticamente aceptables. De igual
15 modo, la frase "la sal tosilato y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptable" se desea que incluya la sal tosilato, un solvato farmacéuticamente aceptable de la sal tosilato o mezclas de la sal tosilato y uno o más solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 Descripción de las Figuras:

La figura 1 muestra los datos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) obtenidos para el maleato preparado como se describe en el Ejemplo 1.

El maleato que se describe en el Ejemplo 1 se caracteriza porque tiene un
25 patrón de XRPD sustancialmente con señales como las enumeradas en la Tabla 1.

La figura 2 muestra el espectro Raman de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
30 benzazepinio preparado como se describe en el Ejemplo 1.

La figura 3 muestra un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio preparado como se describe en el Ejemplo
35 1.

La figura 4 muestra los datos de XRPD obtenidos para el tosilato

preparado como se describe en el Ejemplo 2.

El tosilato que se describe en el Ejemplo 2 se caracteriza porque tiene un patrón de XRPD sustancialmente con señales como las enumeradas en la Tabla 2.

La figura 5 muestra el espectro Raman de tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio preparado como se describe en el Ejemplo 2.

La figura 6 muestra un termograma de DSC de tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio preparado como se describe en el Ejemplo 2.

La figura 7 muestra los datos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) obtenidos para maleato de 7-[4-(4-cloro-benciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio dihidrato, preparado como se describe en el Ejemplo 3.

El maleato dihidrato, como se describe en el Ejemplo 3 se caracteriza porque tiene un patrón de XRPD sustancialmente con señales como las enumeradas en la Tabla 3.

La figura 8 muestra el espectro Raman de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio dihidrato, preparado como se describe en el Ejemplo 3.

La figura 9 muestra un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) de maleato de 7-[4-(4-cloro-benciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio dihidrato, preparado como se describe en el Ejemplo 3.

La figura 10 muestra los datos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) obtenidos para maleato de 7-[4-(4-cloro-benciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, solvato de ácido acético, preparado como se describe en el Ejemplo 4.

El maleato, solvato de ácido acético, como se describe en el Ejemplo 4 se caracteriza porque tiene un patrón de XRPD sustancialmente con señales como las enumeradas en la Tabla 4.

- 5 La figura 11 muestra el espectro Raman de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, solvato de ácido acético, preparado como se describe en el Ejemplo 4.
- 10 La figura 12 muestra un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) de maleato de 7-[4-(4-cloro-benciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, solvato de ácido acético, preparado como se describe en el Ejemplo 4.
- 15 Se reconocerá que los datos de espectros y difracción variarán ligeramente según diversos factores tales como la temperatura, concentración e instrumentación usada. El experto en la técnica reconocerá que las posiciones de los picos de XRPD se ven afectadas por diferencias en la altura de la muestra. Las posiciones de los picos indicadas en la presente memoria están,
- 20 por tanto, sujetas de una variación de +/- 0,15 grados 2 θ .

La presente invención también proporciona la sal maleato anhidra de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD sustancialmente como se ilustra en la Figura 1.

La presente invención también proporciona la sal maleato anhidra de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD con señales sustancialmente como se enumera en la Tabla 1.

La presente invención también proporciona la sal tosilato anhidra de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD sustancialmente como se ilustra en la Figura 4.

La presente invención también proporciona la sal tosilato anhidra de 7-[4-

(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD con señales sustancialmente como se enumera en la Tabla 2.

- 5 La presente invención también proporciona el dihidrato de la sal maleato anhidra de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD sustancialmente como se ilustra en la Figura 7.
- 10 La presente invención también proporciona el dihidrato de la sal maleato anhidra de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD con señales sustancialmente como se enumera en la Tabla 3.
- 15 La presente invención también proporciona el solvato de ácido acético de la sal maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD sustancialmente como se ilustra en la Figura 10.
- 20 La presente invención también proporciona el solvato de ácido acético de la sal maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD con señales sustancialmente como se enumera en la Tabla 4.
- 25 Se ha descubierto que las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y sus solvatos farmacéuticamente aceptables presentan afinidad por los receptores de dopamina, en particular los receptores D₃ y D₂, y son útiles en el tratamiento de estados de enfermedad que requieren modulación de dichos
- 30 receptores, tales como estados patológicos psicóticos. También se ha descubierto que estas sales tienen una mayor afinidad por los receptores de dopamina D₃ que por el D₂. Se cree que el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles en la actualidad (neurolépticos) es ejercido a través del bloqueo de los receptores D₂; no obstante, también se cree que este
- 35 mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales (eps) indeseables asociados con muchos agentes neurolépticos. Sin desear vincularse a ninguna teoría, se ha sugerido que este bloqueo del receptor de dopamina D₃

puede dar lugar a actividad antipsicótica beneficiosa sin eps significativos (véase, por ejemplo, Sokoloff *et al*, Nature, 1990; 347: 146-151; y Schwartz *et al*, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, Nº 4, 295-314, 1993).

5 También se ha descubierto que las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y sus solvatos farmacéuticamente aceptables tienen afinidad antagonista por los receptores de serotonina 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} y 5-HT_B. Estas propiedades pueden dar lugar a actividad antipsicótica (por ejemplo, efectos
10 mejorados sobre la disfunción cognitiva), actividad con eps reducidos y/o actividad ansiolítica/antidepresiva. Estos podrían incluir, aunque no quedan limitados a los mismos, atenuación de síntomas cognitivos a través del bloqueo del receptor 5-HT_B (véase Reavill, C. and Rogers, D.C., 2001, Investigational Drugs 2, 104-109), y ansiedad reducida (véase, por ejemplo, Kennett *et al*,
15 Neuropharmacology Abril-Mayo de 1997; 36 (4-5): 609-20), protección frente a eps (Reavill *et al*, Brit. J. Pharmacol., 1999; 126: 572-574) y actividad antidepresiva (Bristow *et al*, Neuropharmacology 39:2000; 1222-1236) a través del bloqueo del receptor 5-HT_{2C}.

20 Las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y sus solvatos farmacéuticamente aceptables pueden presentar también afinidad por otros receptores no citados antes, dando lugar a una actividad antipsicótica beneficiosa.

25 Las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables se usan en el tratamiento de trastornos psicóticos.

30 Por tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de la sal maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar en terapia.

35 En otro aspecto, la invención proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de la sal maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

83

benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de un estado patológico que requiere modulación de un receptor de dopamina.

5 En otro aspecto, la invención proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de trastornos psicóticos.

10

 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una o más entidades químicas seleccionadas de las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables en la fabricación de
15 un medicamento para el tratamiento de un estado patológico que requiere modulación de un receptor de dopamina.

 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una o más entidades químicas seleccionadas de las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
20 benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos psicóticos.

 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar un
25 estado patológico que requiere modulación de un receptor de dopamina, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de una o más entidades químicas seleccionadas de la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

30

 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos psicóticos, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de una o más entidades químicas seleccionadas de la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-
35 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

8A 2

En el contexto de la presente invención, los términos que describen las manifestaciones clínicas usadas en la presente memoria están clasificados en Manual Estadístico y Diagnóstico de Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 4ª Edición, editado por la Asociación
5 Americana de Psiquiatría (DSM-IV) y/o la Clasificación Internacional de Enfermedades (International Classification of Diseases), 10ª Edición (ICD-10). Los diversos subtipos de los trastornos citados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación se refieren al código
10 de clasificación en DSM-IV.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "trastorno psicótico" incluye:-

15 Esquizofrenia incluyendo los subtipos de Tipo Paranoide (295.30), Tipo Desorganizado (295.10), Tipo Catatónico (295.20), Tipo No Diferenciado (295.90) y Tipo Residual (295.60); Trastorno Esquizofreniforme (295.40); Trastorno Esquizoafectivo (295.70) incluyendo los subtipos Tipo Bipolar y Tipo
20 Depresivo; Trastorno Delirante (297.1) incluyendo los subtipos Tipo Erotómano, Tipo Grandioso, Tipo Celoso, Tipo Persecutorio, Tipo Somático, Tipo Mixto y Tipo No Especificado; Trastorno Psicótico de Corta Duración (298.8); Trastorno Psicótico Compartido (297.3); Trastorno Psicótico debido a un estado Médico General incluyendo los subtipos con Delirios y con Alucinaciones; Trastorno Psicótico inducido por una Sustancia incluyendo los subtipos con Delirios
25 (293.81) y con Alucinaciones (293.82); y Trastorno Psicótico no Especificado de otro modo (298.9).

Las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos
30 farmacéuticamente aceptables también se pueden usar en el tratamiento de los siguientes trastornos:-

Depresión y trastornos del estado de ánimo incluyendo Episodio Depresivo Mayor, Episodio Maniaco, Episodio Mixto y Episodio Hipomaniaco;
35 Trastornos Depresivos incluyendo Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Distímico (300.4), Trastorno Depresivo No Especificado de Otro modo (311); Trastornos Bipolares incluyendo Trastorno Bipolar I, Trastorno Bipolar II

(Episodios Depresivos Mayores Recurrentes con Episodios Hipomaníacos) (296.89), Trastorno Ciclotímico (301.13) y Trastorno Bipolar No Especificado de Otro Modo (296.80); Otros Trastornos del Estado de Ánimo incluyendo Trastorno del Estado de Ánimo debido a un Estado Médico General (293.83) que incluye
5 los subtipos con Características Depresivas, con Episodios del Tipo Depresivo Mayor, con Características Maníacas y con Características Mixtas), Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por una Sustancia (incluyendo los subtipos con Características Depresivas, con Características Maníacas y con Características Mixtas) y Trastornos del Estado de Ánimo no Especificados de Otro Modo
10 (296.90):

Trastornos de Ansiedad incluyendo Trastorno de Ansiedad Social, Ataques de Pánico, Agorafobia, Trastorno de Pánico, Agorafobia con Historial de Trastorno de Pánico (300.22), Fobia Específica (300.29) incluyendo los subtipos
15 Tipo Animal, Tipo Entorno Natural, Tipo Sangre-Inyección-Lesión, Tipo Situacional y de Otro Tipo), Fobia Social (300.23), Trastorno Obsesivo-Compulsivo (300.3), Trastorno De Estrés Postraumático (309.81), Trastorno de Estrés Agudo (308.3), Trastorno de Ansiedad Generalizada (300.02), Trastorno de Ansiedad debido a un Estado Médico General (293.84), Trastorno de
20 Ansiedad Inducido por una Sustancia y Trastorno de Ansiedad no Especificado de Otro Modo (300.00):

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo Trastorno por el Uso de Sustancias tales como Dependencias de Sustancias, Deseo Irreprimible de
25 Sustancias y Abuso de Sustancias; Trastornos Inducidos por Sustancias tales como Intoxicación con Sustancias, Abandono de Sustancias, Delirios Inducidos por Sustancias, Demencia Persistente Inducida por Sustancias, Trastorno de Amnesia Persistente Inducido por Sustancias, Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Sustancias, Trastorno
30 de Ansiedad Inducido por Sustancias, Disfunción Sexual Inducida por Sustancias, Trastorno del Sueño Inducido por Sustancias y Trastorno de la Percepción Persistente con Alucinaciones (Escenas Retrospectivas); Trastornos Relacionados con el Alcohol tales como Dependencia del Alcohol (303.90), Abuso del Alcohol (305.00), Intoxicación con Alcohol (303.00), Abandono del
35 Alcohol (291.81), Delirios por Intoxicación con Alcohol, Delirios por el Abandono del Alcohol, Demencia Persistente Inducida por el Alcohol, Trastorno de Amnesia Persistente Inducido por el Alcohol, Trastorno Psicótico Inducido por el Alcohol,

- Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por el Alcohol, Trastorno de Ansiedad Inducido por el Alcohol, Disfunción Sexual Inducida por el Alcohol, Trastorno del Sueño Inducido por el Alcohol y Trastorno Inducido por el Alcohol No Especificado de Otro Modo (291.9); Trastornos Relacionados con las
- 5 Anfetaminas (o análogos de Anfetamina) tales como Dependencia de las Anfetaminas (304.40), Abuso de Anfetaminas (305.70), Intoxicación con Anfetaminas (292.89), Abandono de las Anfetaminas (292.0), Delirio por Intoxicación con Anfetaminas, Trastorno Psicótico Inducido por Anfetaminas, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Anfetaminas, Trastorno de
- 10 Ansiedad Inducido por Anfetaminas, Disfunción Sexual Inducida por Anfetaminas, Trastorno del Sueño Inducido por Anfetaminas y Trastorno Inducido por Anfetaminas No Especificado de Otro Modo (292.9); Trastornos Relacionados con la Cafeína tales como Intoxicación con Cafeína (305.90), Trastorno de Ansiedad Inducido por la Cafeína, Trastorno del Sueño Inducido
- 15 por la Cafeína y Trastorno Inducido por la Cafeína No Especificado de Otro Modo (292.9); Trastornos Relacionados con el Cannabis tales como Dependencia del Cannabis (304.30), Abuso del Cannabis (305.20), Intoxicación con Cannabis (292.89), Delirio por Intoxicación con Cannabis, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cannabis y
- 20 Trastorno Relacionado con el Cannabis No Especificado de Otro Modo (292.9); Trastornos Relacionados con la Cocaína tales como Dependencia de la Cocaína (304.20), Abuso de la Cocaína (305.60), Intoxicación con Cocaína (292.89), Abandono de la Cocaína (292.0), Delirio por Intoxicación con Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por la Cocaína, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por la
- 25 Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por la Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por la Cocaína, Trastorno del Sueño Inducido por la Cocaína y Trastorno Inducido por la Cocaína No Especificado de Otro Modo (292.9); Trastornos Relacionados con Alucinógenos tales como Dependencia de los Alucinógenos (304.50), Abuso de Alucinógenos (305.30), Intoxicación con
- 30 Alucinógenos (292.89), Trastorno de la Percepción Persistente por Alucinógenos (Escenas Retrospectivas) (292.89), Delirios por Intoxicación con Alucinógenos, Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Alucinógenos y Trastorno Inducido por Alucinógenos no Especificado de Otro Modo (292.9);
- 35 Trastornos Relacionados con Fármacos para Inhalación tales como Dependencia de los Fármacos para Inhalación (304.80), Abuso de Fármacos para Inhalación (305.90), Intoxicación con Fármacos para Inhalación (292.89),

- Delirios por Intoxicación con Fármacos para Inhalación, Demencia Persistente Inducida por Fármacos para Inhalación, Trastorno Psicótico Inducido por Fármacos para Inhalación, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Fármacos para Inhalación, Trastorno de Ansiedad Inducido por Fármacos para Inhalación y Trastorno Inducido por Fármacos para Inhalación no Especificado de Otro Modo (292.9); Trastornos Relacionados con la Nicotina tales como Dependencia de la Nicotina (305.1), Abandono de la Nicotina (292.0) y Trastorno Relacionado con la Nicotina no Especificado de Otro Modo (292.9); Trastornos Relacionados con Opioides tales como Dependencia de Opioides (304.00),
- 5 Abuso de Opioides (305.50), Intoxicación con Opioides (292.89), Abandono de Opioides (292.0), Delirio por Intoxicación con Opioides, Trastorno Psicótico Inducido por Opioides, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Opioides, Disfunción Sexual Inducida por Opioides, Trastorno del Sueño Inducido por Opioides y Trastorno Inducido por Opioides no Especificado de Otro Modo
- 10 (292.9); Trastornos Relacionados con Fenciclidina (o análogos de Fenciclidina) tales como Dependencia de Fenciclidina (304.60), Abuso de Fenciclidina (305.90), Intoxicación con Fenciclidina (292.89), Delirios por Intoxicación con Fenciclidina, Trastorno Psicótico Inducido por Fenciclidina, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Fenciclidina, Trastorno de Ansiedad Inducido por
- 15 Fenciclidina y Trastorno Inducido por Fenciclidina no Especificado de Otro Modo (292.9); Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos tales como Dependencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (304.10), Abuso de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (305.40), Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.89), Abandono de Sedantes, Hipnóticos o
- 20 Ansiolíticos (292.0), Delirios por Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por el Abandono de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Demencia Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Psicótico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno
- 25 del Estado de Ánimo Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Disfunción Sexual Inducida por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Sueño Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos y Trastorno Relacionado con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos no Especificado de Otro Modo (292.9); Trastorno
- 30 Relacionado con Varias Sustancias tal como Dependencia de Varias Sustancias (304.80); y Otros (o Desconocidos) Trastornos Relacionados con Sustancias tales como Esteroides Anabólicos, Fármacos para Inhalación de Nitrato y Óxido
- 35

88 9

Nitroso:

- Trastornos del sueño incluyendo trastornos primarios del sueño tales como Disomnias tales como Insomnio Primario (307.42), Hipersonmia Primaria (307.44), Narcolepsia (347), Trastornos del Sueño Relacionados con la Respiración (780.59), Trastornos del Sueño por el Ritmo Circadiano (307.45) y Disomnias No Especificadas de Otro Modo (307.47); trastornos primarios del sueño tales como Parasomnias como Trastornos con Pesadillas (307.47), Trastornos de Terror al Sueño (307.46), Trastorno de Sonambulismo (307.46) y Parasomnias no Especificadas de Otro Modo (307.47); Trastornos del Sueño Relacionados con Otros Trastornos Mentales tales como Insomnio Relacionado con Otro Trastorno Mental (307.42) e Hipersonmia Relacionada con Otro Trastorno Mental (307.44); Trastorno del Sueño Debido a un Estado Médico General; y Trastorno del Sueño Inducido por Sustancias incluyendo los subtipos Tipo Insomnio, Tipo Hipersonmia, Tipo Parasomnia y Tipo Mixto:

- Trastornos de la conducta alimentaria como Anorexia Nerviosa (307.1) incluyendo los subtipos Tipo Restrictivo y Tipo Alimentación Excesiva/Ayuno; Bulimia Nerviosa (307.51) incluyendo los subtipos Tipo Ayuno y sin Ayuno; Obesidad; Trastorno de la Conducta Alimentaria Compulsiva; y Trastorno de la conducta alimentaria no Especificado de Otro Modo (307.50):

- Trastorno Autista (299.00); Trastorno de Déficit de Atención /Hiperactividad incluyendo los subtipos Tipo Combinado de Déficit de Atención /Hiperactividad (314.01), Tipo Fundamentalmente de Falta de Atención en el Trastorno de Déficit de Atención /Hiperactividad (314.00), Tipo Hiperactivo-Impulso en el Trastorno de Déficit de Atención /Hiperactividad (314.01) y Trastorno de Déficit de Atención /Hiperactividad No Especificado de Otro Modo (314.9); Trastorno Hipercinético; Trastornos de Comportamiento Perturbado tales como Trastornos de la Conducta incluyendo los subtipos Tipo con Inicio en la Niñez (321.81), Tipo con Inicio en la Adolescencia (312.82) e Inicio No Especificado (312.89), Trastorno de Negativismo Desafiante (313.81) y Trastorno del Comportamiento Perturbado No Especificado de Otro Modo; y Trastornos de Tics tales como Trastorno de Tourette (307.23):

35

- Trastornos de la Personalidad incluyendo los subtipos Trastorno de Personalidad Paranoide (301.0), Trastorno de Personalidad Esquizoide (301.20),

89 40

Trastorno de Personalidad Esquizotípica (301.22), Trastorno de Personalidad Antisocial (301.7), Trastorno de Personalidad Límite (301.83), Trastorno de Personalidad Histriónica (301.50), Trastorno de Personalidad Narcisista (301.81), Trastorno de Personalidad Evitante (301.82), Trastorno de Personalidad Dependiente (301.6), Trastorno de Personalidad Obsesivo-Compulsivo (301.4) y Trastorno de Personalidad No Especificado de Otro Modo (301.9):

Potenciación de la cognición incluyendo el tratamiento de deficiencia cognitiva en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y estados esquizoides asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer: y

Disfunciones sexuales incluyendo Trastornos de la Libido tales como Trastorno de la Libido Hipoactiva (302.71) y Trastorno de Aversión Sexual (302.79); trastornos de la excitación sexual tales como Trastorno de Excitación Sexual Femenina (302.72) y Trastorno Eréctil Masculino (302.72); trastornos orgásmicos tales como Trastorno Orgásmico Femenino (302.73), Trastorno Orgásmico Masculino (302.74) y Eyaculación Precoz (302.75); trastornos de dolor sexual tales como Dispareunia (302.76) y Vaginismo (306.51); Disfunción Sexual no Especificada de Otro Modo (302.70); parafilias tales como Exhibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Frotadorismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo de Travestidos (302.3), Voyeurismo (302.82) y Parafilia no Especificada de Otro Modo (302.9); trastornos de identidad sexual tales como Trastorno de Identidad Sexual en Niños (302.6) y Trastorno de Identidad Sexual en Adolescentes o Adultos (302.85); y Trastorno Sexual no Especificado de Otro Modo (302.9).

Todas las diversas formas y subformas de los trastornos citados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención.

"Tratamiento" incluye profilaxis, cuando ésta sea apropiada para el(los) estado(s) patológico(s) relevantes(s).

El experto en la técnica apreciará que una o más entidades químicas seleccionadas de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)benzenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención se

pueden usar de forma ventajosa en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, antagonistas de 5HT₃, agonistas de serotonina, antagonistas de NK-1, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI),
5 inhibidores no selectivos de la recaptación de una o más de serotonina, noradrenalina y norepinefrina, antagonistas de CRF-1, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos dopaminérgicos, antagonistas de H₃, antagonistas de 5HT_{1A}, antagonistas de 5HT_{1B}, antagonistas de 5HT_{1D}, agonistas parciales de 5HT₄, agonistas de D1, agonistas de M1, agentes anticonvulsionantes y/o inhibidores
10 de ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Se apreciará que los compuestos de la combinación o composición se pueden administrar de forma simultánea (bien en la misma o en diferentes formulaciones farmacéuticas), por separado o de forma secuencial.
15

Antagonistas de 5HT₃ adecuados que se pueden usar en combinación con la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas
20 de ondansetron, granisetron y metoclopramida.

Agonistas de serotonina adecuados que se pueden usar en combinación con la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente
25 aceptables incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de sumatriptan, rauwolscina, yohimbina y metoclopramida.

SSRI adecuados que se pueden usar en combinación con la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-
30 tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina y zimeldina.

SNRI adecuados que se pueden usar en combinación con la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-
35 tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables

91

incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de venlafaxina y reboxetina.

5 Antidepresivos tricíclicos adecuados que se pueden usar en combinación con la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

10 Antidepresivos dopaminérgicos adecuados que se pueden usar en combinación con la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de bupropiona y
15 amineptina.

Agentes anticonvulsivos adecuados que se pueden usar en combinación con la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
20 benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de divalproex, carbamazepina y diazepam.

Agentes Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) adecuados que se
25 pueden usar en combinación con la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de ibuprofeno, aspirina y su metabolito activo salicilato.

30 Inhibidores de COX-2 adecuados que se pueden usar en combinación con la sal maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, rofecoxib (disponible con el nombre comercial
35 VIOXX®, de Merck, patente de Estados Unidos número 5.474.995); celecoxib (disponible con el nombre comercial CELEBREX®, de Pfizer, patente de Estados Unidos número 5.466.823); valdecoxib (disponible con el nombre

92 27

- comercial BEXTRA®, de Pfizer, patente de Estados Unidos número 6.633.272); etoricoxib (disponible con el nombre comercial ARCOXIA®, de Merck, patente de Estados Unidos número 5.861.419); lumiracoxib (disponible con el nombre comercial PREXIGE®, de Novartis); paracoxib (patente de Estados Unidos número 5.932.598); COX-189 de Novartis; BMS347070 de Bristol Myers Squibb; tiracoxib (JTE522) de Japan Tobacco; ABT963 de Abbott; CS502 de Sankyo; 2-(4-etoxifenil)-3-(3-metanosulfonilfenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (GlaxoSmithKline) y 2-butoxi-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (GlaxoSmithKline).
- 10 Las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables también son adecuados para la combinación con otros antipsicóticos típicos y atípicos para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psicóticos. Ventajas particulares asociadas con las combinaciones,
- 15 usos y procedimientos de tratamiento de las sales maleato y tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen una eficacia equivalente o mejorada en dosis de administración que son menores que las usadas corrientemente para los componentes individuales. También
- 20 pueden observarse tratamientos mejorados de síntomas positivos y/o síntomas negativos y/o síntomas cognitivos del trastorno psicótico. Las combinaciones, usos y procedimientos de tratamiento de la invención también pueden proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que no responden de manera adecuada o que son resistentes al tratamiento con ciertos agentes
- 25 antipsicóticos (también conocidos como agentes neurolepticos).

- Las terapias de combinación de la invención se administran preferiblemente de forma complementaria. Administración complementaria significa la administración coextensiva o solapada de cada uno de los
- 30 componentes en la forma de composiciones o dispositivos farmacéuticos separados. Esta pauta de administración terapéutica de dos o más agentes terapéuticos se denomina por lo general por lo expertos en la técnica y en la presente memoria administración terapéutica complementaria; también se conoce como administración terapéutica múltiple. Cualquiera y todas las pautas
- 35 de tratamiento en las que un paciente recibe la administración terapéutica separada pero coextensiva o solapada de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-Clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

benzazepina o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables y al menos un agente antipsicótico está dentro del alcance de la presente invención. En una realización de la administración terapéutica complementaria como se describe en la presente memoria, se estabiliza de forma típica un paciente en una
5 administración terapéutica de uno o más componentes durante un período de tiempo y luego recibe la administración de otro componente. Las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-Clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden administrar como tratamiento terapéutico complementario a pacientes
10 que reciben la administración de al menos un agente antipsicótico, pero el alcance de la invención incluye también la administración terapéutica complementaria de al menos un agente antipsicótico a pacientes que reciben administración de la sal maleato o tosilato del compuesto de fórmula (I) o sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 Las terapias de combinación de esta invención también se pueden administrar de forma simultánea. Por administración simultánea se indica una pauta de tratamiento en la que los componentes individuales se administran juntos, ya sea en forma de una única composición farmacéutica o dispositivo que
20 comprenda o que contenga ambos componentes, o como composiciones o dispositivos separados, cada uno comprendiendo uno de los componentes, administrados de forma simultánea. Tales combinaciones de los componentes individuales separados para combinación simultánea se pueden disponer en forma de kits de envases separados.

25 Por tanto, en otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno psicótico mediante administración terapéutica complementaria de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
30 benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables a un paciente que recibe administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
35 benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para administración complementaria para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. La invención proporciona también las sales

94 29

maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables para uso para la administración terapéutica complementaria para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe administración
5 terapéutica de al menos un agente antipsicótico.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno psicótico mediante administración terapéutica complementaria de al menos un agente antipsicótico a un paciente que recibe administración
10 terapéutica de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica complementaria
15 para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe administración terapéutica de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables. La invención proporciona además al menos un agente antipsicótico para administración
20 terapéutica complementaria para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe administración terapéutica de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno psicótico para administración terapéutica simultánea de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables en combinación con al menos un agente psicótico. La invención
25 proporciona además el uso de una combinación de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables y al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención
30 proporciona además el uso de las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables en la fabricación de

un medicamento para administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona además las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

- 5 benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables para uso para administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona además el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica simultánea con las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
- 10 benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de un trastorno psicótico.

- En otros aspectos, la invención proporciona un procedimiento de
- 15 tratamiento de un trastorno psicótico por administración terapéutica simultánea de una composición farmacéutica que comprende las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables y al menos un agente estabilizador del estado de ánimo o antimaniaco, una composición farmacéutica
- 20 que comprende las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables y al menos un agente estabilizador del estado de ánimo o antimaniaco, el uso de una composición farmacéutica que comprende las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
- 25 benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables y al menos un agente estabilizador del estado de ánimo o antimaniaco en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico, y una composición farmacéutica que comprende las sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
- 30 benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables y al menos un agente estabilizador del estado de ánimo o antimaniaco para usar en el tratamiento de un trastorno psicótico.

- 35 En otro aspecto, la invención proporciona un kit de envases separados para usar en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación que comprende sales maleato o tosilato de 7-[4-(4-

clorobenciloxi)bencenosulfoni]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables y una o más formas de dosificación adicionales que comprenden un agente antipsicótico para administración terapéutica simultánea.

5

Ejemplos de fármacos antipsicóticos que son útiles en la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos: butirofenonas tales como haloperidol, pimozida y droperidol; fenotiazinas tales como clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, perfenazina, 10 flufenazina, tifulpromazina, proclorperazina y acetofenazina; tioxantenos tales como tiotixeno y clorprotixeno; tienobenzodiazepinas; dibenzodiazepinas; benzoisoxazoles; dibenzotiazepinas; imidazolidinonas; benzoisotiazolil-piperazinas; triazina tal como lamotrigina; dibenzoxazepinas tales como loxapina; dihidroindolona tales como molindona; aripiprazol; y sus derivados que tienen 15 actividad antipsicótica.

Ejemplos de nombres comerciales y suministradores de fármacos antipsicóticos seleccionados que son adecuados para usar en la presente invención son los siguientes: clozapina (disponible con el nombre comercial 20 CLOZARIL®, de Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible con el nombre comercial ZYPREXA®, de Lilly); ziprasidona (disponible con el nombre comercial GEODON®, de Pfizer); risperidona (disponible con el nombre comercial RISPERDAL®, de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible con el nombre comercial SEROQUEL®, de AstraZeneca); sertindol (disponible con el 25 nombre comercial SERLECT®); amisulprida (disponible con el nombre comercial SOLION®, de Sanofi-Synthelabo); haloperidol (disponible con el nombre comercial HALDOL®, de Ortho-McNeil); decanoato de haloperidol (disponible con el nombre comercial HALDOL decanoate®); lactado de haloperidol (disponible con los nombres comerciales HALDOL® e INTENSOL®) 30 clorpromazina (disponible con el nombre comercial THORAZINE®, de SmithKline Beecham (GSK); flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN®, de Apothecon, Copley, Schering, Teva, and American Pharmaceutical Partners, Pasadena); decanoato de flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN decanoate®); enantato de flufenazina 35 (disponible con el nombre comercial PROLIXIN®); hidrocloreuro de flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN®); tiotixeno (disponible con el nombre comercial NAVANE ; de Pfizer); hidrocloreuro de tiotixeno (disponible

97 16

con el nombre comercial NAVANE®; dihidrocloruro de trifluoperazina (10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazina, disponible con el nombre comercial STELAZINE®, de SmithKline Beckman; perfenazina (disponible con el nombre comercial TRILAFON®, de Schering); perfenazina e hidroccloruro de amitriptilina (disponible con el nombre comercial ETRAFON TRILAFON®); 5 tioridazina (disponible con el nombre comercial MELLARIL®, de Novartis, Roxane, HiTech, Teva, and Alpha); molindona (disponible con el nombre comercial MOBAN®, de Endo); hidroccloruro de molindona (disponible con el nombre comercial MOBAN®); loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE®, de Watson); hidroccloruro de loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE®); y succinato de loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE®). Además, se pueden usar, benperidol (Glanimon®), 10 perazina (Taxilan®) o melperona (Eunerpan®).

15 Otro fármacos antipsicóticos adecuados incluyen promazina (disponible con el nombre comercial SPARINE®), triflupromazina (disponible con el nombre comercial VESPRIN®), clorprotixeno (disponible con el nombre comercial TARACTAN®), droperidol (disponible con el nombre comercial INAPSINE®), acetofenazina (disponible con el nombre comercial TINDAL®), proclorperazina 20 (disponible con el nombre comercial COMPAZINE®), metotrimeprazina (disponible con el nombre comercial NOZINAN®), pipotiazina (disponible con el nombre comercial PIPOTRIL®), iloperidona, pimozida y flupentixol.

En otro aspecto de la invención, agentes antipsicóticos adecuados 25 incluyen olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

Para uso en medicina, el mesilato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3- 30 benzazepinio, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, se administra normalmente en forma de una composición farmacéutica convencional. La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento de cualquiera de los estados patológicos descritos en la presente memoria.

35 Por tanto, en otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una o más entidades químicas seleccionadas de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-

98 ~~99~~

metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una o más entidades químicas seleccionadas de tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo farmacéuticamente
10 aceptable.

- Maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables se puede administrar por cualquier procedimiento
15 conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas adaptadas de acuerdo con esto.

- Se puede formular maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
20 benzazepinio o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables en forma de líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y tabletas.

- Una formulación líquida comprende por lo general una suspensión o solución de maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables en un vehículo(s) líquido, por ejemplo, un
25 disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener también un
30 agente de suspensión, conservante, aromatizante o colorante.

- Se puede preparar una composición en forma de un comprimido usando cualquier vehículo(s) farmacéuticamente adecuado usado de forma rutinaria
35 para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa o celulosa.

99

Se puede preparar una composición en forma de una cápsula usando procedimientos de encapsulación de rutina. Por ejemplo, se pueden preparar granulados que contienen el ingrediente activo usando vehículos convencionales y luego llenarlos en una cápsula de gelatina dura; como alternativa, se puede
5 preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo(s) farmacéutico adecuado, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y luego se llena la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas comprenden una solución o
10 suspensión de maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobencloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables en un vehículo acuoso estéril o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Como alternativa, la solución
15 se puede liofilizar y luego reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal pueden formularse de forma conveniente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de
20 aerosol comprenden de forma típica una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y se presentan normalmente en cantidades individuales o multidosis en forma estéril en un envase herméticamente cerrado, que puede adoptar la forma de un cartucho o recarga para usar con un dispositivo de atomización. De
25 forma alternativa, el envase herméticamente cerrado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol dotado de una válvula dosificadora que se va a desechar una vez que se ha agotado el contenido del envase. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, ésta contendrá un propulsor
30 que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarbano. Las formas de dosificación de aerosol también pueden adoptar la forma de un atomizador con bomba.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual
35 incluyen comprimidos, tabletas y pastillas, en las que el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábica, tragacanto o gelatina y glicerina.

Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorios tal como manteca de cacao.

5

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches. La composición está adecuadamente en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

- 10 El maleato o tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables se administrará normalmente en una pauta de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de 1 mg a 250 mg, tal como de 1 mg a 250 mg, tal como de 2 mg a 100 mg, por
15 ejemplo, de 2 a 50 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0,1 a 100 mg, por ejemplo de 0,1 mg a 50 mg, por ejemplo de 1 a 25 mg de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio calculado como base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día. De forma adecuada, los compuestos se administrarán durante un
20 período de terapia continuo, por ejemplo, durante una semana o más.

No se han observado efectos toxicológicos adversos para los compuestos de la invención en dosis que se espera sean aprobadas por la administración terapéutica.

25

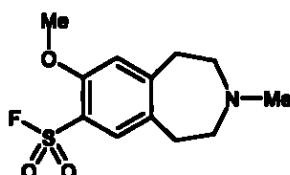
La invención se ilustra con más detalle por los siguientes ejemplos no limitantes:

- 30 **Preparación de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

Descripción 1

Fluoruro de 8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-sulfonilo (D1)

35



a) Ácido 8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-sulfónico

5 Se disolvió 7-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (véase el documento EP 285287) (23 g) en ácido trifluoroacético (125 ml) y luego se agitó en un baño de hielo mientras se añadía gota a gota ácido clorosulfónico (16,5 ml, 250 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos, luego se evaporó hasta sequedad proporcionando el ácido sulfónico del epígrafe que se usó

10 directamente en la etapa siguiente.

b) Cloruro de 8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-sulfonilo

Se disolvió el ácido sulfónico de la parte (a) en cloruro de tionilo (75 ml) y

15 se llevó la solución a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, se evaporó la solución hasta sequedad proporcionando el cloruro de sulfonilo del epígrafe que se usó en directamente en la etapa siguiente.

c) Fluoruro de 8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-sulfonilo

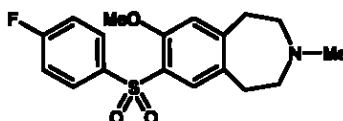
Se disolvió el cloruro de sulfonilo de la parte (b) en acetonitrilo (500 ml) y se añadió fluoruro potásico (37 g, 625 mmol) y 18-corona-6 (1 cristal). La mezcla se agitó durante 18 horas, luego se inactivó con solución acuosa fría de bicarbonato sódico hasta que el pH fue igual a 8. La mezcla se extrajo dos veces

25 con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato y luego con salmuera, se secó y se evaporó proporcionando el fluoruro de sulfonilo (D1) (25 g).

Descripción 2a

7-(4-Fluorobencenosulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D2)

30



Se disolvió fluoruro de 8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-sulfonilo (25 g) en tetrahidrofurano seco (250 ml) y se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en tetrahidrofurano (2,5 equivalentes) durante 15 minutos con enfriamiento en baño de hielo, una exotermia solo aparente durante la primera parte de la adición. La mezcla resultante se agitó durante la noche sin enfriar, luego se añadió esta solución durante 10 minutos a una solución de tartrato sódico potásico tetrahidratado (250 g) en agua (450 ml) con agitación. Se añadió éter dietílico (400 ml) y la fase orgánica se separó, se secó, se evaporó y cristalizó el producto del epígrafe (D2) (17 g).

10

Descripción 2b

7-(4-Fluorobencenosulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D2)

(i) Trifluoroacetato de 7-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio

15 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de 7-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (5 g) en acetato de isopropilo (20 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se añadió n-heptano (20 ml) a 25°C, se añadió a la mezcla iniciador de cristalización y se agitó a 20 - 25°C para cristalizar el producto. El sólido resultante se filtró, se lavó con n-heptano (10 ml) 20 y se secó a vacío a 40 - 45°C dando el producto del epígrafe como un sólido blanquecino (6,4 g). P.f. 91 - 92°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2,84 (3H, s, NCH_3), 2,90 - 3,57 (8H, m ancho, CH_2CH_2), 3,73 (3H, s, OCH_3), 6,76 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,83 (1H, s, ArH), 7,13 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 10,26 (1H, s ancho); MS (ES+) m/z 192 (MH^+).

25

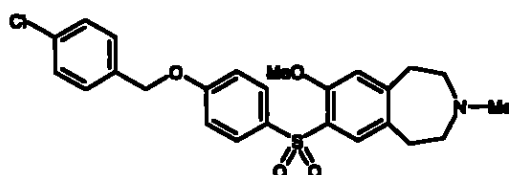
(ii) 7-(4-Fluorobencenosulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D2)

Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (2,2 ml, 25 mmol) a una mezcla de trifluoroacetato de 7-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio (5 g, 16,4 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (4,8 g, 25 mmol) y cloruro de indio (III) (0,36 g, 1,6 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 horas y luego se enfrió y diluyó con diclorometano (25 ml) seguido por agua (15 ml) aunque manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Cuando 35 se completó la adición, se ajustó el pH a 2 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso al 40% p/v (15 ml) y se separaron las fases. Se añadió agua (10 ml), seguido por hidróxido sódico acuoso al 10% p/v para ajustar el pH a 10. Se

separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de isopropilo (35 ml) y se concentró a presión reducida hasta un volumen residual de 15 ml y se agitó a temperatura ambiente para cristalizar el producto. La suspensión resultante se agitó en un baño de hielo durante 1 hora, luego se filtró y la torta se lavó con heptano:acetato de isopropilo 2:1 (10 ml), seguido por secado de la torta a 40°C a vacío dando el producto del epígrafe (D2) en forma de sólido blanco (4,06 g). P.f. 129 - 130°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2,23 (3H, s, NCH₃), 2,44 (4H, m, CH₂CH₂), 2,87 (4H, m, CH₂CH₂), 3,70 (3H, s, OCH₃), 6,97 (1H, s, ArH), 7,40 (2H, dd, $J = 9,0, 9,0$ Hz, ArH), 7,70 (1H, s, ArH), 7,94 (2H, dd, $J = 9,0, 5,2$ Hz, ArH); MS (ES+) m/z 350 (100%, MH⁺).

Descripción 3

Preparación de 7-[4-(4-clorobencilloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D3)



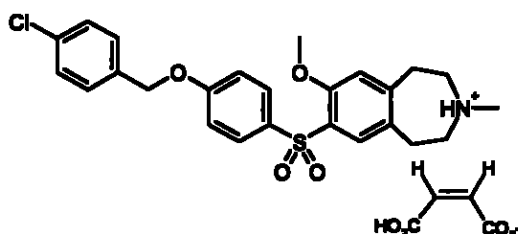
Se añadió gota a gota una solución de alcohol 4-clorobencillico (4,9 g, 34,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a una solución de *tert*-butoxido potásico (4,9 g, 43,2 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla resultante se agitó en nitrógeno durante 10 minutos y luego se añadió gota a gota una solución de 7-(4-fluorobencenosulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D2) (10 g, 28,6 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 25°C y la mezcla se agitó durante 1,75 horas. Se añadió cloruro amónico acuoso al 10% p/v (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se separaron las fases, se añadió agua (70 ml) a la fase orgánica y la mezcla se agitó a 15 - 25°C durante 1,5 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó la torta con agua (20 ml) y se secó a 50°C a vacío, proporcionando el producto del epígrafe (D3) como un sólido blanco (10,99 g). P.f. 120 - 122°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2,25 (3H, s, NCH₃), 2,46 (4H, m, CH₂CH₂), 2,88 (4H, m, CH₂CH₂), 3,70 (3H, s, OCH₃), 5,19 (2H, s, ArCH₂), 6,95 (1H, s, ArH), 7,16 (2H, d, $J = 7,0$ Hz, ArH), 7,46 (4H, m, ArH), 7,68 (1H, s, ArH), 7,81 (2H, d, $J = 7,0$ Hz, ArH); MS (ES+) m/z 474 (MH⁺), 472 (MH⁺,

104 108

100%) 192.

Ejemplo 1

Preparación de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio (E1)



Se añadió una solución de ácido maleico (27,1 g, 233,4 mmol) en etanol (100 ml) a una solución a ebullición de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D3) (100,1 g, 212,0 mmol) en etanol (1,05 l) y la solución resultante se dejó agitando durante 10 minutos y se devolvió a reflujo. La solución se enfrió hasta 75°C, se inició la cristalización con sal maleato (100,8 mg) y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró; se lavó la torta con etanol (300 ml) y se secó a vacío a 60°C proporcionando el producto del epígrafe (E1) como un sólido blanco (122,4 g). P.f. 170 - 172°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2,81 (3H, s, NCH_3), 3,10 (4H, s ancho, CH_2CH_2), 3,34 (4H, s ancho, CH_2CH_2), 3,72 (3H, s, OCH_3), 5,18 (2H, s, $ArCH_2$), 6,02 (2H, s, $-CH=CH-$), 7,07 (1H, s, ArH), 7,17 (2H, d, $J = 7$, ArH), 7,46 (4H, m, ArH), 7,80 (2H, d, $J = 7$, ArH), 7,82 (1H, s, ArH), 9,0 - 10,0 (1H, s ancho); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%) 192.

Tabla 1: Ángulos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) y espaciamentos d para maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio. Se muestran los picos con intensidades relativas mayores que 5%.

Pos. [°2 θ]	espaciamiento d [Å]
5,9	15,0
9,6	9,2
10,0	8,8

108 46

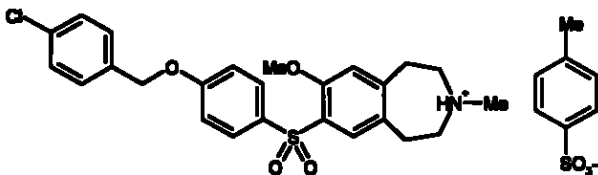
Pos. [°2θ]	espaciamento d [Å]
10,2	8,6
11,3	7,8
11,5	7,7
14,8	6,0
15,5	5,0
16,2	5,5
16,9	5,2
17,2	5,1
18,2	4,9
18,8	4,7
19,5	4,5
19,7	4,5
20,0	4,4
20,5	4,3
21,3	4,2
21,8	4,1
22,0	4,0
23,3	3,8
24,0	3,7
24,6	3,6
24,8	3,6
25,0	3,6
25,5	3,5
25,9	3,4
26,1	3,4
26,9	3,3
27,1	3,3
27,4	3,3
27,9	3,2
28,1	3,2
28,6	3,1
28,8	3,1
29,7	3,0
30,4	2,9

106

Pos. [°2θ]	espaciamento d [Å]
33,7	2,7
35,7	2,5

Los datos obtenidos para el maleato se muestran en las figuras 1 – 3 y en la Tabla 1.

5 **Ejemplo 2**
Preparación de p-toluenosulfonato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinilo (E2)



10 Se añadió gota a gota una solución de ácido *para*-toluenosulfónico (105 mg, 0,55 mmol) en acetona (1 ml) a una solución de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D3) (255 mg, 0,54 mmol) en acetona (1,5 ml) a 50°C. La solución resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó
15 durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con acetona (2,5 ml) y se secó a vacío a 45°C proporcionando el compuesto del epígrafe (E2) como un sólido blanco (329 mg). P.f. 190 - 192°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2,35 (3H, s, ArCH₃), 2,90 (3H, s, NCH₃), 3,09-3,19 (6H, m ancho, CH₂CH₂), 3,65 (2H, s ancho, CH₂CH₂), 3,79 (3H, s, OCH₃), 5,26 (2H, s, ArCH₂),
20 7,14-7,18 (3H, m, ArH), 7,22-7,25 (2H, m, ArH), 7,50-7,55 (6H, m, ArH), 7,86-7,89 (3H, m, ArH), 9,73 (1H, s ancho). MS (ES+) *m/z* 474 (MH⁺), 472 (MH⁺, 100%), 225, 192.

25 **Tabla 2: Ángulos de XRPD y espaciamentos d para tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio.**

Se muestran los picos con intensidades relativas mayores que 5%.

Pos. [° 2θ]	espaciamento d [Å]
5,7	15,5

107 408

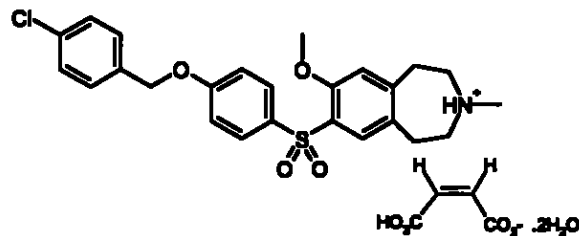
Pos. [° 2θ]	espaciamiento d [Å]
6,4	13,8
9,6	9,2
11,5	7,7
12,1	7,3
13,8	6,4
14,1	6,3
14,5	6,1
15,8	5,6
16,5	5,4
17,2	5,2
18,7	4,7
19,5	4,5
19,9	4,5
20,4	4,4
21,0	4,2
21,3	4,2
21,8	4,1
22,2	4,0
22,8	3,9
23,4	3,8
23,8	3,7
24,5	3,6
25,1	3,6
26,0	3,4
27,3	3,3
28,3	3,2
29,1	3,1
30,5	2,9
33,4	2,7
34,4	2,6

Los datos obtenidos para el tosilato se muestran en las figuras 4 – 6 y en la Tabla 2.

5 Ejemplo 3

108 109

Preparación de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, dihidrato (E3)



Se agitó maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio (E1) (20,7 g) en una mezcla de etanol (15 ml) y agua (135 ml) y se calentó hasta 70°C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró; se lavó la torta del filtro con agua:etanol 9:1 (100 ml) y se secó a vacío a 50°C proporcionando el producto del epígrafe (E3) como un sólido blanco (21,5 g). P.f. 90 - 98°C; Contenido de agua por determinación de Karl Fisher 5,9%; δ_H (400 MHz, DMSO) 2,83 (3H, s, NCH₃), 3,12 (4H, s ancho, CH₂CH₂), 3,33 (4H, s ancho, CH₂CH₂), 3,74 (3H, s, OCH₃), 5,21 (2H, s, ArCH₂), 6,04 (2H, s, -CH=CH-), 7,09 (1H, s, ArH), 7,19 (2H, d, J = 7, ArH), 7,47 (4H, m, ArH), 7,82 (2H, d, J = 7, ArH), 7,84 (1H, s, ArH), 9,0 – 10,0 (1H, s ancho); MS (ES+) *m/z* 474 (MH⁺), 472 (MH⁺, 100%), 192.

Tabla 3: Ángulos de XRPD y espaciamentos d para maleato de 7-[4-(4-Clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, dihidrato

Se muestran los picos con intensidades relativas mayores que 5%.

Pos. [° 2 θ]	espaciamiento d [Å]
6,8	13,0
9,7	9,1
9,8	9,0
10,1	8,7
12,3	7,2
13,6	6,5
13,8	6,4
15,5	5,7
15,7	5,6
16,5	5,4
18,3	4,8

109 + 10

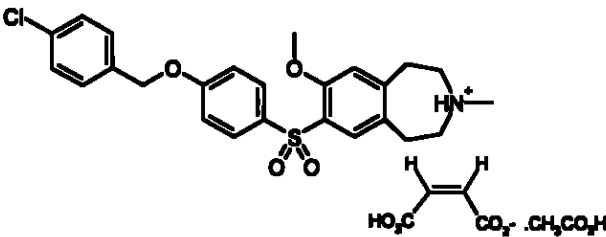
Pos. [° 2θ]	espaciamento d [Å]
19,4	4,6
19,6	4,5
19,8	4,5
20,3	4,4
20,4	4,4
20,6	4,3
20,9	4,3
21,1	4,2
21,8	4,1
22,7	3,9
23,0	3,9
24,4	3,6
24,8	3,6
25,4	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3
27,3	3,3
27,6	3,2
27,7	3,2
27,8	3,2
28,3	3,2
28,8	3,1
28,8	3,1
29,6	3,0
29,9	3,0
30,0	3,0
30,6	2,9
30,7	2,9
31,3	2,9
31,7	2,8
31,8	2,8
32,8	2,7
33,2	2,7
33,6	2,7
34,1	2,6

110

Pos. [° 2θ]	espaciamento d [Å]
35,1	2,6
37,0	2,4
37,8	2,4
39,6	2,3

Los datos obtenidos para el maleato dihidrato se muestran en las Figuras 7 – 9 y en la Tabla 3.

5 **Ejemplo 4**
Preparación de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-
metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, solvato de ácido
acético (E4)



10

Se agitó maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-
metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio (E1) (12 g) en ácido acético (10 ml)
durante 72 horas. El producto resultante se filtró con succión durante 30 minutos
y se dejó reposar la torta del filtro a temperatura y presión ambiente durante 18
15 horas proporcionando el producto del epígrafe (E4) como un sólido blanco (13,2
g). P.f. 96 - 98°C; δ_H (400MHz, DMSO) 1,92 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 2,83 (3H, s,
 NCH_3), 3,12 (4H, s ancho, CH_2CH_2), 3,32 (4H, s ancho, CH_2CH_2), 3,73 (3H, s,
 OCH_3), 5,20 (2H, s, ArCH_2), 6,03 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7,09 (1H, s, ArH), 7,18 (2H,
d, $J = 8$, ArH), 7,47 (4H, m, ArH), 7,82 (3H, m, ArH); MS (ES+) m/z 474 (MH^+),
20 472 (MH^+ , 100%), 192.

Tabla 4: Ángulos de XRPD y espaciamentos d para maleato de 7-[4-(4-
clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepinio, solvato de ácido acético

Pos. [° 2θ]	espaciamento d [Å]
6,3	14,1
9,5	13,7

111
+2

Pos. [° 20]	espaciamento d [Å]
10,2	8,7
11,8	7,5
12,6	7,0
13,9	6,4
14,3	6,2
15,0	5,9
15,7	5,6
16,3	5,4
16,8	5,3
17,2	5,1
18,7	4,7
18,9	4,7
19,1	4,7
19,2	4,6
19,5	4,5
19,7	4,5
20,6	4,3
21,5	4,1
22,5	3,9
22,8	3,9
23,0	3,9
23,4	3,8
23,8	3,7
24,3	3,7
24,9	3,6
25,1	3,5
25,4	3,5
26,2	3,4
26,5	3,4
26,9	3,3
27,2	3,3
27,5	3,2
27,9	3,2
28,4	3,1
28,9	3,1

11/2

1/2

Pos. [° 2θ]	espaciamento d [Å]
29,7	3,0
30,0	3,0
31,0	2,9
31,7	2,8
32,7	2,7
33,5	2,7
34,0	2,6
35,2	2,6
35,7	2,5
37,2	2,4
37,9	2,4
38,5	2,3
39,1	2,3

Los datos obtenidos para el maleato, solvato de ácido acético se muestran en las figuras 10 – 12 y en la Tabla 4.

5 *Difracción de rayos X de polvo*

El análisis de Difracción de Rayos X de polvo (XRPD) se llevó a cabo en un difractómetro de polvo Phillips X'pert Pro, usando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron; radiación: Cu K α , tensión del generador: 40 kV, intensidad del generador: 45mA, ángulo de partida: °2θ 2,0, ángulo final: °2θ 40,0, tamaño del salto: °2θ 0,0167, tiempo por etapa: 31,75 segundos. Las muestras de maleato y tosionato se prepararon usando una técnica de relleno. Las muestras de maleato, dihidrato y solvato de ácido acético se prepararon usando la técnica de la oblea de silicio.

15 *Espectroscopia Raman*

Los espectros Raman se registraron en un tubo de RMN usando un espectrómetro Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con excitación desde un láser de Nd:VO₄ (1064 nm) con una potencia de salida de 400mW. Se aplicaron un umbral absoluto de 0,5 y una sensibilidad del 65% con el objeto de seleccionar los picos.

Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)

Los termogramas de DSC para el maleato y tosionato se registraron usando

un aparato Perkin Elmer Diamond DSC. Los termogramas de DSC para el maleato, dihidrato y solvato de ácido acético se registraron usando un aparato Thermal Analysis DSC Q1000. La muestra se calentó a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ en una bandeja abierta.

5

Todas las publicaciones, incluyendo, aunque sin quedar limitadas a las mismas, patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente memoria como referencia como si se indicara de forma específica e individual que cada una de las publicaciones se incorpora

10

como referencia en la presente memoria tal y como se describe íntegramente.

1/4

REIVINDICACIONES

1. Una o más entidades químicas seleccionadas de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
5
2. Una o más entidades químicas seleccionadas de tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
10
3. Una entidad química según la reivindicación 1, en la que la relación de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina a ácido maleico (en moles) es 1:1.
15
4. Una entidad química según la reivindicación 2, en la que la relación de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina a ácido p-toluenosulfónico (en moles) es 1:1.
- 20 5. Una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en forma cristalina.
6. Una composición farmacéutica que comprende una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
25
7. Una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia.
- 30 8. Una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico.
9. Uso de una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico.
35

10. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno psíquico en mamíferos, incluyendo seres humanos, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

~~115~~
115

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevas sales de 7-[4-(4-clorobenciloxi)benzenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
5 benzazepina y uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, a formulaciones farmacéuticas, a procedimientos para su preparación y a su uso en medicina.

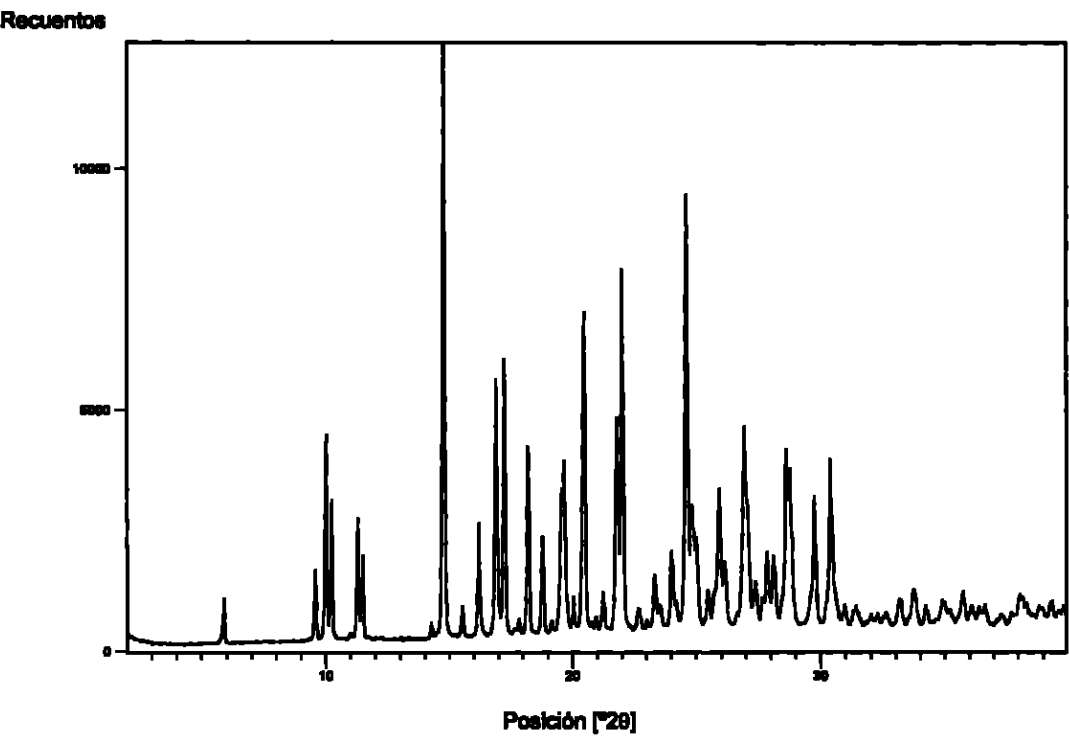
Las entidades químicas son útiles en terapia, en particular como agentes
10 antipsicóticos.

117

116

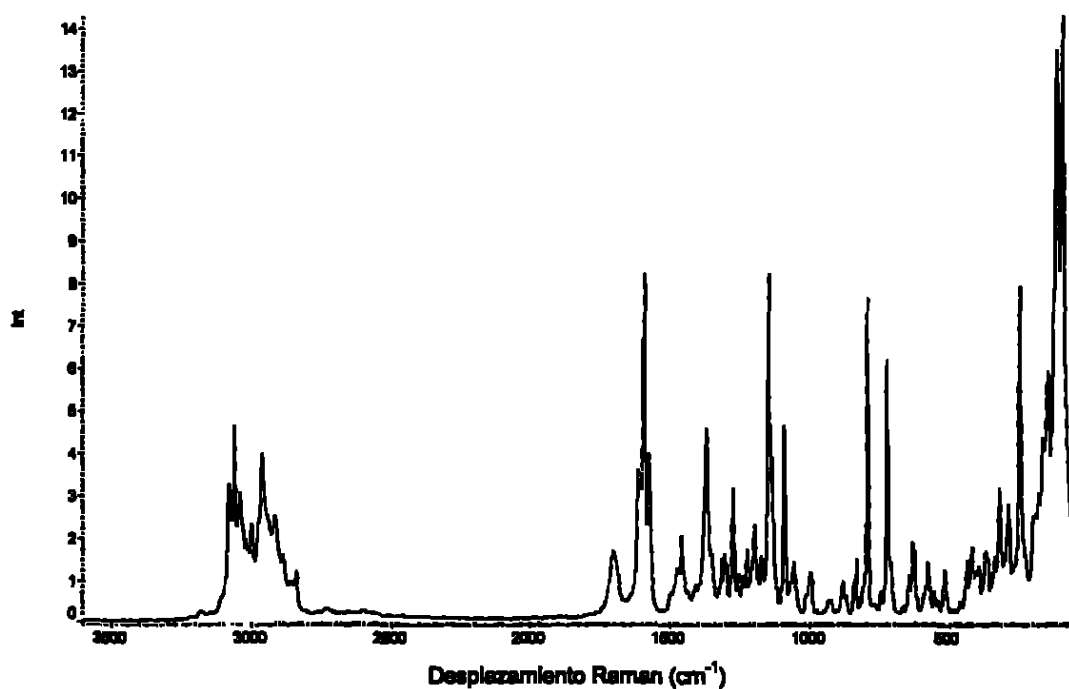
1/7
x45

Figura 1: Difracción de rayos X de polvo (XRPD) para maleato de 7-{4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil}-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio. Los ángulos de XRPD y los espaciamentos d se muestran en la 5 Tabla 1.



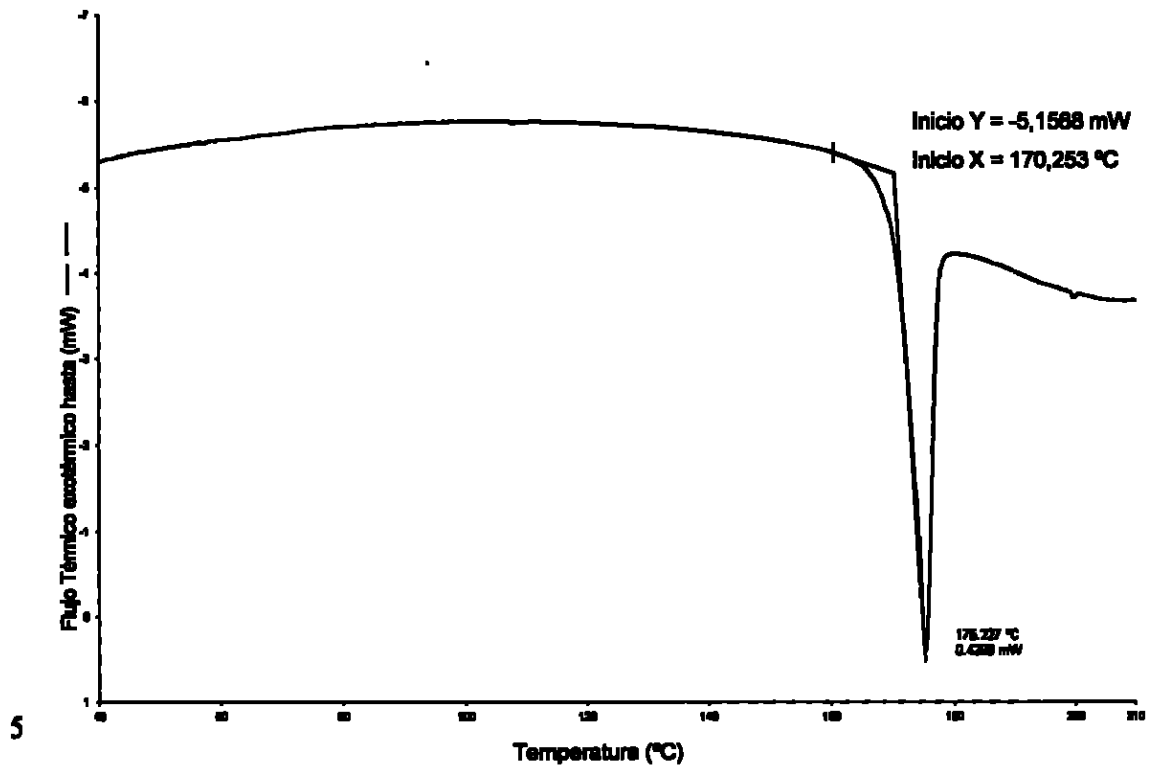
118

Figura 2: Espectro Raman de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio



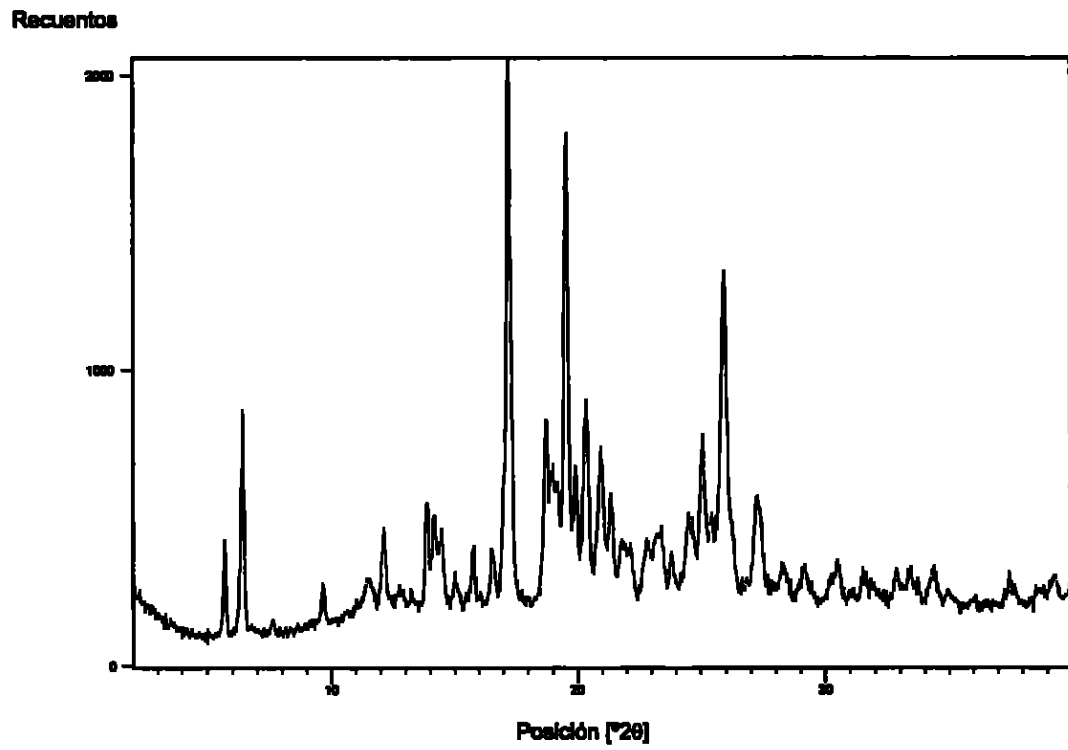
- 5 Se observaron bandas a: 3082, 3062, 3042, 3002, 2963, 2918, 2843, 1702, 1611, 1590, 1574, 1459, 1369, 1316, 1305, 1276, 1256, 1239, 1226, 1199, 1176, 1148, 1136, 1093, 1060, 1000, 924, 883, 836, 795, 750, 727, 648, 636, 628, 582, 555, 520, 441, 421, 396, 372, 341, 322, 289, 247, 178, 162, 144, 113, 93 cm^{-1} .

Figura 3: Termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) de maleato de 7-[4-(4-cloro-benciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio



72
120

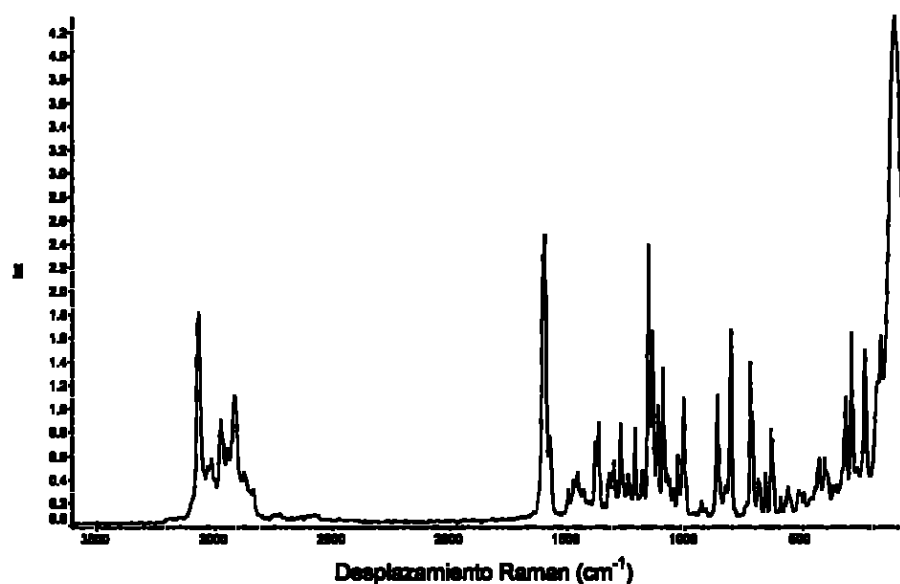
Figura 4: XRPD para tosilato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio. Los ángulos de XRPD y los espaciamentos d se muestran en la Tabla 2.



XZ

121

Figura 5: Espectro Raman de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepinio.



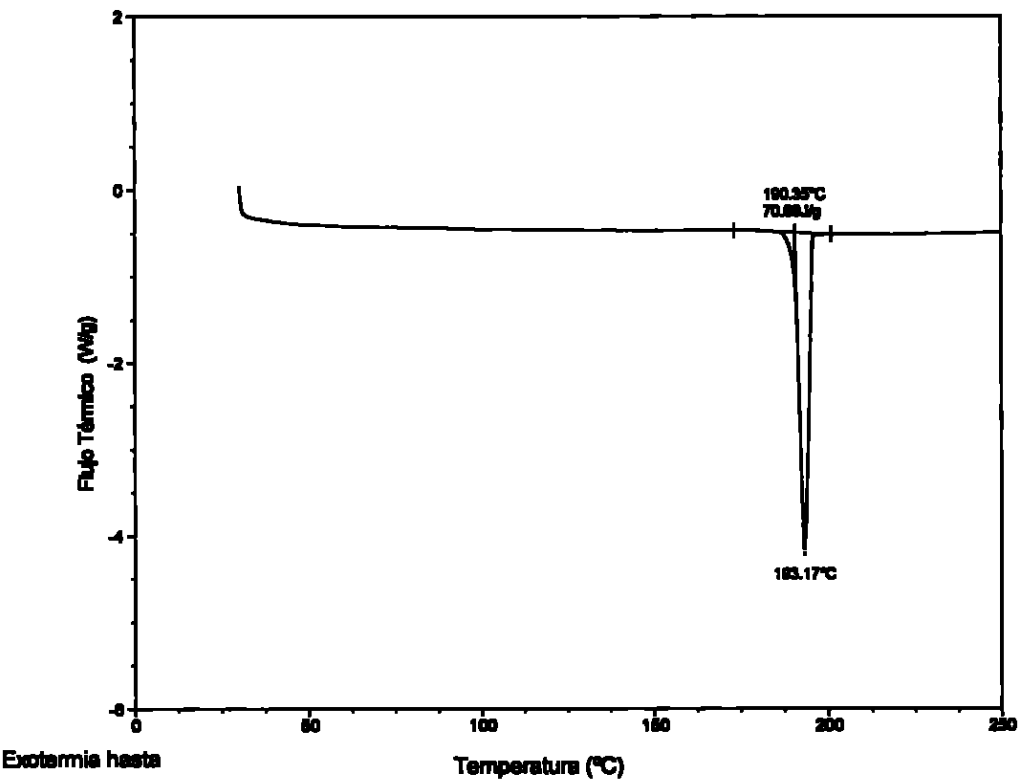
5

Se observaron bandas a: 3068, 3012, 2975, 2947, 2915, 2877, 1600, 1592, 1575, 1495, 1457, 1379, 1365, 1319, 1301, 1272, 1240, 1210, 1178, 1151, 1135, 1113, 1090, 1049, 1027, 1003, 927, 859, 801, 721, 689, 659, 637, 627, 593, 564, 518, 495, 430, 408, 320, 293, 236, 168, 109 cm^{-1} .

122

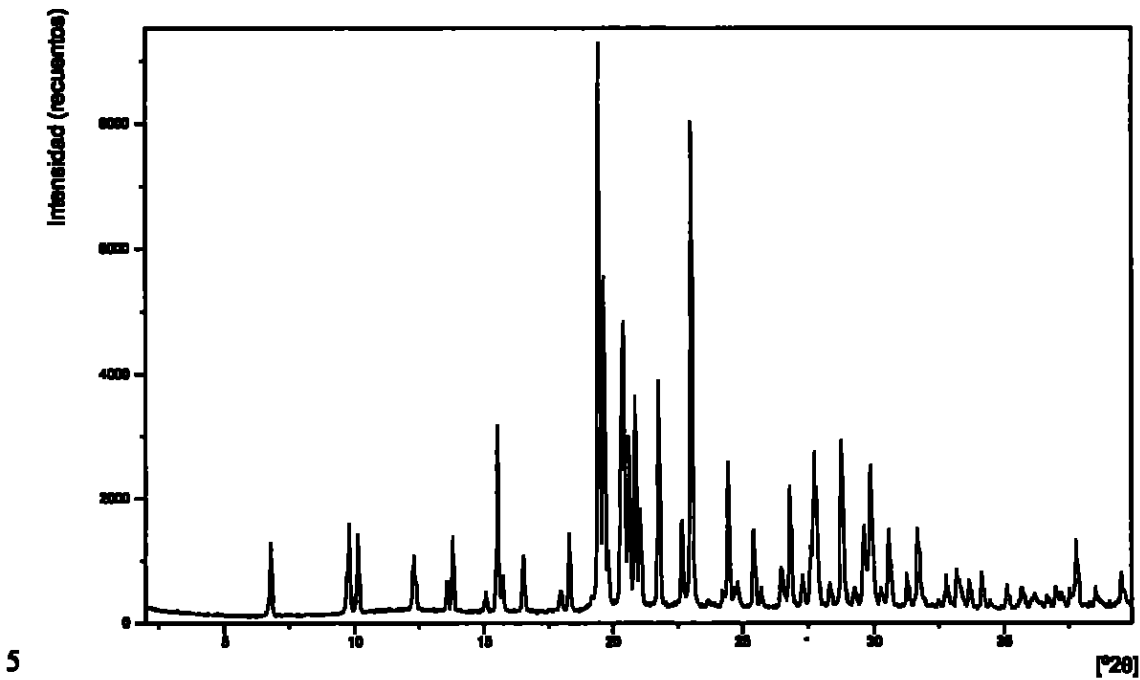
122

Figura 6: Termograma de DSC de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepinio



123

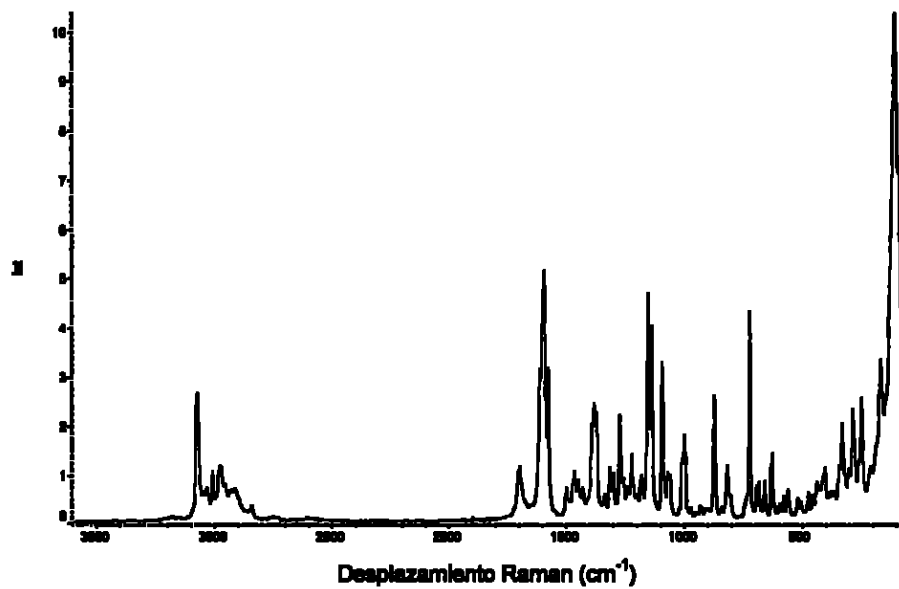
Figura 7: XRPD para maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, dihidrato. Los ángulos XRPD y los espaciamentos d se muestran en la Tabla 3.



27

12A

Figura 8: Espectro Raman de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, dihidrato



5

Se observaron bandas a: 3070, 3030, 3007, 2977, 2912, 1697, 1609, 1600, 1591, 1575, 1498, 1464, 1449, 1428, 1380, 1370, 1334, 1314, 1298, 1271, 1238, 1221, 1178, 1152, 1136, 1092, 1068, 996, 871, 817, 723, 693, 684, 659, 629, 580, 561, 519, 475, 456, 438, 404, 332, 300, 284, 246, 164, 105, 87 cm⁻¹.

10

126

125

Figura 9: Termograma de DSC de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, dihidrato

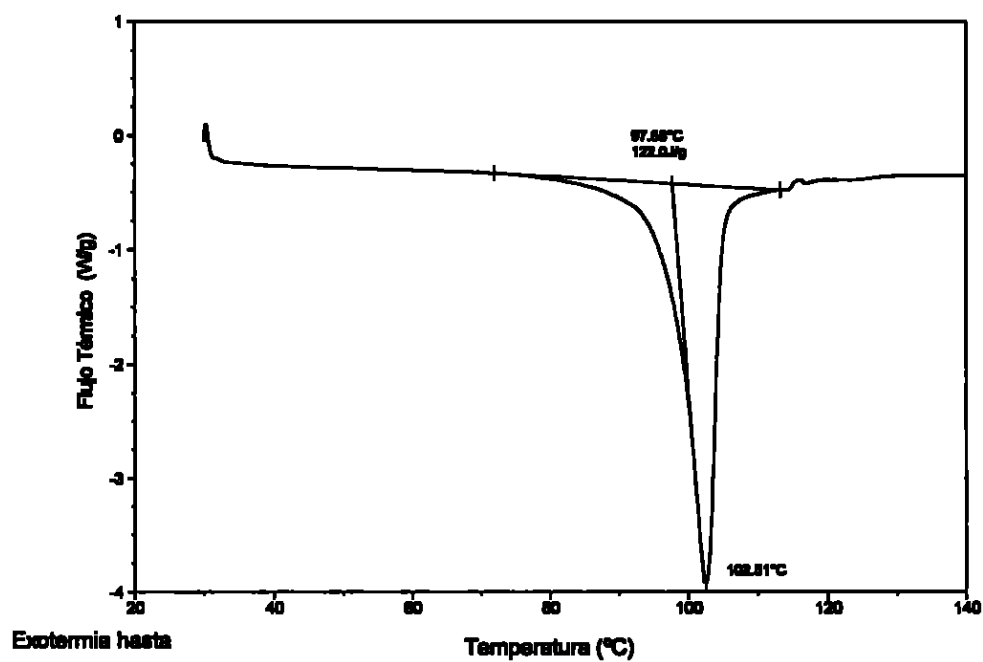
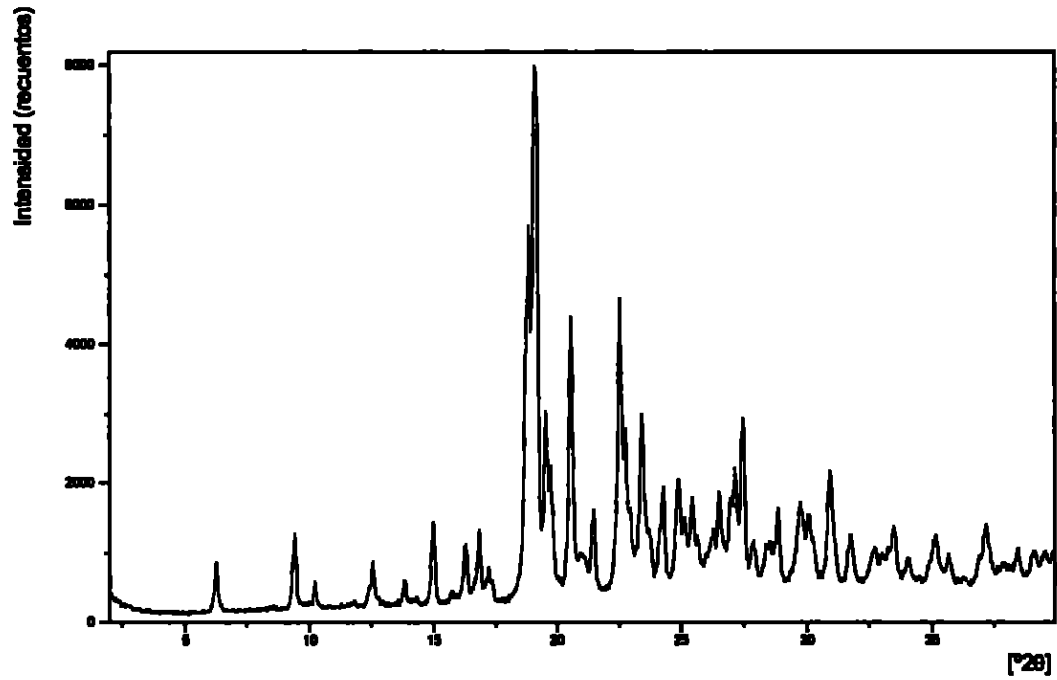


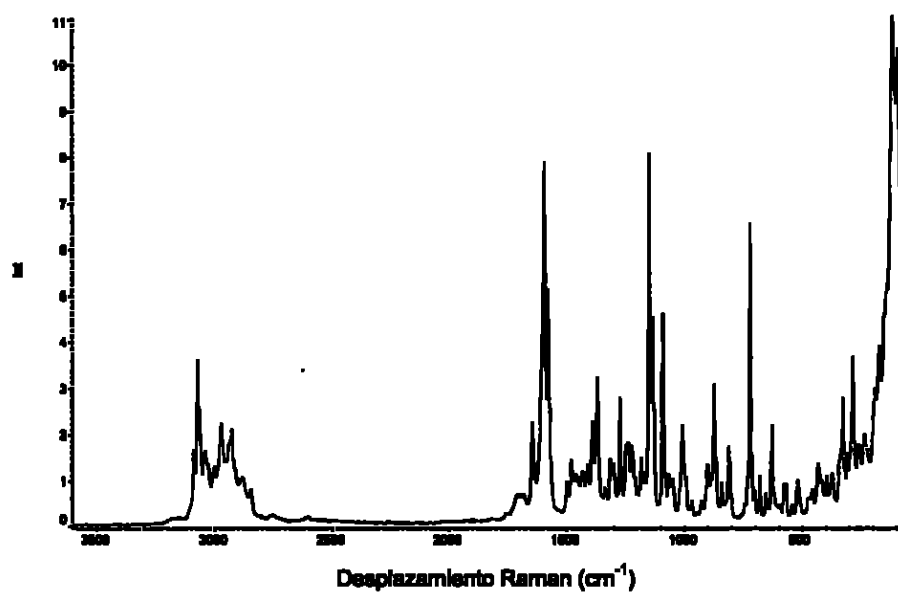
Figura 10: XRPD para maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepino, solvato de ácido acético. Los ángulos XRPD y los espaciamentos d se muestran en la Tabla 4.



28

127

Figura 11: Espectro Raman de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, solvato de ácido acético

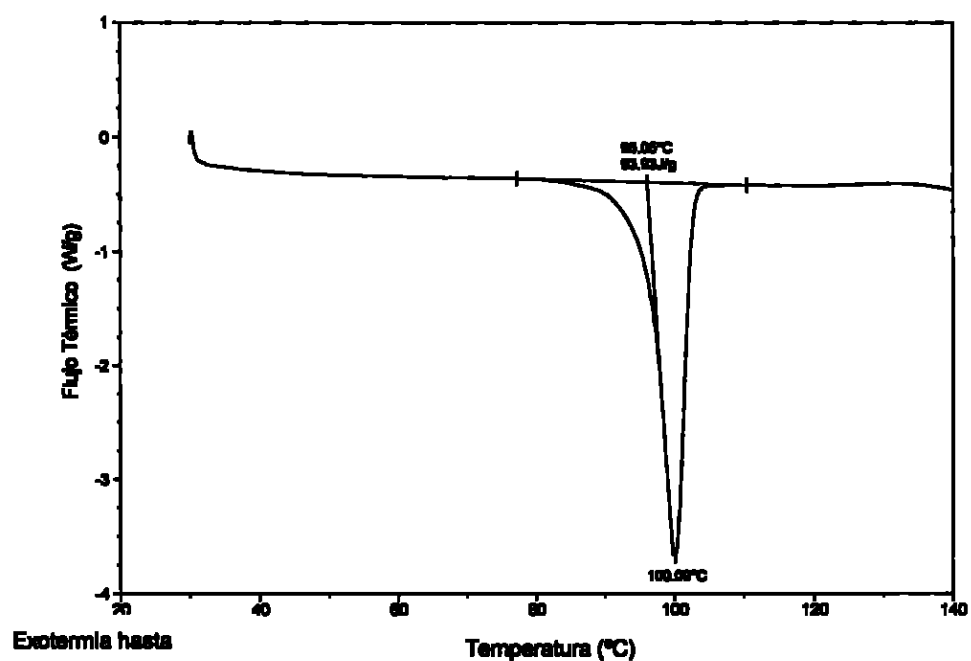


5

Se observaron bandas a: 3088, 3070, 3040, 3000, 2972, 2927, 2849, 1683, 1643, 1591, 1576, 1496, 1477, 1431, 1409, 1389, 1368, 1335, 1313, 1298, 1272, 1238, 1220, 1182, 1170, 1147, 1132, 1090, 1067, 1009, 968, 902, 873, 842, 811, 723, 704, 682, 655, 629, 578, 569, 521, 459, 434, 398, 374, 328, 308, 284, 260, 234, 189, 170, 114, 92 cm⁻¹.

10

Figura 12: Termograma de DSC de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencenosulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, solvato de ácido acético



PCT,

130
129

To:

see form PCT/ISA/220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/013416

International filing date (day/month/year)
25.11.2004

Priority date (day/month/year)
28.11.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D223/16, A61K31/55, A61P25/18, A61P25/24

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 86.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399-4485

Authorized Officer

Stb-Malaun, E

Telephone No. +49 89 2399-8057



130

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

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

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

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

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 10

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 10(industrial Applicability) 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*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for 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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and / or

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

see form 210

133

III NON-ESTABLISHMENT

Claim 10 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: WO 03/062205 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; AHMED, MAHMOOD; BROMIDGE, STEVEN, MARK; FORB) 31 July 2003 (2003-07-31)

D2: WO 03/068752 A (GLAXO GROUP LIMITED; BROMIDGE, STEVEN, MARK; COOPER, DAVID, GWYN; FORB) 21 August 2003 (2003-08-21)

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The subject-matter of the Claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). It differs from the compounds of D1 in the presence of the chlor-benzyloxy-substituent. The compounds of D2 are sulfonamides in contrast to the present sulfones.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the Claims does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons.

D1 and D2 disclose benzazepines which are useful as antipsychotics.

The closest state of the art for the present application is represented by D1.

The problem of the present application may be seen in the provision of further benzazepines which are useful as antipsychotics.

As already stated under item novelty, D1 discloses structurally similar compounds which do not fall under the present application because of the lack of the methyloxy linker, only (see example 42 of D1). D2 teaches the introduction of a further linker Z (see claims). In addition to that D2 discloses also an example (see example 7) having the same substitution pattern with respect to the remaining molecule. In view of the teaching of D1 and D2 it can be assumed that the presently claimed compounds exhibit the alleged activity. Accordingly the presently claimed solution appears to be obvious.

Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of new benzazepine-derivatives having unexpected properties over those of the closest prior art compounds (D1). In the absence of comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not. In the description it is referred to superior qualities such as lower hygroscopicity. However no comparative studies have been carried out which proof said qualities.

Accordingly inventive step cannot be acknowledged.

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present Claims 9,10 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

VI CERTAIN DOCUMENTS CITED

D3: WO 03/099786 A (GLAXO GROUP LIMITED; GRIBBLE, ANDREW,

DERRICK; FORBES, IAN, THOMSON; L) 4 December 2003 (2003-12-04)

D3 might become relevant in the regional phase.

157



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red: 06-047825-00000-0000
Fee: 2006-05-19 10:48:24 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEMII
Bra: 375 FASENACIONALJ
Act 411 PRESENTACION Folios: 136

136

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Descripción de la invención.	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes. NO	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

Mayo 19 de 2006.

138
137

**REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

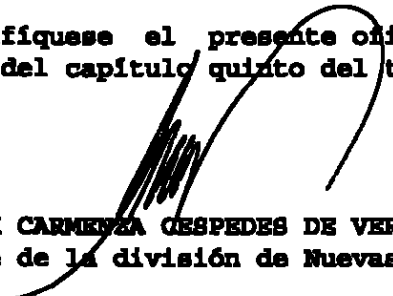
REFERENCIA	Radicación No.	6 47825
	Solicitud internacional	EP2004/013416
	Fecha inicio fase nacional	21/06/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8799

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 enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 1-8-2006
adpa11