

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-123800-00000-0000

Fecha: 2007-11-14 12:49 Dep. 2026 NUECREACIONES
No. 07-123800-00000-0000 Lva. 378 FASENACIONAL
Ley 1712 DE 2004 PRESENTACION Folios: 104**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE****PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****P2007/000188****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 0NNNacionalidad o Domicilio: BRITANICALugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O 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 79.782.747Bta
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA**PCT (86)**

5

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/004954 Fecha 22 Mayo 2006Publicación Internacional No. WO 2006/125622 Fecha 30 Noviembre 2006

6

Título (54) FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE MALEATO DE
BENZAZEPINIO

7

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

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Mayo 24, 2005

(31) Número de Solicitud

0510599.4

9

Comprobante de pago No. 07-92.219Fecha Noviembre 14, 2007

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. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-018.321

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 del PCT

☐

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.

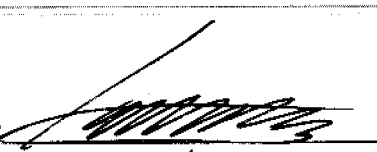
☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/004954

25
3

CELINE BRET,

Old Powder Mills,
Near Leigh, Tonbridge Kent TN11 9AN
Gran Bretaña
Nacionalidad: Francesa

SARAH JANE BURGESS,

Old Powder Mills,
Near Leigh, Tonbridge Kent TN11 9AN
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

SIMON JOHN HOLLAS,

St. George's Avenue,
Weybridge, Surrey KT13 0DE
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

IAN JAMES KING,

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 92,219
FECHA : NOVIEMBRE 14 DE 2007

RECIBO OFICIAL DE CAJA
Nº 07-92.219
FECHA 14/11/2007
CÓDIGO 0000
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SECTOR DE INNOVACION TECNOLÓGICA
SECTOR DE INNOVACION TECNOLÓGICA

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67993470	13/11/2007	6,575,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS 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.

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de Octubre de 2003

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

CERTIFICO:

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 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. 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: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

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,

Glaxo Group Limited
domiciliado en

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

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

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

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/EP2006/004954

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **Celine BRET, Sarah Jane BURGESS, Simon John HOLLAS** and **Ian James KING** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited dated **22 AUG 2006**

This declaration is made for the purposes of all designations except the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Box No. VIII(iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(iii) and 51bis.1(a)(iii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to international application No. PCT/EP2006/004954

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to claim priority of earlier application No. 0510599.4 filed in the United Kingdom by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **Celine BRET, Sarah Jane BURGESS, Simon John HOLLAS and Ian James KING** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited dated **22 AUG 2006**

This declaration is made for the purposes of all designations, except the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (iii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Box No. VIII(iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America). The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This application is directed to international application No. PCT/EP2006/004954 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Application," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications:

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. §1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part.

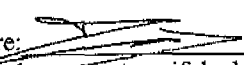
I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: Celine BRET

Residence: Tonbridge, Kent, GB
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: French

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

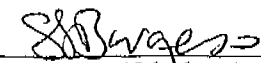
Date: 15 AUG 2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: Sarah Jane BURGESS

Residence: Tonbridge, Kent, GB
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: British

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 15 AUG 2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)".

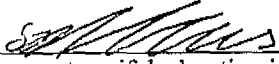
Continuation of Box No. VIII(i) to (v) Declaration

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII(i) to (v) to furnish all the informatino, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII " (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Name: Simon John HOLLAS

Residence: Weybridge, Surrey, GB
(city and either US state, if applicable, or country)Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: British

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)Date: 15 AUGUST 2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: Ian James KING

Residence: Tonbridge, Kent, GB
(city and either US state, if applicable, or country)Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: British

Inventor's Signature: _____
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)Date: _____
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Continuation of Box No. VIII(i) to (v) Declaration

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII(I) to (v) to furnish all the informatino, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII " (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Name: Simon John HOLLAS

Residence: Weybridge, Surrey, GB
(city and either US state, if applicable, or country)Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: British

Inventor's Signature: _____
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)Date: _____
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: Ian James KING

Residence: Tonbridge, Kent, GB
(city and either US state, if applicable, or country)Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: British

Inventor's Signature: _____
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)Date: 15 AUG 2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 November 2006 (30.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/125622 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 223/16 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/004954

(22) International Filing Date: 22 May 2006 (22.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0510599.4 24 May 2005 (24.05.2005) GB

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BRET, Celine** [FR/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge Kent TN11 9AN (GB). **BURGESS, Sarah Jane** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge Kent TN11 9AN (GB). **HOLLAS, Simon John** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge Kent TN11 9AN (GB). **KING, Ian James** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge Kent TN11 9AN (GB).

(74) Agent: **DOLTON, Peter, I.**; 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): 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, LT, LU, LV, 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 applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

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

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF BENZAZEPINIUM MALEATE DERIVATIVE

(57) Abstract: The present invention relates to a novel polymorphic form of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof, pharmaceutical formulation, process for its preparation and its use in medicine, in particular its use as an antipsychotic agent.

WO 2006/125622 A1

14
X

CRYSTALLINE FORM OF BENZAZEPINIUM MALEATE DERIVATIVE

The present invention is concerned with a crystalline form of the maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and its production and isolation.

7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, as described and claimed in International Patent Application WO 03/099786 which is incorporated herein by reference, is described as being 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.

The maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine is of particular importance since it enables 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine to be conveniently formulated in, for example, tablets for oral administration. There is thus the need to produce 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate in as pure and as highly crystalline a condition as possible in order to fulfil exacting pharmaceutical requirements and specifications.

The process by which 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate is produced also needs to be one which is convenient to operate on a plant scale.

7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate may be prepared, for example, as described in International Patent Application WO 05/051916, by contacting appropriate stoichiometric amounts of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine free base with maleic acid in a suitable solvent. The free base of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and the appropriate acid may independently be in solution. The crystalline form of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate reported in Example 1 of WO

05/051916 with the characterising data included therein, is a specific polymorphic form hereinafter designated Anhydrate Form 1.

It has now been found that 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate can be prepared in a new crystalline form, hereinafter designated Form 2, for which the manufacturing process for the said new crystalline form fulfils the desirable features described above.

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

For the preparation of the Form 2 maleate salt, the concentration of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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. The concentration of maleic 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.

Crystalline maleate Form 2 salt may 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-chlorobenzyloxy)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, methanol, 1-propanol or tetrahydrofuran or mixtures of such solvents. The mixtures of such solvents may additionally include water so that aqueous mixtures of the aforementioned solvents may also be used for the recrystallisation.

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 a particular polymorph using seeds of that polymorph may also be carried out.

The Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine can exist as a solvate for example as a hydrate, or in an unsolvated form, for example an anhydrate.

16
16

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

Depending on the solvent from which the Form 2 maleate is recovered, the Form 2 maleate 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 include acetone, acetonitrile, 2-butanone, cyclohexanone, dioxan, N,N-dimethylformamide, ethyl acetate, tetrahydrofuran, toluene and water; or mixtures thereof.

Alternatively, the Form 2 maleate may be obtained as an anhydrate. The anhydrate may contain less than 2% water, for example less than 1% water. The Form 2 maleate anhydrate demonstrates particular stability with respect to hygroscopicity and loss of water. Furthermore, the Form 2 maleate anhydrate demonstrates reversible changes when exposed to very high humidity.

Therefore, in a further aspect there is provided one or more chemical entities selected from the Form 2 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 Form 2 maleate and a pharmaceutically acceptable solvate thereof which is substantially free of alternative salts, alternative solvates, or free base of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate or other impurity.

By "substantially free of alternative salts, alternative solvates or free base of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate 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 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate or other impurity. The term "other impurity" includes any compound other than 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate.

A further aspect of the invention provides 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2, characterised by its X-ray powder diffraction pattern as shown in Figure 1 and/or by its Raman spectrum as shown in Figure 2.

Accordingly, a further aspect of the present invention provides 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-

benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2 characterised by its X-Ray powder diffraction (XRPD) pattern with signals substantially as listed in Table 1.

5 A further aspect of the invention provides 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2, tetrahydrofuran solvate, characterised by its X-ray powder diffraction pattern as shown in Figure 4 and/or by its Raman spectrum as shown in Figure 5.

10 A further aspect of the present invention provides 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2, tetrahydrofuran solvate characterised by its X-Ray powder diffraction (XRPD) pattern with signals substantially as listed in Table 2.

15 Solvates of the Form 2 maleate salt may be prepared by conventional means from a solution of the Form 2 maleate salt, or alternatively from a solution of the maleate salt prepared according to description 1 of the present invention. For example, the tetrahydrofuran solvate of the Form 2 maleate salt may be prepared by recrystallisation from tetrahydrofuran after seeding with Form 2 maleate at elevated temperature, for example, about 50°C and subsequent cooling of the resultant mixture to room temperature
20 until crystallisation occurs.

As used herein, the phrase "the Form 2 maleate salt and a pharmaceutically acceptable solvate thereof" is intended to include either the Form 2 maleate salt, a pharmaceutically acceptable solvate of the Form 2 maleate salt, or mixtures of the Form 2 maleate salt and
25 one or more pharmaceutically acceptable solvates. It will be understood by the person skilled in the art that the amount of solvent in any particular solvate may vary and that the term "pharmaceutically acceptable solvate" is intended to cover solvates with varying amounts of solvent present.

30 Description of Figures:

Figure 1 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, Anhydrate Form 2 prepared as described in Example 2.

35 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2 as described in Example 2 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 1.

40 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, Anhydrate Form 2 prepared as described in Example 2.

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, Anhydrate Form 2 prepared as described in Example 2.

5 Figure 4 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, Form 2, tetrahydrofuran solvate prepared as described in Example 3.

10 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2, tetrahydrofuran solvate as described in Example 3 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 2.

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

20 Figure 6 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, Form 2, tetrahydrofuran solvate prepared as described in Example 3.

25 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.

30 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2 salt 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).

4X
19

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

The Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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 Form 2 maleate 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 a condition which requires modulation of a dopamine receptor.

In another aspect, the invention provides the use of one or more chemical entities selected from the Form 2 maleate 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.

5

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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

10

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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

15

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.

20

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 (295.60); 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).

30

The Form 2 maleate salt 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:-

40

27

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

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 (305.60), 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 (304.60), 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
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
24

(302.74) and Premature Ejaculation (302.75); sexual pain disorder such as Dyspareunia (302.76) and Vaginismus (306.51); 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
5 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 the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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
20 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
25 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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.

- 35 Suitable serotonin agonists which may be used in combination with the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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, rauwolscine, yohimbine and metoclopramide.
40

Suitable SSRIs which may be used in combination with the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)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.

25

5 Suitable SNRIs which may be used in combination with the Form 2 maleate 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.

10 Suitable tricyclic antidepressants which may be used in combination with the Form 2 maleate 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, chlormipramine and nortriptyline.

15

Suitable dopaminergic antidepressants which may be used in combination with the Form 2 maleate 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.

20

Suitable anticonvulsant agents which may be used in combination with the Form 2 maleate 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.

25

Suitable NSAID agents which may be used in combination with the Form 2 maleate 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.

30

Suitable COX-2 inhibitors which may be used in combination of the Form 2 maleate 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-189 from Novartis; BMS347070 from Bristol Myers Squibb; tiracoxib (JTE522) from Japan Tobacco; ABT963 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).

40

The Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and its 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or its 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).

The combination therapies of the invention are preferably administered adjunctively. By adjunctive administration is meant the coterminous 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 coterminous or overlapping therapeutic administration of the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or its 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or its 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 Form 2 maleate 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 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.

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

5 benzazepine or its 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or its pharmaceutically acceptable solvates in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for
10 the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent. The invention further provides the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or its pharmaceutically acceptable solvates for use for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic
15 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-
20 benzazepine or its 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-
25 benzazepine or its 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-
30 1H-3-benzazepine or its pharmaceutically acceptable solvates.

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by simultaneous therapeutic administration of the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-
35 benzazepine or its pharmaceutically acceptable solvates in combination with at least one antipsychotic agent. The invention further provides the use of a combination of the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or its pharmaceutically acceptable solvates and at least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic
40 administration in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the use of the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or pharmaceutically acceptable solvates thereof 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or pharmaceutically acceptable solvates thereof for use for 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or pharmaceutically acceptable solvates thereof 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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or pharmaceutically acceptable solvates thereof and at least one mood stabilising or antimanic agent, a pharmaceutical composition comprising the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or pharmaceutically acceptable solvates thereof and at least one mood stabilising or antimanic agent, the use of a pharmaceutical composition comprising the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or pharmaceutically acceptable solvates thereof and at least one mood stabilising or antimanic agent in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic disorder, and a pharmaceutical composition comprising the Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or pharmaceutically acceptable solvates thereof and at least one mood stabilising or antimanic agent for use in the treatment of a psychotic disorder.

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 Form 2 maleate salt of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or pharmaceutically acceptable solvates thereof and one or more further dosage forms each comprising an antipsychotic agent for simultaneous therapeutic 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;

28
29

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 Alpharma) ; 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 (Glanimon®), perazine (Taxilan®) or melperone (Eunerpan®) may be used.

Other suitable antipsychotic drugs include promazine (available under the tradename SPARINE®), triflupromazine (available under the tradename VESPRIN®), chlorprothixene (available under the tradename TTRACTAN®), droperidol (available under the tradename INAPSINE®), acetophenazine (available under the tradename TINDAL®), prochlorperazine (available under the tradename COMPAZINE®), methotrimeprazine (available under the tradename NOZINAN®), pipotiazine (available under the tradename PIPOTRIL®), iloperidone, pimozide and flupenthixol.

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

30
30

For use in medicine, 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2 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.

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, Form 2 and a pharmaceutically acceptable solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2 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.

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

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, Form 2 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 may also contain a suspending agent, preservative, flavouring or colouring agent.

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.

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 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, Form 2 or a pharmaceutically acceptable solvate thereof in a 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, 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 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.

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.

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.

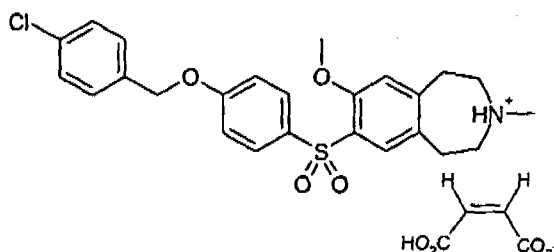
7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2 or a pharmaceutically acceptable solvate thereof will normally be administered in a daily dosage regimen (for an adult patient) of, for example, an oral dose of between 1 mg and 250 mg, such as between 1 mg and 250 mg, such as between 2 mg and 120mg, e.g. between 2 and 50 mg or an intravenous, subcutaneous, or intramuscular dose of between 0.1 mg and 120 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:

Description 1

Preparation of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate (D1)



A solution of maleic acid (0.204 g, 1.76 mmol) in ethanol (2 mL) was added to a boiling solution of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)-benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (0.75 g, 1.6 mmol) in ethanol (5.5 mL) and the resulting solution heated under reflux for 30 minutes. The solution was cooled to ambient temperature and stirred for 1 hour, resulting in some oiling of the product. Stirring was stopped and the mixture left to stand overnight resulting in a two phase mixture. The mixture was stirred and heated to reflux; a homogeneous solution was briefly obtained when the heating bath was 55°C, then the product crystallized. Heating was continued to reflux, the slurry stirred for 30 minutes, then cooled to ambient temperature, stirred for 30 minutes, then cooled to 0 – 5°C and stirred for a further 30 minutes. The resulting slurry was filtered; the cake was washed with cold ethanol (3.5 mL) and dried under vacuum at 50°C to yield the title product (D1) as a white solid (0.86 g).

Description 2

Preparation of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate (D2)

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 (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 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate (100.8 mg) then cooled to ambient temperature. The resulting slurry was stirred at ambient temperature for 2 hours and filtered; the cake was washed with ethanol (300 mL) and dried under vacuum at 60°C to yield the title product (D2) as a white solid (122.4 g). Onset of melt 170 - 172°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2.81 (3H, s, NCH_3), 3.10 (4H, br s, CH_2CH_2), 3.34 (4H, br s, 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, br s); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%) 192.

Example 1

7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2 (E1).

7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate prepared according to description 2 above (1 g) was slurried in 2-butanone and the slurry heated from ambient to 40°C, then cooled to 0°C and reheated to 40°C at 0.3°C/minute using a Metz Syn¹⁰ Reaction Station, supplied by Radleys Discovery Technologies. The temperature cycle was run 10 times, then the slurry cooled to 20°C and held for 10 hours. The slurry was filtered and the resulting solid dried under vacuum to give the title product (E1).

Example 2

Preparation of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2 (E2)

7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate prepared according to description 2 above (25 g) was dissolved in 9:1 acetonitrile:water (60 mL) at 60°C, stirred for 1 hour, cooled to 50°C and seeded using a seed of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2 (0.25 g) as may be prepared for example using the method of Example 1 above. The resulting mixture was cooled to 15°C over 12 hours and stirred at 15°C for a further 8 hours. The solid was filtered, washed with 9:1 acetonitrile:water (10 mL) and dried under vacuum at 40°C to give the title product (E2) as a white solid (18.79 g). A sample was further dried under vacuum at 100°C for 6 hours. Onset of melt 171 - 172°C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2.81 (3H, s, NCH_3), 3.10 (4H, br s, CH_2CH_2), 3.31 (4H, br s, 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), 7.45 (4H, m, ArH), 7.80 (2H, d, $J = 7$, ArH), 7.82 (1H, s, ArH), 9.5 - 10.0 (1H, br s); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%) 192.

Example 3

Preparation of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2 tetrahydrofuran solvate (E3)

7-[4-(4-Chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2 (2.5 g) was dissolved in tetrahydrofuran (250 mL) at reflux, stirred for 30 minutes, cooled to 50°C and seeded using a seed of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2 (0.025 g). The resulting mixture was cooled to ambient temperature over 1 hour and stirred at ambient temperature for 141.75 hours. The solid was filtered, washed with tetrahydrofuran (25 mL) and dried under vacuum at 50°C for 18 hours to give the title product (E3) as a white solid (1.16 g). Onset of melt 171 - 172°C; tetrahydrofuran by GC Analysis 2.4%; δ_H (400 MHz, DMSO) 1.78 (4H, m, CH_2CH_2), 2.83 (3H, s, NCH_3), 3.12 (4H, br s, CH_2CH_2), 3.33 (4H, br s, CH_2CH_2), 3.62 (4H, m, CH_2OCH_2), 3.74 (3H, s, OCH_3), 5.21 (2H, s, $ArCH_2$), 6.04 (2H, s, $-CH=CH-$), 7.10 (1H,

s, ArH), 7.19 (2H, d, $J = 9$, ArH), 7.48 (4H, m, ArH), 7.83 (2H, d, $J = 9$, ArH), 7.84 (1H, s, ArH), 9.5 – 10.0 (1H, br s); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%) 192.

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

Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
5.6	15.8
11.1	7.9
13.3	6.7
14.0	6.3
14.5	6.1
16.5	5.4
16.7	5.3
17.4	5.1
18.6	4.8
19.5	4.5
20.5	4.3
20.6	4.3
20.9	4.2
21.1	4.2
22.3	4.0
22.7	3.9
23.4	3.8
23.6	3.8
23.8	3.7
25.4	3.5
26.7	3.3
27.5	3.2
27.9	3.2
29.2	3.1

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

Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
5.6	15.8
13.2	6.7
14.3	6.2
14.8	6.0
16.1	5.5
16.5	5.4
16.7	5.3
18.6	4.8
19.4	4.6
20.2	4.4
20.4	4.4
20.7	4.3
21.3	4.2
22.4	4.0
23.4	3.8
23.5	3.8
23.8	3.7
25.1	3.5
26.6	3.4
27.6	3.2
28.0	3.2
29.2	3.1
32.2	2.8
33.0	2.7
34.8	2.6

25
35

The X-Ray Powder Diffraction (XRPD) analysis shown in Figures 1 and 4 was performed on a Phillips X'pert Pro powder diffractometer, Model PW3040/60, serial number DY1379 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 sample was prepared using silicon wafer technique. Peaks with relative intensities greater than 5% are included in Tables 1 and 2.

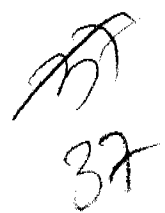
The Raman spectrum of the products (Figures 2 and 5) was recorded with the sample in a NMR tube using a Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman spectrometer, serial number 5880, at 4 cm⁻¹ resolution with excitation from a Nd:VO₄ laser (1064 nm) with a power output of

400mW. An absolute threshold of 0.5 and sensitivity of 65% were applied for the purpose of peak selection.

5 The DSC thermogram of the products (Figures 3 and 6) was recorded on a Thermal Analysis DSC Q1000, serial number 1000-0060. The sample was heated at 10 °C min⁻¹ in an open pan.

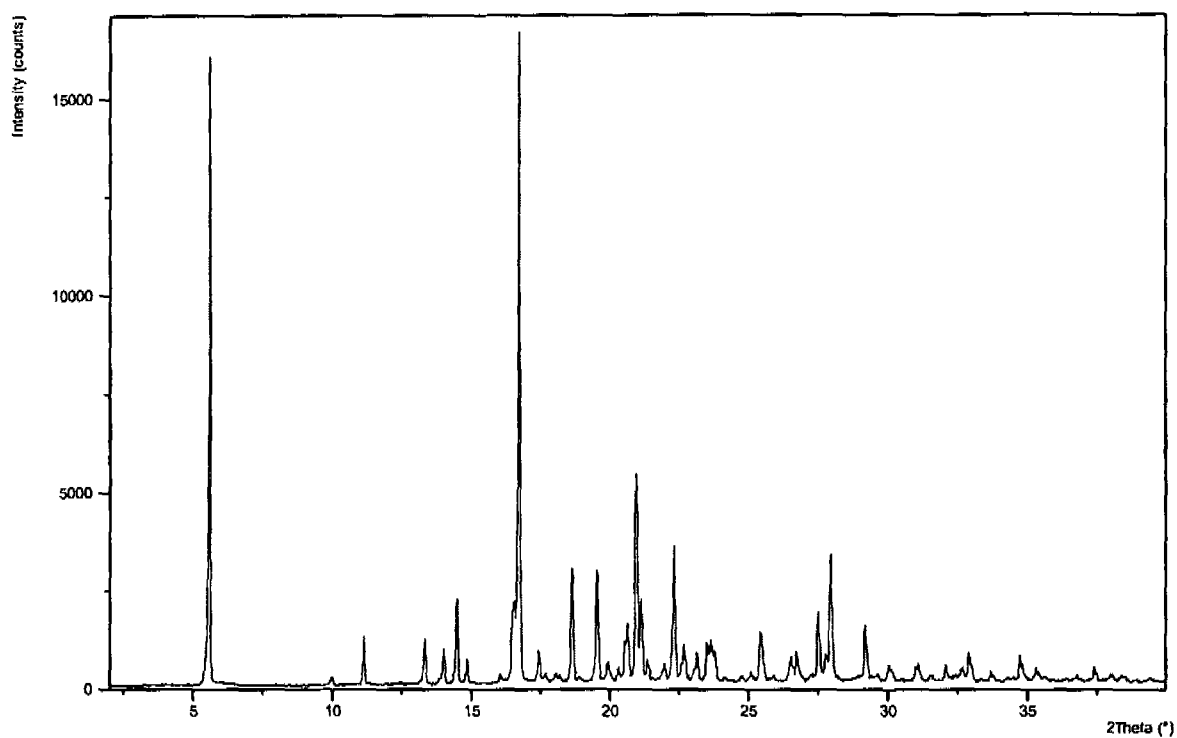
10 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

CLAIMS



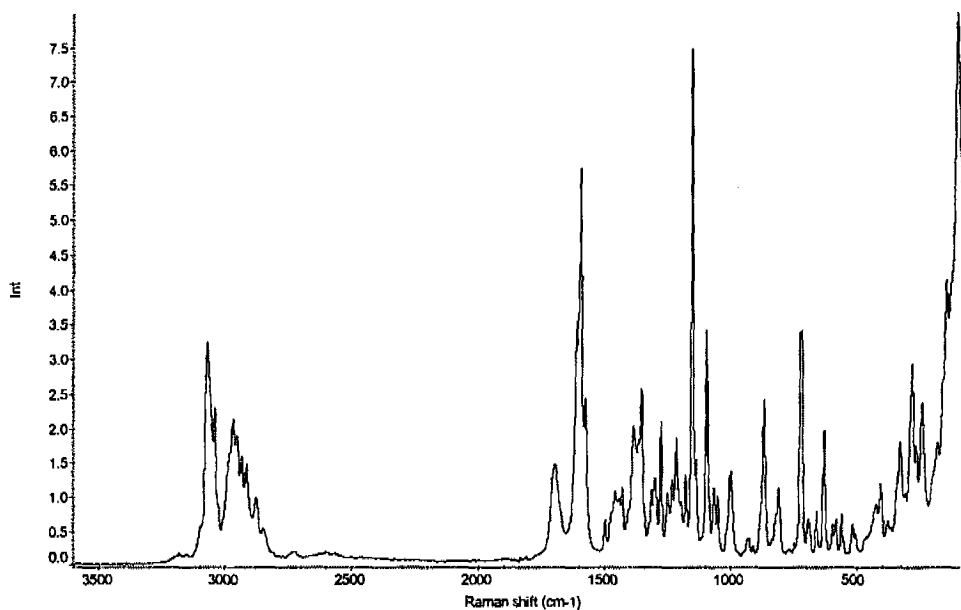
1. One or more chemical entities selected from a crystalline form of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2 and a pharmaceutically acceptable solvate thereof.
2. 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2 characterised by its X-Ray powder diffraction (XRPD) pattern with signals substantially as listed in Table 1.
3. 7-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2, tetrahydrofuran solvate characterised by its X-Ray powder diffraction (XRPD) pattern with signals substantially as listed in Table 2.
4. A pharmaceutical composition comprising a chemical entity as claimed in any one of claims 1 to 3 and a pharmaceutically acceptable carrier.
5. A chemical entity according to any one of claims 1 to 3 for use in therapy.
6. A chemical entity according to any one of claims 1 to 3 for use in the treatment of a psychotic disorder.
7. A chemical entity according to any one of claims 1 to 3 in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic disorder.
8. 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 one of claims 1 to 3.

Figure 1: Diffractogram of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2.



5

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



5

Bands were observed at: 3071, 3041, 2967, 2952, 2933, 2914, 2878, 1696, 1609, 1593, 1575, 1495, 1458, 1430, 1385, 1353, 1314, 1298, 1277, 1250, 1230, 1214, 1176, 1151, 1135, 1092, 1063, 1049, 998, 867, 809, 718, 694, 660, 634, 628, 594, 581, 560, 516, 423, 404, 378, 329, 281, 265, 243, 181, 146 & 102cm⁻¹.

10

Figure 3: DSC thermogram of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2.

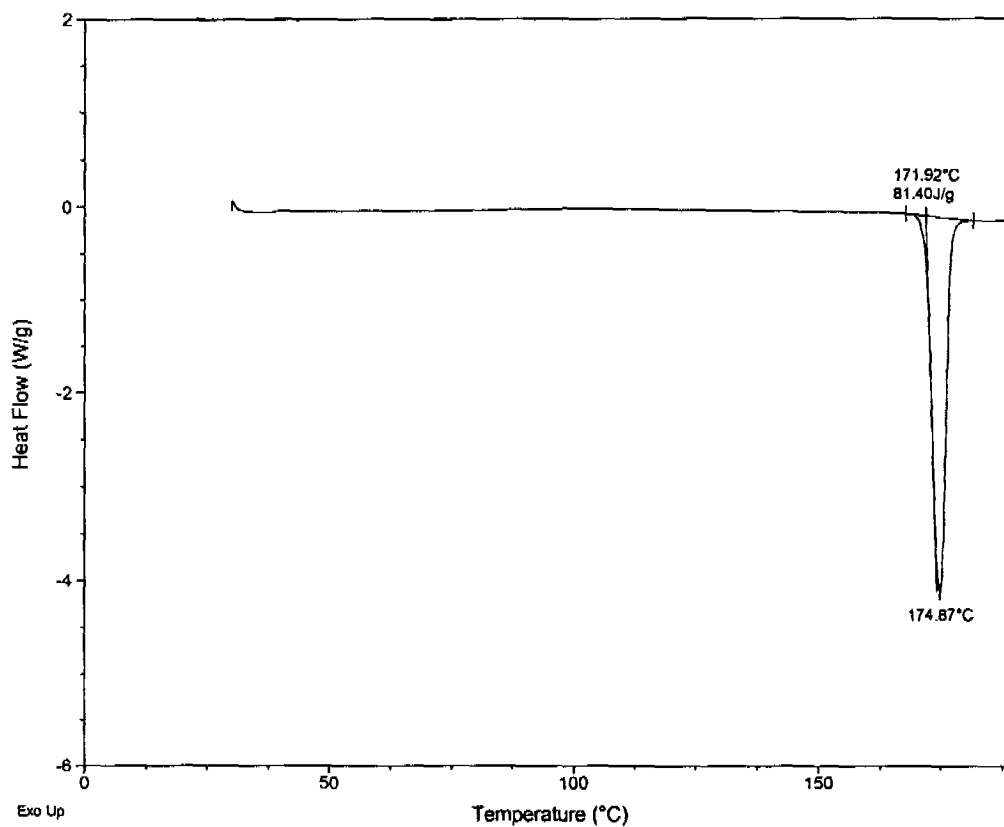
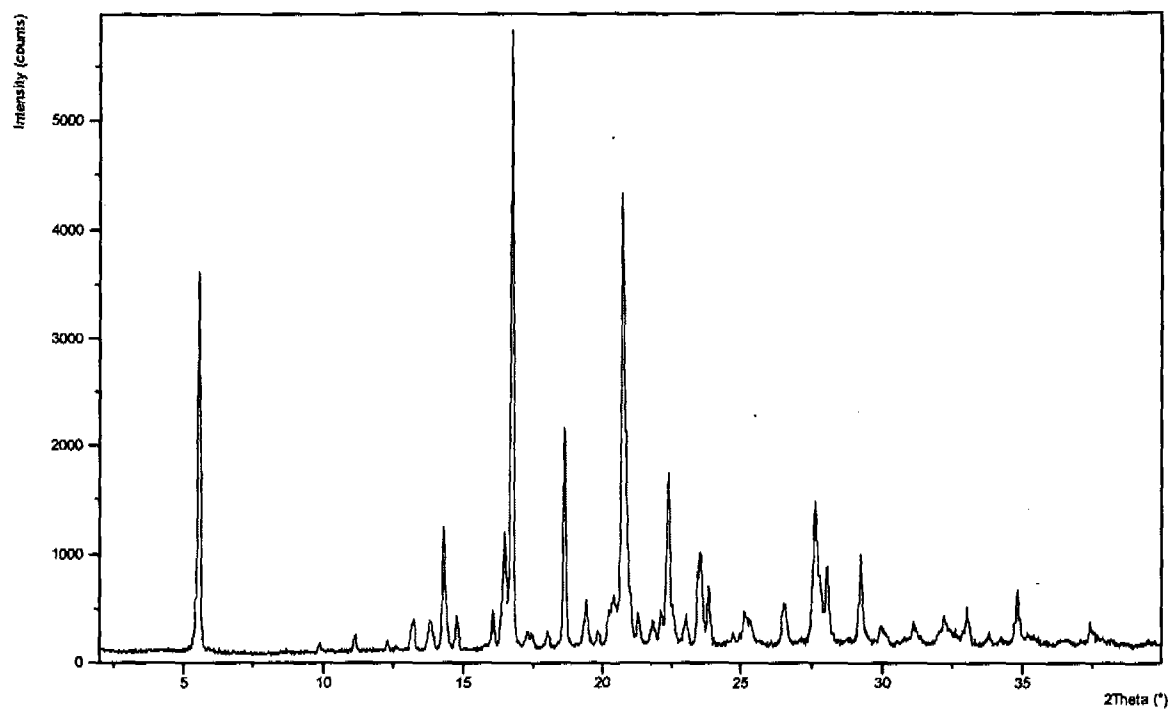
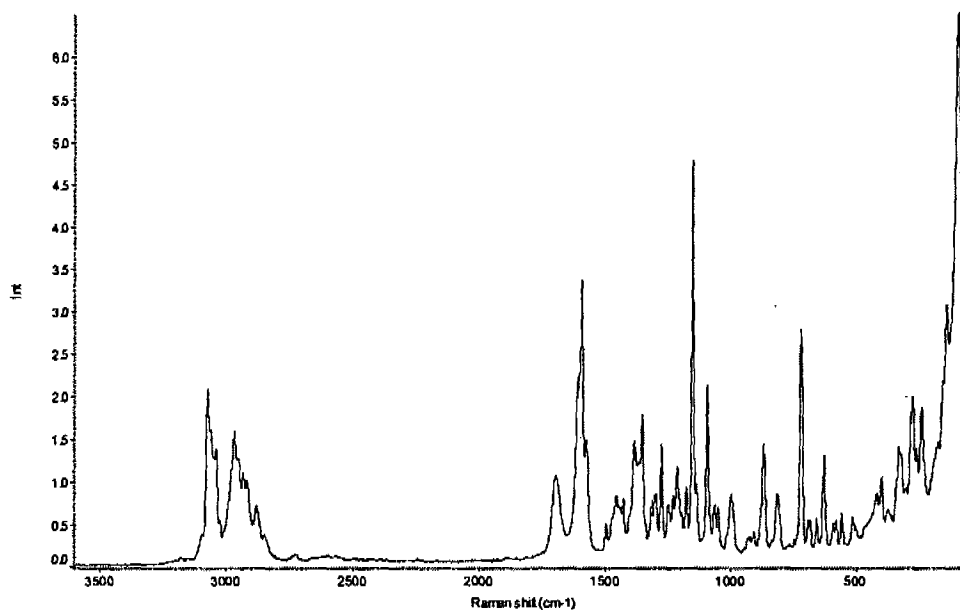


Figure 4: Diffractogram of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium maleate, Form 2, tetrahydrofuran solvate.



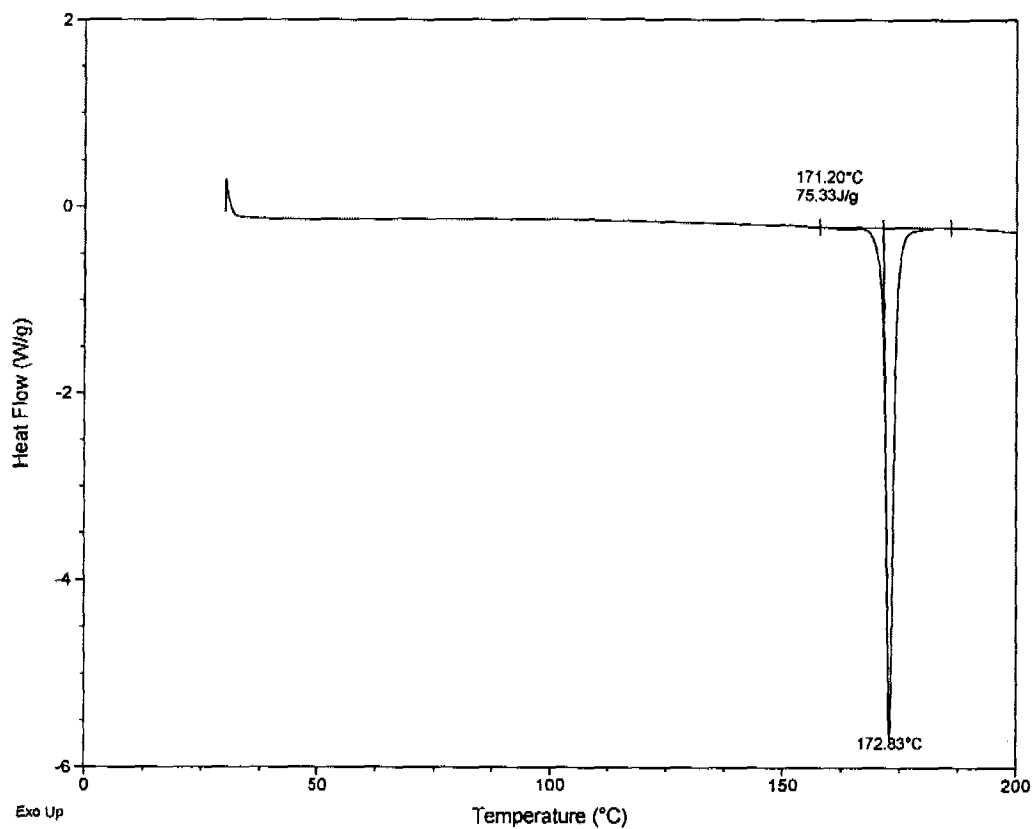
5

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



Bands were observed at: 3075, 3041, 2966, 2931, 2881, 1694, 1609, 1593, 1574, 1458, 1430, 1386, 1354, 1315, 1299, 1276, 1250, 1230, 1214, 1176, 1151, 1135, 1092, 1062, 1049, 997, 869, 814, 723, 687, 659, 634, 628, 582, 561, 516, 423, 403, 378, 335, 280, 265, 245, 146 & 101 cm^{-1} .

Figure 6: DSC thermogram of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2, tetrahydrofuran solvate.



5

94
14

FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE MALEATO DE
BENZAZEPINIO

La presente invención se relaciona con una forma cristalina de la
5 sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y su producción y aislamiento.

La 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-3-benzazepina, como se describe y reclama en la Solicitud de
Patente Internacional WO 03/099786, que se incorpora en la presente como
10 referencia, se describe como útil como agentes antipsicóticos, por ejemplo, en
el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y enfermedades
esquizofreniformes y otros trastornos, tales como depresión psicótica (término
el cual incluye depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos
únicos o recurrentes mayores con o sin características psicóticas,
15 características catatónicas, características melancólicas, características
atípicas o inicio posparto, trastorno afectivo estacional y distimia, trastornos
depresivos que resultan de una condición médica general, incluyendo, de
manera no exclusiva, infarto al miocardio, diabetes, aborto espontáneo o
aborto), trastornos de la ansiedad (que incluye ansiedad generalizada y
20 trastorno de ansiedad social), manía, manía aguda, trastornos paranoides y
delusorios.

La sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-
metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina es de importancia

particular, puesto que permite que la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se formule de manera conveniente en, por ejemplo, tabletas para la administración oral. Existe por lo tanto, la necesidad de producir el maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio en una condición tan pura y tan altamente cristalina como sea posible, con el fin de cumplir con los requisitos y especificaciones farmacéuticos exactos.

El procedimiento mediante el cual se produce el maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, también necesita ser uno que sea conveniente de operar a una escala de planta.

El maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio puede prepararse, por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 05/051916, poniendo en contacto cantidades estequiométricas apropiadas de la base libre de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina con ácido maleico en un solvente adecuado. La base libre de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina puede, por ejemplo, estar en solución con el ácido apropiado agregado como un sólido o como la base libre de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y el ácido apropiado puede estar de manera independiente en

46
46

solución. La forma cristalina del maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio reportada en el Ejemplo 1 de la WO 05/051916, con los datos caracterizantes incluidos en la presente, es una forma polimórfica específica designada aquí posteriormente como Anhidrato, Forma 1.

Se ha encontrado ahora que el maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio puede prepararse en una nueva forma cristalina, designada aquí posteriormente como Forma 2, para la cual el procedimiento de fabricación para la nueva forma cristalina cumple con las características deseables descritas anteriormente.

Los solventes adecuados para solubilizar la base libre de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como etanol y metanol, cetonas tales como acetona, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, y éteres tales como tetrahydrofurano. Si el ácido maleico se va a agregar como una solución en un solvente, el solvente utilizado puede incluir acetona, etanol, metanol, propan-2-ol o agua.

Para la preparación de la sal del maleato de la Forma 2, la concentración de la base libre de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 3 a 25% en peso/volumen. La concentración del ácido maleico cuando se utiliza en solución puede estar, por ejemplo, en el intervalo

48
47

de 0.5 a 5 molar. Pueden utilizarse temperaturas elevadas (por ejemplo, hasta el punto de ebullición del solvente utilizado), para incrementar la solubilidad de la base libre y/o el ácido.

La sal de la Forma 2 del maleato cristalino puede prepararse cristalizando directamente a partir de un solvente, en el cual la sal tiene solubilidad limitada, o mediante trituración o cristalización de otra manera de una sal no cristalina. Por ejemplo, el maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio puede recrystalizarse a partir de una variedad de solventes orgánicos, tales como acetona, acetonitrilo, butanona, 1-butanol, etanol, metanol, 1-propanol o tetrahidrofurano o mezclas de tales solventes. Las mezclas de tales solventes pueden incluir además agua, de manera que las mezclas acuosas de los solventes mencionados anteriormente pueden también utilizarse para la recrystalización.

Un rendimiento mejorado de las sales puede obtenerse mediante la evaporación de algo o todo el solvente, o mediante la recrystalización a temperatura elevada, seguida por enfriamiento controlado, por ejemplo, en etapas. El control cuidadoso de la temperatura de precipitación y la siembra pueden utilizarse para mejorar la reproducibilidad del procedimiento de producción y la distribución del tamaño de partícula y forma del producto. Los polimorfos individuales pueden, por ejemplo, cristalizarse directamente de una solución de la sal, aunque la recrystalización de una solución de un polimorfo particular utilizando semillas de ese polimorfo, también puede llevarse a cabo.

48
~~210~~

La Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, puede existir como un solvato, por ejemplo, como un hidrato, o en una forma no solvatada, por ejemplo, un anhidrato.

5 La presente invención proporciona así el maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio en una nueva forma cristalina, designada como la Forma 2. Por lo tanto, como un primer aspecto de la invención, se proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de una forma cristalina del maleato de 7-[4-
10 (4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Forma 2 y un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dependiendo del solvente del cual el maleato de la Forma 2 se recupere, el maleato de la Forma 2 puede obtenerse como un solvato, y tal solvato también forma un aspecto de la presente invención. El solvato puede
15 ser un solvato farmacéuticamente aceptable. Los solvatos adecuados incluyen acetona, acetonitrilo, 2-butanona, ciclohexanona, dioxano, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno y agua; o mezclas de los mismos.

De manera alterna, el maleato de la Forma 2 puede obtenerse
20 como un anhidrato. El anhidrato puede contener menos del 2% de agua, por ejemplo, menos que 1% de agua. El anhidrato del maleato de la Forma 2 demuestra una estabilidad particular con respecto a la higroscopicidad y

49
49

pérdida de agua. Además, el anhidrato del maleato de la Forma 2 demuestra cambios reversibles cuando se expone a humedad muy alta.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporcionan una o más entidades químicas seleccionadas del maleato de la Forma 2 y un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en forma aislada. En aún otro aspecto, se proporcionan una o más entidades químicas seleccionadas del maleato de la Forma 2 y un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que está sustancialmente libre de sales alternas, solvatos alternos, o la base libre del maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio u otra impureza.

Por "sustancialmente libre de sales alternas, solvatos alternos o la base libre del maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio u otra impureza", se quiere decir que contiene menos que el 10%, por ejemplo, menos que el 5%, tal como menos que el 2% de sales alternas, solvatos alternos o la base libre del maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio u otra impureza. El término "otra impureza" incluye cualquier compuesto diferente al maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2, caracterizado por su patrón de difracción

de polvo con rayos X como se muestra en la Figura 1 y/o por su espectro Raman como se muestra en la Figura 2.

En consecuencia, un aspecto adicional de la presente invención proporciona el maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-
5 metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2, caracterizado por su patrón de difracción de polvo con rayos X (XRPD) con señales sustancialmente como se listan en el Cuadro 1.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
10 benzazepinio, Forma 2, solvato de tetrahidrofurano, caracterizado por su patrón de difracción de polvo con rayos X, como se muestra en la Figura 4 y/o por su espectro Raman como se muestra en la Figura 5.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-
15 tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Forma 2, solvato de tetrahidrofurano, caracterizado por su patrón de difracción de polvo con rayos X (XRPD) con señales sustancialmente como se listan en el Cuadro 2.

Los solvatos de la sal del maleato de la Forma 2 pueden prepararse por medios convencionales a partir de una solución de la sal del
20 maleato de la Forma 2, o de manera alterna, de una solución de la sal del maleato preparada de acuerdo con la descripción 1 de la presente invención. Por ejemplo, el solvato de tetrahidrofurano de la sal del maleato de la Forma 2 puede prepararse mediante la recristalización a partir de tetrahidrofurano,

51

después de sembrar con el maleato de la Forma 2 a temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente 50°C, y enfriando posteriormente de la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que ocurre la cristalización.

Como se utiliza en la presente, la frase "sal del maleato de la Forma 2 y un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo", pretende incluir la sal del maleato de la Forma 2, un solvato farmacéuticamente aceptable de la sal del maleato de la Forma 2, o mezclas de la sal del maleato de la Forma 2 y uno o más solvatos farmacéuticamente aceptables. Se entenderá por la persona con experiencia en la técnica, que la cantidad de solvente en cualquier solvato particular puede variar, y que el término "solvato farmacéuticamente aceptable", pretende cubrir los solvatos con cantidades variables del solvente presente.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

15

La Figura 1 muestra los datos de la difracción de polvo con rayos X (XRPD) obtenidos para el maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2, preparada como se describió en el Ejemplo 2.

20

El maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2, como se describió en el Ejemplo 2, está caracterizado por tener un patrón de XRPD con señales sustancialmente como se listan en el Cuadro 1.

52
32

La Figura 2 muestra el espectro Raman del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2, preparado como se describió en el Ejemplo 2.

5 La Figura 3 muestra un termograma de Calorimetría por Exploración Diferencial (DSC) del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2, preparado como se describió en el Ejemplo 2.

10 La Figura 4 muestra los datos de difracción de polvo con rayos X (XRPD) obtenidos para el maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Forma 2, solvato de tetrahidrofurano, preparado como se describió en el Ejemplo 3.

El maleato del 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Forma 2, solvato de tetrahidrofurano, como se describió en el Ejemplo 3, está caracterizado por tener un patrón de XRPD con señales sustancialmente como se listan en el Cuadro 2.

La Figura 5 muestra el espectro Raman del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Forma 2, solvato de tetrahidrofurano, preparado como se describió en el Ejemplo 3.

53
5

La Figura 6 muestra un termograma de Calorimetría por Exploración Diferencial (DSC) del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Forma 2, solvato de tetrahidrofurano, preparado como se describió en el Ejemplo 3.

Se reconocerá que los espectros y los datos de difracción variarán ligeramente de acuerdo con varios factores, tales como la temperatura, la concentración e instrumentación utilizada. La persona con experiencia reconocerá que las posiciones del pico de XRPD son afectadas por las diferencias en la altura de la muestra. Las posiciones de los picos marcadas en la presente, están sujetas por lo tanto a una variación de +/-0.15 grados 2-theta.

Se ha encontrado que la Forma 2 de la sal del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, exhiben afinidad por los receptores de la dopamina, en particular, los receptores D₃ y D₂, y son útiles en el tratamiento de estados de enfermedad que requieren la modulación de tales receptores, tales como condiciones sicóticas. Se ha encontrado que estas sales tienen una afinidad mayor por los receptores D₃ de la dopamina que por los D₂. Se cree generalmente que el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos (neurolepticos) actualmente disponibles, se ejerce vía el bloqueo de los receptores D₂; sin embargo, también se piensa que este mecanismo es responsable de los efectos

54
~~13~~

laterales extrapiramidales indeseables (eps), asociados con muchos agentes neurolépticos. Sin desear apegarse a una teoría, se ha sugerido que el bloqueo del receptor D₃ de la dopamina puede dar lugar a una actividad antisicótica benéfica 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).

También se ha encontrado que la Forma 2 de la sal del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, tienen una afinidad antagonista por los receptores 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} y 5-HT₆ de la serotonina. Estas propiedades dan lugar a una actividad antisicótica (por ejemplo, efectos mejorados en la disfunción cognoscitiva), actividad con eps reducidos y/o actividad ansiolítica/antidepresiva. Esto puede incluir, de manera no exclusiva, la atenuación de los síntomas cognoscitivos vía el bloqueo del receptor 5-HT₆ (véase, Reavill, C. y Rogers, D. C, 2001, Investigational Drugs 2, 104-109), y ansiedad reducida (véase, por ejemplo, Kennett et al., Neuropharmacology 1997 Abril-Mayo; 36 (4-5): 609-20), protección contra los eps (Reavill et al., Brit. J. Pharmacol., 1999; 126: 572-574), y actividad antidepresiva (Bristow et al., Neuropharmacology 39:2000; 1222-1236), vía el bloqueo del receptor 5-HT_{2C}.

La Forma 2 de la sal del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden

SS
h

exhibir también actividad por otros receptores no mencionados anteriormente, lo que resulta en una actividad antisicótica benéfica.

La Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

5 benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, son de uso en el tratamiento de trastornos sicóticos.

En un aspecto adicional, por lo tanto, la invención proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-
10 tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma para utilizarse en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
15 benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, para utilizarse en el tratamiento de una condición que requiere la modulación de un receptor de la dopamina.

En otro aspecto, la invención proporciona una o más entidades químicas seleccionadas de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
20 benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, para utilizarse en el tratamiento de trastornos sicóticos.

56
56

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una o más entidades químicas seleccionadas de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición que requiere la modulación de un receptor de la dopamina.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una o más entidades químicas seleccionadas de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
10 benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos sicóticos.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una condición que requiere la modulación de un receptor de la dopamina, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo, una cantidad
15 efectiva de una o más entidades químicas seleccionadas de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar
20 trastornos sicóticos que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de una o más entidades químicas seleccionadas de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-

SA
SF

clorobenciloxi)bencensulfonil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.

Dentro del contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones utilizadas en la presente, se clasifican en el Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales, 4ª Edición, publicado
5 por la Asociación Siquiátrica Americana (DSM-IV) y/o la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Edición (ICD-10). Los varios subtipos de los trastornos mencionados en la presente se contemplan como parte de la presente invención.

10 Los números en paréntesis después de las enfermedades listadas a continuación, se refieren al código de la clasificación del DSM-IV.

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

Esquizofrenia incluyendo los subtipos Paranoide Tipo (295.30),
15 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 Depresivo; Trastorno Delirante (297.1) incluyendo los subtipos Tipo Erotomaniaco, Tipo Grandioso, Tipo Celoso, Tipo Persecutorio, Tipo
20 Somático, Tipo Mezclado y Tipo No Especificado; Trastorno Sicótico Breve (298.8); Trastorno Sicótico Compartido (297.3); Trastorno Sicótico Debido a Una Condición Médica General incluyendo los subtipos con Delirios y con Alucinaciones; Trastorno Sicótico Inducido por Sustancias incluyendo los

58
150

subtipos con Delirios (293.81) y con Alucinaciones (293.82); y Trastorno Sicótico No Especificado de Otra Manera (298.9).

La Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

5 benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo también pueden ser útiles en el tratamiento de los siguientes trastornos:

Depresión y trastornos del ánimo incluyendo Episodio Depresivo Mayor, Episodio Maníaco, Episodio Mezclado y Episodio Hipomaniaco; Trastornos Depresivos incluyendo Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno 10 Distímico (300.4), Trastorno Depresivo No Especificado de Otra Manera (311); Trastornos Bipolares incluyendo Trastorno Bipolar I, Trastorno Bipolar II (Episodios Depresivos Mayores Recurrentes con Episodios Hipomaniacos) (296.89), Trastorno Ciclotímico (301.13) y Trastorno Bipolar No Especificado de Otra Manera (296.80); Otros Trastornos del Animo incluyendo Trastorno 15 del Animo Debido a una Condición Médica General (293.83) que incluye los subtipos Con Características Depresivas, Con Episodio similar al Depresivo Mayor, Con Características Maníacas y Con Características Mezcladas), Trastornos del Animo Inducidos por Sustancias (incluyendo los subtipos Con Características Depresivas, Con Características Maníacas y Con 20 Características Mezcladas) y Trastorno del Animo No Especificado de Otra Manera (296.90).

Trastornos de la ansiedad incluyendo Trastorno de la Ansiedad Social, Ataque de Pánico, Agorafobia, Trastorno de Pánico, Agorafobia Sin

59
64

Historia de Trastorno de Pánico (300.22), Fobia Específica (300.29) incluyendo los subtipos Tipo Animal, Tipo Medio Natural, Tipo Sangre-Inyección-Lesión, Tipo Situación y Otros Tipo), Fobia Social (300.23), Trastorno Obsesivo-Compulsivo (300.3), Trastorno de Estrés Postraumático
5 (309.81), Trastorno de Estrés Agudo (308.3), Trastorno de Ansiedad Generalizada (300.02), Trastorno de Ansiedad Debida a una Condición Médica General (293.84), Trastorno de Ansiedad Inducida por una Sustancia y Ansiedad No Especificada de Otra Manera (300.00).

Trastornos relacionados con Sustancias, incluyendo Trastornos
10 por el Uso de Sustancias, tales como Dependencia de Sustancias, Deseo de Sustancias y Abuso de Sustancias; Trastornos Inducidos por Sustancias tales como Intoxicación por Sustancias, Abstinencia de Sustancias, Delirio inducido por Sustancias, Demencia Persistente inducida por Sustancias, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Sustancias, Trastorno Sicótico Inducido
15 por Sustancias, Trastorno del Animo Inducido por Sustancias, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias, Disfunción Sexual inducida por Sustancias, Trastorno del Sueño inducido por Sustancias y Trastorno de la Percepción Persistente Alucinógeno (Retrospectivas); Trastornos Relacionados con el Alcohol tales como Dependencia del Alcohol (303.90), Abuso del Alcohol
20 (305.00), Intoxicación con Alcohol (303.00), Abstinencia del Alcohol (291.81), Delirio por Intoxicación con Alcohol, Delirio por Abstinencia del Alcohol, Demencia Persistente Inducida por el Alcohol, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por el Alcohol, Trastorno Sicótico Inducido por el Alcohol,

Trastorno del Animo Inducido por el Alcohol, Trastorno de la Ansiedad Inducido por el Alcohol, Disfunción Sexual Inducida por el Alcohol, Trastorno del Sueño Inducido por el Alcohol y Trastorno Relacionado con el Alcohol No Especificado de Otra Manera (291.9); Trastornos Relacionados con

5 Anfetaminas (o Similares a Anfetaminas) tales como Dependencia a las Anfetaminas (304.40), Abuso de Anfetaminas (305.70), Intoxicación por Anfetaminas (292.89), Abstinencia de Anfetaminas (292.0), Delirio por Intoxicación con Anfetaminas, Trastorno Sicótico Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Animo Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Ansiedad

10 inducido por Anfetaminas, Disfunción Sexual inducida por Anfetaminas, Trastorno del Sueño inducido por Anfetaminas y Trastorno Relacionado con las Anfetaminas no Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Cafeína tales como Intoxicación con Cafeína (305.90), Trastorno de Ansiedad Inducido por la Cafeína, Trastorno de Sueño Inducido

15 por la Cafeína y Trastorno Relacionado con la Cafeína No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Cannabis tales como Dependencia de la Cannabis (304.30), Abuso de la Cannabis (305.20), Intoxicación con Cannabis (292.89), Delirio por Intoxicación con Cannabis, Trastorno Sicótico Inducido por Cannabis, Trastorno de Ansiedad inducido por

20 Cannabis y Trastorno Relacionado con la Cannabis No Especificado de Otra Manera (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), Abstinencia de la Cocaína (292.0), Delirio

por Intoxicación con Cocaína, Trastorno Sicótico Inducido por la Cocaína, Trastorno del Animo Inducido por la Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por la Cocaína, Disfunción Sexual inducida por la Cocaína, Trastorno del Sueño inducido por la Cocaína y Trastorno Relacionado con la Cocaína No

5 Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Alucinógenos tales como Dependencia de Alucinógenos (304.50), Abuso de Alucinógenos (305.30), Intoxicación por Alucinógenos (292.89), Trastorno de la Percepción Persistente inducido por los Alucinógenos (Retrospectivas) (292.89), Delirio por Intoxicación con Alucinógenos, Trastorno Sicótico

10 inducido por Alucinógenos, Trastorno del Animo inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad inducido por Alucinógenos y Trastornos Relacionados con Alucinógenos No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Inhalantes tales como Dependencia de Inhalantes (304.60), Abuso de Inhalantes (305.90), Intoxicación con Inhalantes (292.89), Delirio por

15 Intoxicación con Inhalantes, Demencia Persistente Inducida por Inhalantes, Trastorno Sicótico Inducido por Inhalantes, Trastorno del Animo inducido por Inhalantes, Trastorno de Ansiedad inducido por Inhalantes y Trastornos Relacionados con Inhalantes No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Nicotina tales como Dependencia de la

20 Nicotina (305.1), Abstinencia de la Nicotina (292.0) y Trastornos Relacionados con la Nicotina No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con los Opioides tales como Dependencia de los Opioides (304.00), Abuso de los Opioides (305.50), Intoxicación con Opioides (292.89),

62
~~62~~

Abstinencia de los Opioides (292.0), Delirio por Intoxicación con Opioides, Trastorno Sicótico Inducido por Opioides, Trastorno del Animo Inducido por Opioides, Disfunción Sexual Inducida por Opioides, Trastorno del Sueño Inducido por Opioides y Trastornos Relacionados Con Opioides No

5 Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Fenciclidina (o Similar a la Fenciclidina) tales como Dependencia a la Fenciclidina (304.60), Abuso a la Fenciclidina (305.90), Intoxicación con Fenciclidina (292.89), Delirio por Intoxicación por Fenciclidina, Trastorno Sicótico Inducido por Fenciclidina, Trastorno del Animo Inducido por

10 Fenciclidina, Trastorno de Ansiedad Inducido por Fenciclidina y Trastorno Relacionado con la Fenciclidina No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos tales como Dependencia a los Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (304.10), Abuso a los Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (305.40), Intoxicación con Sedantes,

15 Hipnóticos o Ansiolíticos (292.89), Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.0), Delirio por Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Demencia Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Amnésico Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno

20 Sicótico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Animo Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, o Trastorno de Ansiedad inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, o Disfunción Sexual Inducida por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos o Trastorno del Sueño Inducido por

63
85

Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos o Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Polisustancias tales como Dependencia de Polisustancias (304.80); y Trastornos Relacionados con Otras (o Desconocidas) Sustancias

5 tales como Esteroides Anabólicos, Inhalantes de Nitrato y Oxido Nitroso.

Trastornos del Sueño incluyendo los trastornos primarios del sueño tales como Disomnias tales como Insomnio Primario (307.42), Hipersomnio Primario (307.44), Narcolepsia (347), Trastornos del Sueño Relacionados con la Respiración (780.59), Trastorno del Sueño del Ritmo

10 Circadiano (307.45) y Disomnia No Especificada de Otra Manera (307.47); trastornos primarios del sueño tales como Parasomnias tales como Trastorno de Pesadillas (307.47), Trastorno de Terror al Sueño (307.46), Trastorno de Sonambulismo (307.46) y Parasomnia No Especificada de Otra Manera (307.47); Trastornos del Sueño Relacionados con Otro Trastorno Mental tal

15 como Insomnio Relacionado con Otro Trastorno Mental (307.42) e Hipersomnia Relacionada con Otro Trastorno Mental (307.44); Trastorno Del Sueño Debido a una Condición Médica General; y Trastorno del Sueño Inducido por una Sustancia incluyendo los subtipos Tipo Insomnio, Tipo Hipersomnia, Tipo Parasomnia y Tipo Mezclado.

20 Trastornos de la alimentación tales como la Anorexia Nerviosa (307.1) incluyendo los subtipos del Tipo de Restricción y el Tipo de Comer en Exceso/Purgante; Bulimia Nerviosa (307.51) incluyendo los subtipos del Tipo Purgante y el Tipo No Purgante; Obesidad; Trastorno de Comer de Manera

64
~~64~~

Compulsiva; y Trastorno Alimenticio No Especificado de Otra Manera (307.50).

- Trastorno Autista (299.00); Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad incluyendo los subtipos de Tipo Combinado de
- 5 Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (314.01), Tipo Predominantemente con Falta de Atención del Déficit de Atención/Hiperactividad (314.00), Tipo Hiperactivo-Impulso del Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (314.01) y Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad No Especificado de Otra Manera (314.9); Trastorno
- 10 Hiperquinético; Trastornos de Comportamiento Desorganizado tales como Trastorno de la Conducta incluyendo los subtipos del Tipo de Inicio en la Niñez (321.81), Tipo de Inicio en la Adolescencia (312.82) e Inicio No Especificado (312.89), Trastorno Oposicional Desafiante (313.81) y Trastorno de Comportamiento Desorganizado No Especificado de Otra Manera; y
- 15 Trastornos de Tic como el Trastorno de Tourette (307.23).

- Trastornos de la Personalidad, incluyendo los subtipos de Trastorno de Personalidad Paranoide (301.0), Trastorno de Personalidad Esquizoide (301.20), Trastorno de Personalidad Esquizotipal (301.22), Trastorno de Personalidad Antisocial (301.7), Trastorno de Personalidad
- 20 Límite (301.83), Trastorno de Personalidad Histriónica (301.50), Trastorno de Personalidad Narcisista (301.81), Trastorno de Personalidad Elusiva (301.82), Trastorno de Personalidad Dependiente (301.6), Trastorno de Personalidad

65
68

Obsesiva-Compulsiva (301.4) y Trastorno de Personalidad No Especificado de Otra Manera (301.9).

Mejora de la cognición incluyendo el tratamiento de la disminución de la cognición en otras enfermedades tales como esquizofrenia, 5 trastorno bipolar, depresión, otros trastornos siquiátricos y condiciones sicóticas asociadas con la disminución cognoscitiva, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, y

Disfunciones sexuales incluyendo los Trastornos del Deseo Sexual tales como el Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (302.71), y el 10 Trastorno de la Aversión Sexual (302.79); los trastornos de la excitación sexual tales como el Trastorno de la Excitación Sexual Femenina (302.72) y el Trastorno Eréctil Masculino (302.72); trastornos orgásmicos tales como el Trastorno Orgásmico Femenino (302.73), Trastorno Orgásmico Masculino (302.74) y la Eyaculación Prematura (302.75); trastorno de dolor sexual tal 15 como Dispareunia (302.76) y Vaginismo (306.51); Disfunción Sexual No Especificada de Otra Manera (302. 70); parafilias tales como Exhibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Frotteurismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Travéstico (302.3), Voyeurismo (302.82) y Parafilia No Especificada de Otra 20 Manera (302.9); trastornos de identidad del género tales como Trastorno de Identidad del Género en Niños (302.6) y Trastorno de Identidad del Género en Adolescentes o Adultos (302.85); y Trastorno Sexual No Especificado de Otra Manera (302.9).

66
~~66~~

Todas las varias formas y subformas de los trastornos mencionados en la presente, se contemplan como parte de la presente invención.

“Tratamiento” incluye profilaxis, en donde esto sea apropiado
5 para la condición relevante.

Se apreciará por aquellos con experiencia en la técnica que una o más entidades químicas seleccionadas de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y sus solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
10 de acuerdo con la invención, pueden utilizarse de manera ventajosa en conjunto con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, antagonistas de 5HT₃, agonistas de la serotonina, antagonistas de NK-1, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI), inhibidores no selectivos de la
15 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 anticonvulsivos y/o inhibidores de la
20 ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Se apreciará que los compuestos de la combinación o composición pueden administrarse de manera simultánea (ya sea en la misma o diferentes formulaciones farmacéuticas), de manera separada o secuencial.

67
67

Los antagonistas de 5HT₃ adecuados que pueden utilizarse en combinación con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyen, 5 por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de ondansetron, granisetron y metoclopramida.

Los agonistas de serotonina adecuados que pueden utilizarse en combinación con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyen, 10 por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de sumatriptan, rauwolscina, yohimbina y metoclopramida.

Los SSRI adecuados que pueden utilizarse en combinación con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos 15 farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina y zimeldina.

Los SNRI adecuados que pueden utilizarse en combinación con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos 20 farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyen, por ejemplo una o más entidades químicas seleccionadas de venlafaxina y reboxetina.

68
63

Los antidepresivos tricíclicos adecuados que pueden utilizarse en combinación con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyen, 5 por ejemplo una o más entidades químicas seleccionadas de imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que pueden utilizarse en combinación con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3- 10 benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de bupropion y amineptina.

Los agentes anticonvulsivos adecuados que pueden utilizarse en combinación con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3- 15 benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyen, por ejemplo, una o más entidades químicas seleccionadas de divalproex, carbamazepina y diazepam.

Los agentes NSAID adecuados que pueden utilizarse en 20 combinación con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyen,

69
69

por ejemplo una o más entidades químicas seleccionadas de ibuprofeno, aspirina y su metabolito activo de salicilato.

Los inhibidores de COX-2 adecuados que pueden utilizarse en combinación con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyen, por ejemplo, rofecoxib (disponible bajo el nombre comercial VIOXX®, de Merck, número de patente de E.U.A. 5,474,995); celecoxib (disponible bajo el nombre comercial CELEBREX®, de Pfizer, número de patente de E.U.A. 5,466,823); valdecoxib (disponible bajo el nombre comercial BEXTRA®, de Pfizer, número de patente de E.U.A. 6,633,272); etoricoxib (disponible bajo el nombre comercial ARCOXIA®, de Merck, número de patente de E.U.A. 5,861,419); lumiracoxib (disponible bajo el nombre comercial PREXIGE®, de Novartis); paracoxib (número de patente de E.U.A. 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-metansulfonilfenil)-pirazolo[1,5-b]piridacina (GlaxoSmithKline) y 2-butoxi-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (GlaxoSmithKline).

La sal del maleato de la Forma 2 de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-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 los trastornos psicóticos. Las

ventajas particulares asociadas con las combinaciones, usos y métodos de tratamiento de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen una

5 eficacia equivalente o mejorada a dosis de administración que son menores que aquéllas utilizadas comúnmente para los componentes individuales. Los tratamientos mejorados de los síntomas positivos y/o síntomas negativos y/o síntomas cognoscitivos del trastorno sicótico, también pueden observarse. Las combinaciones, usos y métodos del tratamiento de la invención también

10 pueden proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que fallan en responder de manera adecuada o que son resistentes al tratamiento con ciertos agentes antipsicóticos (también conocidos como agentes neurolepticos).

Las terapias de combinación de la invención de manera preferida, se administran de forma adjunta. Por administración adjunta se

15 quiere decir la administración coextensa o superpuesta de cada uno de los componentes en la forma de composiciones o dispositivos farmacéuticos separados. Este régimen de administración terapéutica de dos o más agentes terapéuticos se refiere generalmente por aquellos con experiencia en la técnica y en la presente como administración terapéutica adjunta; también se

20 conoce como administración terapéutica agregada. Cualquiera y todos los regimenes de tratamiento en los cuales un paciente recibe una administración terapéutica separada pero coextensa o superpuesta de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-

27
X

2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables y al menos un agente antisicótico, están dentro del alcance de la invención actual. En una modalidad de la administración terapéutica adjunta como se describe en la presente, un paciente es típicamente estabilizado en una administración terapéutica de uno o más de los componentes durante un periodo de tiempo, y a continuación recibe la administración de otro componente. La Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables pueden administrarse como un tratamiento terapéutico adjunto a pacientes que están recibiendo la administración de al menos un agente antisicótico, pero el alcance de la invención también incluye la administración terapéutica adjunta de al menos un agente antisicótico a pacientes que están recibiendo la administración de la sal del maleato de la Forma 2 del compuesto de fórmula (I) o los solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.

Las terapias de combinación de la invención también pueden administrarse de manera simultánea. Por administración simultánea, se quiere decir un régimen de tratamiento en donde los componentes individuales se administran juntos, ya sea en la forma de una sola composición o dispositivo farmacéutico que comprende o contiene ambos componentes, o como composiciones o dispositivos separados, cada uno que contiene uno de los componentes, administrados simultáneamente. Tales combinaciones de los componentes individuales separados para la

72
72

combinación simultánea, pueden proporcionarse en la forma de equipos de partes.

En un aspecto adicional, por lo tanto, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno sicótico por la administración terapéutica adjunta de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables, a un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antisicótico. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica adjunta, para el tratamiento de un trastorno sicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antisicótico. La invención proporciona además la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para utilizarse para la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de un trastorno sicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antisicótico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno sicótico mediante la administración terapéutica adjunta de al menos un agente antisicótico, a un paciente que recibe la

73
73

administración terapéutica de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de al menos un agente antisicótico

5 en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica adjunta, para el tratamiento de un trastorno sicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables. La invención

10 proporciona además al menos un agente antisicótico para la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de un trastorno sicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno sicótico mediante la administración terapéutica simultánea de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación

20 con al menos un agente antisicótico. La invención proporciona además el uso de una combinación de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un

74
7A

agente antisicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno sicótico. La invención proporciona además el uso de la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antisicótico en el tratamiento de un trastorno sicótico. La invención proporciona además la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma para utilizarse para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antisicótico en el tratamiento de un trastorno sicótico. La invención proporciona además el uso de al menos un agente antisicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en el tratamiento de un trastorno sicótico.

En aspectos adicionales, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno sicótico mediante la administración terapéutica simultánea de una composición farmacéutica que comprende la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o solvatos farmacéuticamente aceptables

de la misma, y al menos un agente que estabiliza el ánimo o antimaníaco, una composición farmacéutica que comprende la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma y al

5 menos un agente que estabiliza el ánimo o antimaníaco, el uso de una composición farmacéutica que comprende la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma y al

10 menos un agente que estabiliza el ánimo o antimaníaco, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno sicótico, o una composición farmacéutica que comprende la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, y al

15 menos un agente que estabiliza el ánimo o antimaníaco, para utilizarse en el tratamiento de un trastorno sicótico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un equipo de partes para utilizarse en el tratamiento de un trastorno sicótico, que comprende una primera forma de dosificación que comprende la Forma 2 de la sal del maleato de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-

20 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, y una o más formas de dosificación adicionales, cada una que comprende un agente antisicótico para la administración terapéutica simultánea.

26
26

Los ejemplos de fármacos antisicóticos que son útiles en la presente invención incluyen, de manera no exclusiva: butirofenonas, tales como haloperidol, pimozida y droperidol; fenotiacinas, tales como clorpromacina, tioridacina, mesoridacina, trifluoperacina, perfenacina, flufenacina, tifulpromacina, proclorperacina y acetofenacina; tioxantenos, tales como tiotixeno y clorprotixeno; tienobenzodiazepinas; dibenzodiazepinas; benzisoxazoles; dibenzotiazepinas; imidazolidinonas; benzisotiazolilpiperacinas; triacina tales como lamotrigina; dibenzoxazepinas, tales como loxapina; dihidroindolonas, tales como molindona; aripiprazol; y derivados de los mismos que tienen actividad antisicótica.

Los ejemplos de nombres comerciales y proveedores de los fármacos antisicóticos seleccionados que son adecuados para el uso en la presente invención son como sigue: clozapina (disponible bajo el nombre comercial CLOZARIL®, de Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible bajo el nombre comercial ZYPREXA®, de Lilly; ziprasidona (disponible bajo el nombre comercial GEODON®, de Pfizer); risperidona (disponible bajo el nombre comercial RISPERDAL®, de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible bajo el nombre comercial SEROQUEL®, de AstraZeneca); sertindol (disponible bajo el nombre comercial SERLECT®); amisulprida (disponible bajo el nombre comercial SOLION®, de Sanofi-Synthelabo); haloperidol (disponible bajo el nombre comercial HALDOL®, de Ortho-McNeil); decanoato de haloperidol (disponible bajo el nombre comercial decanoato de HALDOL®); lactato de haloperidol (disponible

77
27

bajo los nombres comerciales HALDOL® e INTENSOL®) clorpromacina (disponible bajo el nombre comercial THORAZINE®, de SmithKline Beecham (GSK); flufenacina (disponible bajo el nombre comercial PROLIXIN®, de Apothecan, Copley, Schering, Teva y American Pharmaceutical Partners, Pasadena); decanoato de flufenacina (disponible bajo el nombre comercial decanoato de PROLIXIN®); enantato de flufenacina (disponible bajo el nombre comercial PROLIXIN®); clorhidrato de flufenacina (disponible bajo el nombre comercial PROLIXIN®); tiotixeno (disponible bajo el nombre comercial NAVANE®; de Pfizer); clorhidrato de tiotixeno (disponible bajo el nombre comercial NAVANE®); diclorhidrato de trifluoperacina (10-[3-(4-metil-1-piperacil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiacina, disponible bajo el nombre comercial STELAZINE®, de SmithKline Beckman; perfenacina (disponible bajo el nombre comercial TRILAFON®; de Schering); perfenacina y clorhidrato de amitriptilina (disponible bajo el nombre comercial ETRAFON TRILAFON®);

15 tioridacina (disponible bajo el nombre comercial MELLARIL®; de Novartis, Roxane, HiTech, Teva y Alparma); molindona (disponible bajo el nombre comercial MOBAN®, de Endo); clorhidrato de molindona (disponible bajo el nombre comercial MOBAN®); loxapina (disponible bajo el nombre comercial LOXITANE®; de Watson); clorhidrato de loxapina (disponible bajo el nombre comercial LOXITANE®); y succinato de loxapina (disponible bajo el nombre comercial LOXITANE®). Además, pueden utilizarse benperidol (Glanimon®), peracina (Taxilan®) o melperona (Eunerpan®).

20

78
78

Otros fármacos antisicóticos adecuados incluyen promacina (disponible bajo el nombre comercial SPARINE®), triflurpromacina (disponible bajo el nombre comercial VESPRIN®), clorprotixeno (disponible bajo el nombre comercial TARACTAN®), droperidol (disponible bajo el nombre comercial INAPSINE®), acetofenacina (disponible bajo el nombre comercial TINDAL®), proclorperacina (disponible bajo el nombre comercial COMPAZINE®), metotrimepracina (disponible bajo el nombre comercial NOZINAN®), pipotiaccina (disponible bajo el nombre comercial PIPOTRIL®), iloperidona, pimozida y flupentixol.

10 En un aspecto adicional de la invención, los agentes antisicóticos adecuados incluyen olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

Para utilizarse en medicina, la Forma del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
15 benzazepinio o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra usualmente como una composición farmacéutica estándar. La composición farmacéutica puede ser para utilizarse en el tratamiento de cualquiera de las condiciones descritas en la presente.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente invención, se
20 proporciona una composición farmacéutica que comprende una o más entidades químicas seleccionadas de la Forma 2 del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

benzazepinio y un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

La Forma 2 del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse mediante cualquier método conveniente, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

La Forma 2 del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, tabletas, cápsulas y grajeas.

Una formulación líquida consistirá generalmente de una suspensión o solución de la Forma 2 del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en un portador líquido adecuado, por ejemplo, un solvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un solvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener también un agente de suspensión, un conservador, un agente saborizante o colorante.

Una composición en la forma de una tableta puede prepararse utilizando cualquier portador farmacéutico adecuado, utilizado de manera

rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales portadores incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Una composición en la forma de una cápsula puede prepararse utilizando procedimientos de encapsulación rutinarios. Por ejemplo, pueden prepararse pelotillas que contienen el ingrediente activo utilizando portadores estándar y a continuación llenarse en una cápsula de gelatina dura; de manera alterna, puede prepararse una dispersión o suspensión utilizando cualquier portador farmacéutico adecuado, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y la dispersión o suspensión se llena a continuación en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten de una solución o suspensión de la Forma 2 del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en un portador acuoso estéril o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinil pirrolidona, lecitina, aceite de cacahuate o aceite de sésamo. De manera alterna, la solución puede liofilizarse y a continuación reconstituirse con un solvente adecuado, justo antes de la administración.

Las composiciones para la administración nasal pueden formularse de manera conveniente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol, comprenden típicamente una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un solvente acuoso o no acuoso

farmacéuticamente aceptable, y se presentan usualmente en cantidades de una sola o múltiples dosis en forma estéril, en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o relleno para utilizarse con un dispositivo atomizador. De manera alterna, el recipiente sellado puede ser un

5 dispositivo de distribución unitaria, tal como un inhalador nasal de una sola dosis o un distribuidor de aerosol equipado con una válvula de dosificación, que pretende desecharse una vez que el contenido del recipiente se ha terminado. En donde la forma de dosificación comprende un distribuidor del aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido tal como

10 aire comprimido o un propelente orgánico tal como fluoroclorohidrocarbano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de una bomba-atomizador.

Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen tabletas, grageas y pastillas, en donde el ingrediente

15 activo se formula con un portador tal como azúcar y acacia, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones para la administración rectal están de manera conveniente en la forma de supositorios que contienen una base para supositorio convencional, tal como manteca de cacao.

20 Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen ungüentos, geles y parches. La composición está de manera adecuada en una forma de dosis unitaria tal como una tableta, cápsula o ampolla.

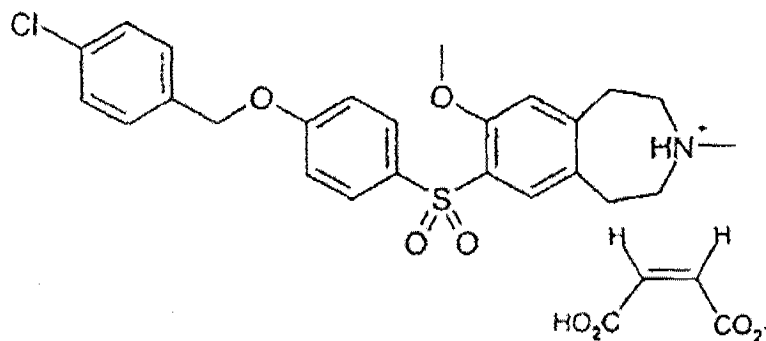
La Forma 2 del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-
8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio o un solvato
farmacéuticamente aceptable de la misma, se administrará normalmente en
un régimen de dosificación diario (para un paciente adulto) de, por ejemplo,
5 una dosis oral de entre 1 mg y 250 mg, tal como entre 1 mg y 250 mg, tal
como entre 2 mg y 120 mg, por ejemplo, entre 2 y 50 mg o una dosis
intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0.1 mg y 120 mg, por
ejemplo, entre 0.1 mg y 50 mg, por ejemplo, entre 1 y 25 mg del maleato de 7-
[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
10 benzazepinio, calculado como la base libre, el compuesto se administra 1 a 4
veces por día. De manera adecuada, los compuestos se administrarán
durante un periodo de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o
más.

No se han observado efectos toxicológicos adversos para los
15 compuestos de la invención a las dosis esperadas para ser aprobadas para la
administración terapéutica.

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos no
limitantes:

DESCRIPCION 1**Preparación del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato (D1)**

5



10

Una solución de ácido maleico (0.204 g, 1.76 mmoles) en etanol (2 mL), se agregó a una solución en ebullición de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.75 g, 1.6 mmoles) en etanol (5.5 mL), y la solución resultante se calentó bajo reflujo durante 30 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, resultando en algo de engrasamiento del producto. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó reposar durante la noche, resultando en una mezcla de dos fases. La mezcla se agitó y calentó a reflujo; una solución homogénea se obtuvo brevemente cuando el baño de calentamiento fue de 55°C, a continuación el producto se cristalizó. El calentamiento se continuó hasta reflujo, la suspensión se agitó durante 30 minutos, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, a continuación se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 30 minutos adicionales. La suspensión resultante se filtró; la torta se lavó con etanol frío (3.5 mL) y se

20

secó bajo vacío a 50°C para proporcionar el producto del título (D1), como un sólido blanco (0.86 g).

DESCRIPCION 2

5 Preparación del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato (D2)

Una solución de ácido maleico (27.1 g, 233.4 mmoles) en etanol (100 mL), se agregó en porciones a una solución en ebullición de la 7-[4-(4-clorobenciloxi)-bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (100.1 g, 212.0 mmoles) en etanol (1.05 L), y la solución resultante se dejó agitar durante 10 minutos y se regresó a reflujo. La solución se enfrió a 75°C, se sembró con maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato (100.8 mg), a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró; la torta se lavó con etanol (300 mL), y se secó bajo vacío a 60°C para proporcionar el producto del título (D2) como un sólido blanco (122.4 g). Inicio de la fusión 170-172°C;

20 δ_H (400 MHz, DMSO) 2.81 (3H, s, NCH_3), 3.10 (4H, s amplio, CH_2CH_2), 3.34 (4H, s amplio, 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 amplio); MS (ES+) m/z 474 (MH⁺), 472 (MH⁺, 100%) 192.

EJEMPLO 1

5 Maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2 (E1)

El maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, preparado de acuerdo con la descripción 2 anterior (1 g), se suspendió en 2-butanona, y la suspensión se calentó de temperatura ambiente a 40°C, a continuación se enfrió a 0°C y se volvió a calentar a 40°C a 0.3°C/minuto utilizando una Estación de Reacción Metz Syn¹⁰, suministrada por Radleys Discovery Technologies. El ciclo de temperatura se corrió 10 veces, a continuación la suspensión se enfrió a 20°C y se mantuvo durante 10 horas. La suspensión se filtró y el sólido resultante se secó bajo vacío para proporcionar el producto del título (E1).

28
76EJEMPLO 2

Preparación del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-
metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2
(E2)

5

El maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, preparado de acuerdo con la descripción 2 anterior (25 g), se disolvió en 9:1 de acetonitrilo:agua (60 mL) a 60°C, se agitó durante 1 hora, se enfrió a 50°C y se sembró utilizando
10 una semilla de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2 (0.25 g) como puede prepararse, por ejemplo, utilizando el método del Ejemplo 1 anterior. La mezcla resultante se enfrió a 15°C durante 12 horas y se agitó a 15°C durante 8 horas adicionales. El sólido se filtró, se lavó con 9:1 de
15 acetonitrilo:agua (10 mL), y se secó bajo vacío a 40°C para proporcionar el producto del título (E2) como un sólido blanco (18.79 g). Una muestra se secó además bajo vacío a 100°C durante 6 horas. Inicio de la fusión 171-172°C;

δ_H (400 MHz, DMSO) 2.81 (3H, s, NCH_3), 3.10 (4H, s amplio, CH_2CH_2), 3.31 (4H, s amplio, 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), 7.45 (4H, m, ArH), 7.80 (2H, d, $J = 7$, ArH), 7.82 (1H, s, ArH), 9.5-10.0 (1H, s amplio); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%) 192.

20

EJEMPLO 3**Preparación del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Forma 2, solvato de tetrahidrofurano (E3)**

5

El maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2 (2.5 g), se disolvió en tetrahidrofurano (250 mL) a reflujo, se agitó durante 30 minutos, se enfrió a 50°C y se sembró utilizando una semilla de maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2 (0.025 g). La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 141.75 horas. El sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano (25 mL) y se secó bajo vacío a 50°C durante 18 horas, para proporcionar el producto del título (E3) como un sólido blanco (1.16 g). Inicio de la fusión 171-172°C; tetrahidrofurano mediante Análisis GC 2.4%;

δ_H (400 MHz, DMSO) 1.78 (4H, m, $\underline{CH_2CH_2}$), 2.83 (3H, s, NCH_3), 3.12 (4H, s amplio, $\underline{CH_2CH_2}$), 3.33 (4H, s amplio, $\underline{CH_2CH_2}$), 3.62 (4H, m, $\underline{CH_2OCH_2}$), 3.74 (3H, s, OCH_3), 5.21 (2H, s, $ArCH_2$), 6.04 (2H, s, $-CH=CH-$), 7.10 (1H, s, ArH), 7.19 (2H, d, J = 9, ArH), 7.48 (4H, m, ArH), 7.83 (2H, d, J = 9, ArH), 7.84 (1H, s, ArH), 9.5-10.0 (1H, s amplio); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%) 192.

CUADRO 1

Angulos XRPD y espaciamentos d para el maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, Forma 2

5	Pos. [°2Theta]	Espaciamiento d [Å]
	5.6	15.8
	11.1	7.9
	13.3	6.7
	14.0	6.3
	14.5	6.1
	16.5	5.4
	16.7	5.3
	17.4	5.1
10	18.6	4.8
	19.5	4.5
	20.5	4.3
	20.6	4.3
	20.9	4.2
	21.1	4.2
	22.3	4.0
	22.7	3.9
	23.4	3.8
15	23.6	3.8
	23.8	3.7
	25.4	3.5
	26.7	3.3
	27.5	3.2
	27.9	3.2
	29.2	3.1

CUADRO 2

Angulos XRPD y espaciamentos d para el maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Forma 2, solvato de tetrahidrofurano

Pos. [°2Theta]	Espaciamiento d [Å]
5.6	15.8
13.2	6.7
14.3	6.2
14.8	6.0
16.1	5.5
16.5	5.4
16.7	5.3
18.6	4.8
19.4	4.6
20.2	4.4
20.4	4.4
20.7	4.3
21.3	4.2
22.4	4.0
23.4	3.8
23.5	3.8
23.8	3.7
25.1	3.5
26.6	3.4
27.6	3.2
28.0	3.2
29.2	3.1
32.2	2.8
33.0	2.7
34.8	2.6

Los análisis de Difracción de Polvo con Rayos X (XRPD) mostrados en las Figuras 1 y 4, se realizaron en un difractómetro de polvo Phillips X'pert, Modelo PW3040/60, número de serie DY1379 utilizando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron; radiación: Cu

K_{α} , tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de inicio: $2.0^{\circ}2\theta$, ángulo final: $40.0^{\circ}2\theta$, tamaño del paso: $0.0167^{\circ}2\theta$, tiempo por paso: 31.75 segundos. La muestra se preparó utilizando una técnica de oblea de silicio. Los picos con intensidades relativas mayores que 5% se incluyen en los Cuadros 1 y 2.

El espectro Raman de los productos (Figuras 2 y 5), se registró con la muestra en un tubo de RMN utilizando un espectrómetro E.S.P. FT-Raman Nicolet 960, número de serie 5880, a una resolución de 4 cm^{-1} con una excitación de un láser de Nd:VO₄ (1064 nm) con una salida de potencia de 400 mW. Se aplicó un umbral absoluto de 0.5 y una sensibilidad de 65% para el propósito de la selección del pico.

El termograma DSC de los productos (Figuras 3 y 6), se registró en un Thermal Analysis DSC Q1000, número de serie 1000-0060. La muestra se calentó a $10^{\circ}\text{C minuto}^{-1}$ en una artesa abierta.

Todas las publicaciones, incluyendo de manera no exclusiva las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta especificación, se incorporan en la presente como referencia, como si cada publicación individual estuviera indicada de manera específica e individual como incorporada como referencia en la presente, como si se expusiera completamente.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una o más entidades químicas seleccionadas de una forma cristalina de la Forma 2 del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 2.- La Forma 2 del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, Anhidrato, caracterizada por su patrón de difracción de polvo con rayos X (XRPD) con señales sustancialmente como se listan en el Cuadro 1.

15 3.- La Forma 2 del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio, solvato de tetrahidrofurano, caracterizada por su patrón de difracción de polvo con rayos X (XRPD) con señales sustancialmente como se listan en el Cuadro 2.

20 4.- Una composición farmacéutica que comprende una entidad química de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5.- Una entidad química de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para utilizarse en terapia.

OPC
9/3

6.- La entidad química de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque es para utilizarse en el tratamiento de un trastorno sicótico.

5 7.- La entidad química de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno sicótico.

8.- Un método de tratamiento de un trastorno sicótico en mamíferos incluyendo humanos, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de una entidad química de
10 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

RESUMEN DE LA INVENCIONHandwritten signature and initials in the top right corner.

La presente invención se relaciona con una forma polimórfica
novedosa del maleato de 7-[4-(4-clorobenciloxi)bencensulfonil]-8-metoxi-3-
5 metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio y un solvato farmacéuticamente
aceptable del mismo, una formulación farmacéutica, el procedimiento para su
preparación y su uso en medicina, en particular su uso como un agente
antisicótico.

10

15

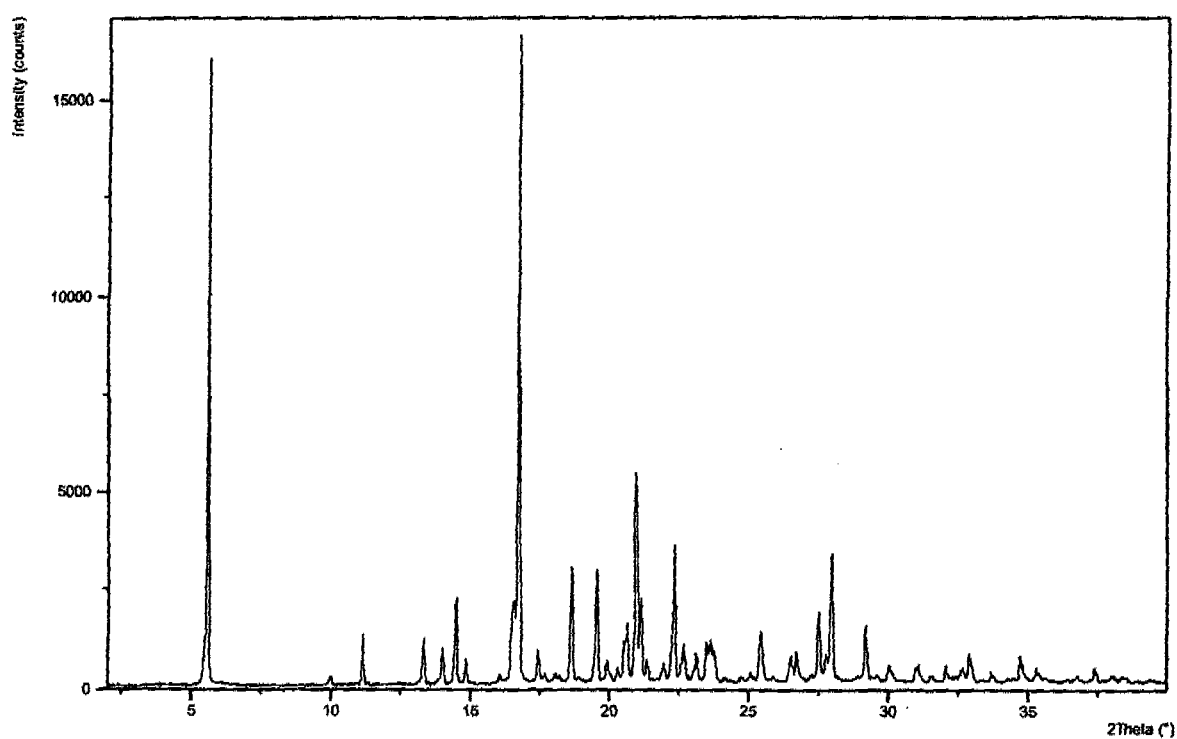
20

DH

P07/2009F

94

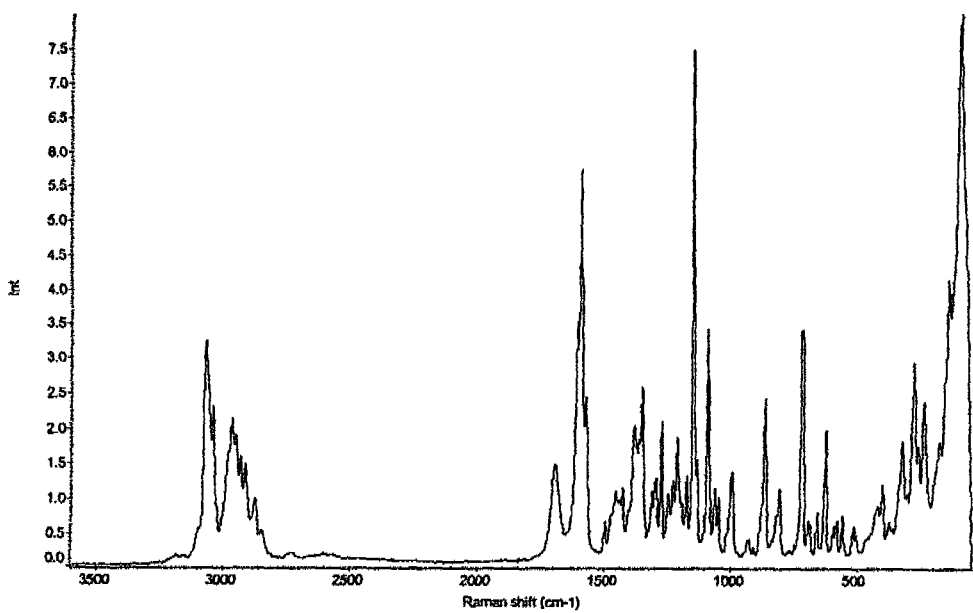
Figure 1: Diffractogram of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2.



5

95
95

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



5

Bands were observed at: 3071, 3041, 2967, 2952, 2933, 2914, 2878, 1696, 1609, 1593, 1575, 1495, 1458, 1430, 1385, 1353, 1314, 1298, 1277, 1250, 1230, 1214, 1176, 1151, 1135, 1092, 1063, 1049, 998, 867, 809, 718, 694, 660, 634, 628, 594, 581, 560, 516, 423, 404, 378, 329, 281, 265, 243, 181, 146 & 102cm⁻¹.

10

Figure 3: DSC thermogram of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium maleate, Anhydrate Form 2.

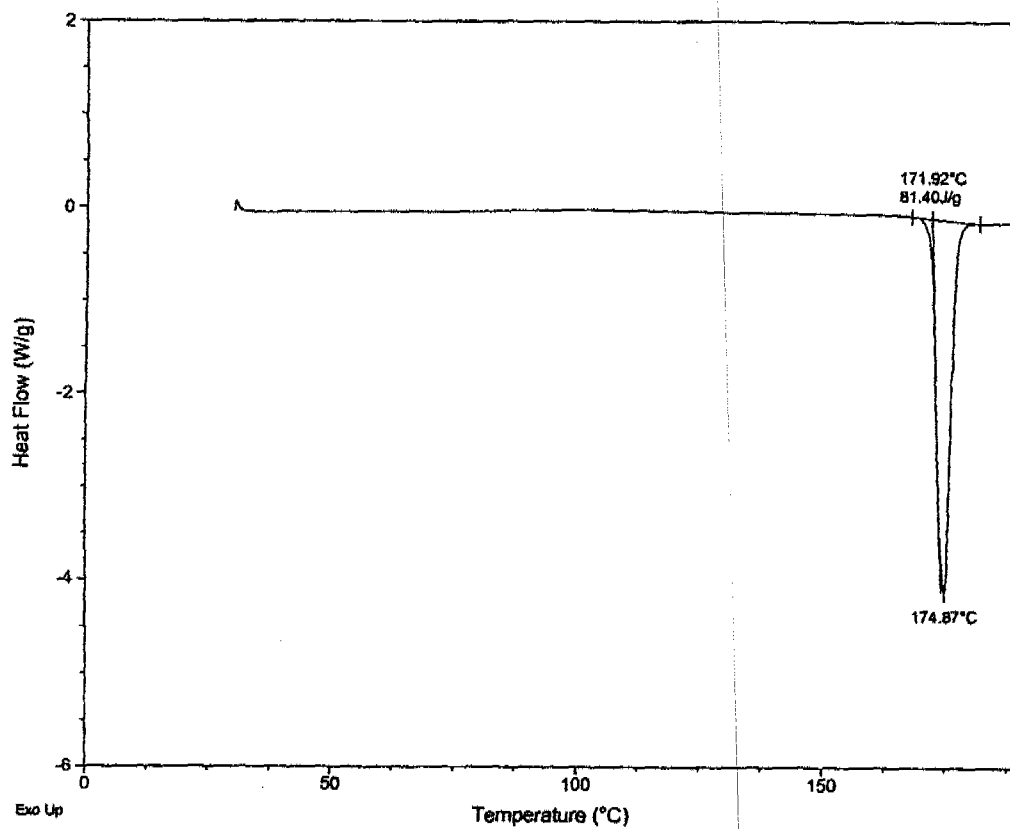
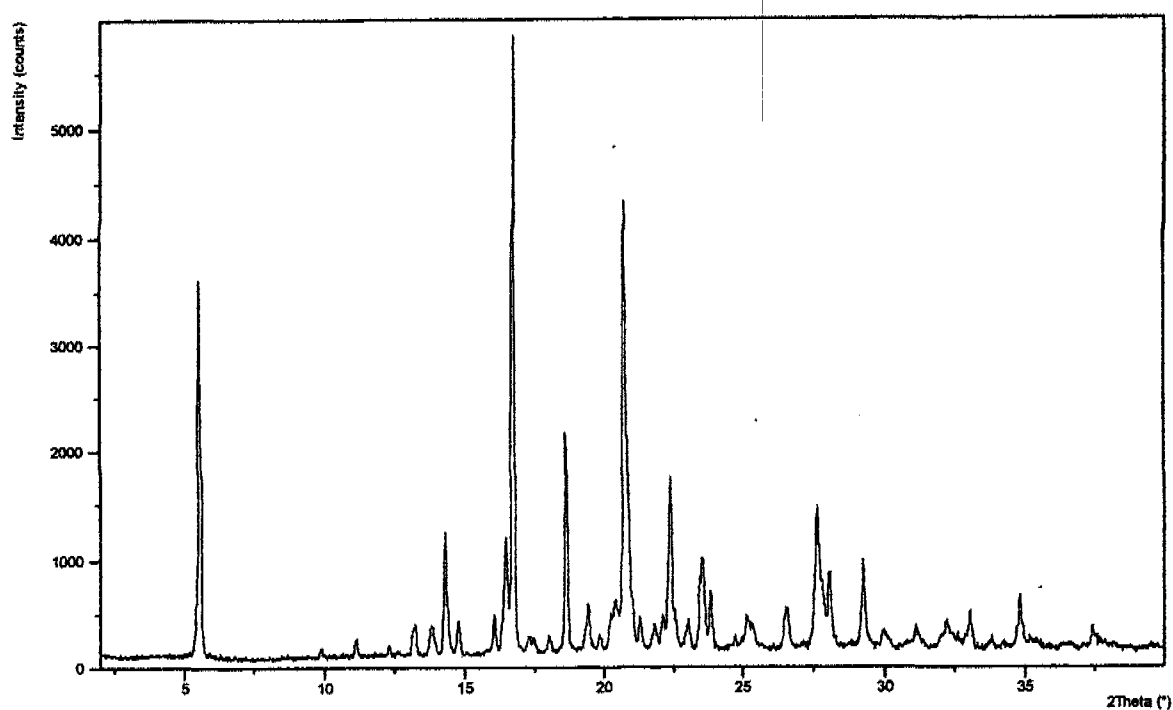
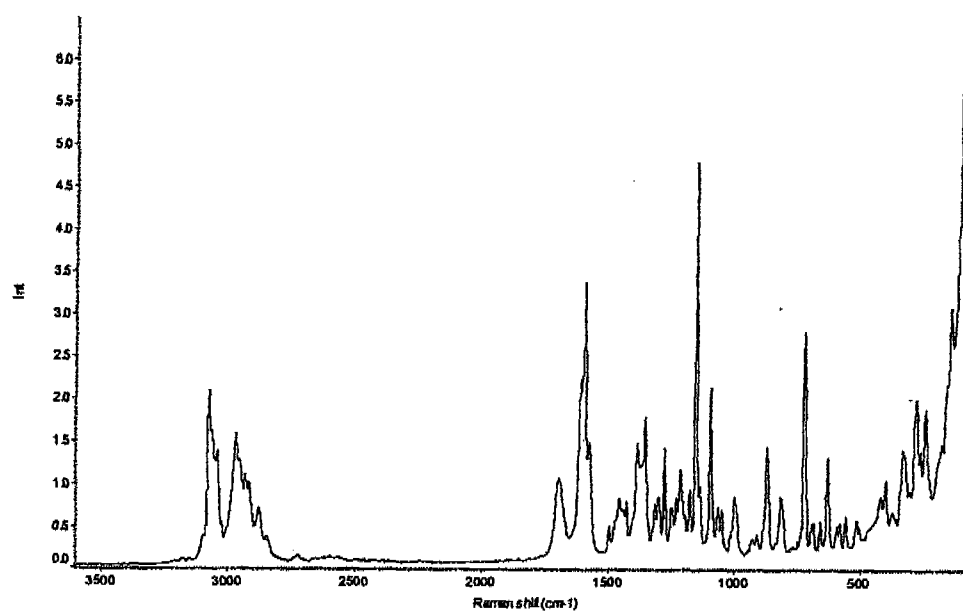


Figure 4: Diffractogram of 7-[4-(4-chlorobenzyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinium maleate, Form 2, tetrahydrofuran solvate.



5

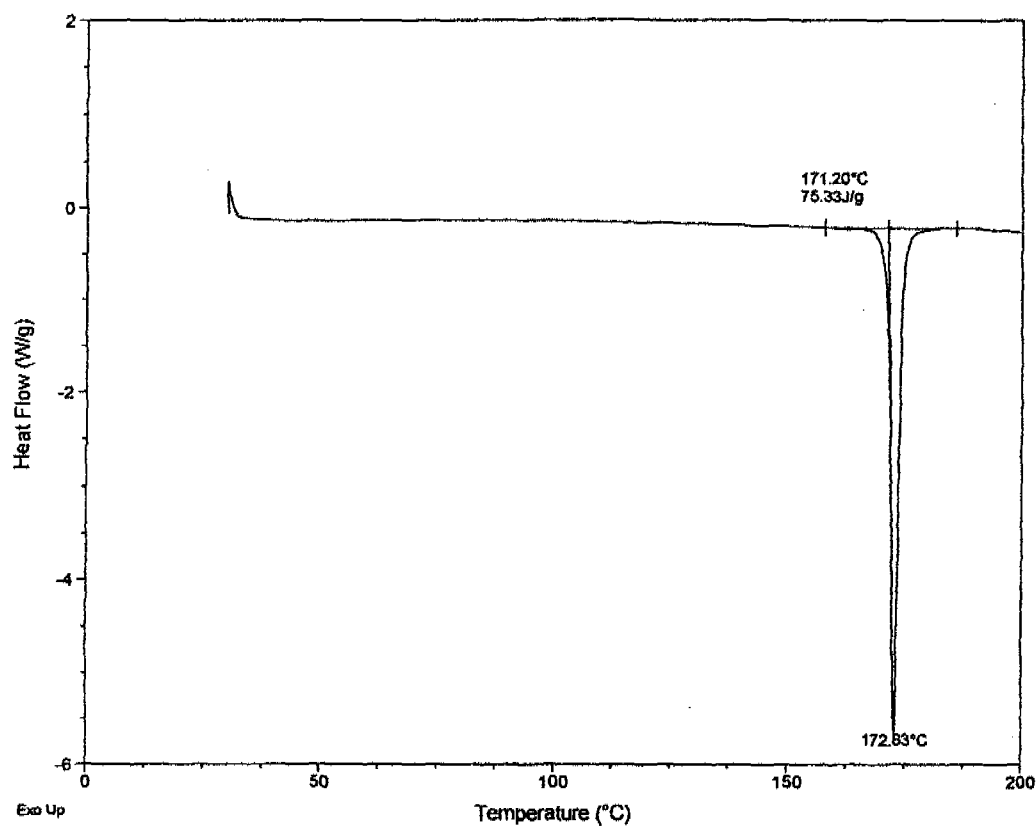
Figure 5: Raman spectrum of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium maleate, Form 2, tetrahydrofuran solvate.



Bands were observed at: 3075, 3041, 2966, 2931, 2881, 1694, 1609, 1593, 1574, 1458, 1430, 1386, 1354, 1315, 1299, 1276, 1250, 1230, 1214, 1176, 1151, 1135, 1092, 1062, 1049, 997, 869, 814, 723, 687, 659, 634, 628, 582, 561, 516, 423, 403, 378, 335, 280, 265, 245, 146 & 101 cm^{-1} .

99

Figure 6: DSC thermogram of 7-[4-(4-chlorobenzoyloxy)benzenesulfonyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium maleate, Form 2, tetrahydrofuran solvate.



5

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DOLTON, Peter, I.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year)
08 November 2007 (08.11.2007)

Applicant's or agent's file reference
JYR/PB61427

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/004954

International filing date (day/month/year)
22 May 2006 (22.05.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

HOLLAS, Simon John
GlaxoSmithKline
Old Powder Mills
Near Leigh
Tonbridge Kent TN11 9AN
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

HOLLAS, Simon John
GlaxoSmithKline
St. George's Avenue
Weybridge
Surrey KT13 0DE
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Descloux Sylvaine

e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

Facsimile No. +41 22 338 89 70

107
107

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DOLTON, Peter, I.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year)

08 November 2007 (08.11.2007)

Applicant's or agent's file reference

JYR/PB61427

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2006/004954

International filing date (day/month/year)

22 May 2006 (22.05.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

KING, Ian James
GlaxoSmithKline
Old Powder Mills
Near Leigh
Tonbridge Kent TN11 9AN
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

KING, Ian James
GlaxoSmithKline
Gunnels Wood Road
Stevenage
Hertfordshire SG1 2NY
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Descloux Sylvaine

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Facsimile No. +41 22 338 89 70

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/004954

XZ
102

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D223/16 A61K31/55 A61P25/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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.
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 page 4, line 4 - line 24 page 50; example 31 claims 11-15	1-8
P, X	WO 2005/051916 A (GLAXO GROUP LIMITED; CLAPHAM, DAVID) 9 June 2005 (2005-06-09) cited in the application examples 1-4 claims 1-10	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

1 August 2006

Date of mailing of the international search report

10/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/004954

103

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 8 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/EP2006/004954

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
			EP 1511727 A2	09-03-2005
			JP 2005531579 T	20-10-2005
			MX PA04011945 A	31-03-2005
			US 2005261279 A1	24-11-2005
WO 2005051916	A	09-06-2005	AR 046719 A1	21-12-2005
			AU 2004293179 A1	09-06-2005

Fecha: 2017-06-28 11:49:25 Dep: MEXICANA S.A. DE C.V.
 Emisor: ELIENIDYR Lda: 30% EPR Y 70% EPR
 Act: 411 PRESENTACION Folio: 14



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

19

En

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

~~106~~
105

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 106

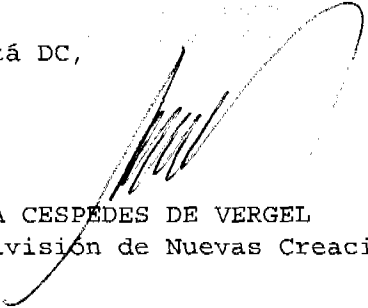
2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	7 122865
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/004954
	Fecha inicio fase nacional	24/12/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5188
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



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

adpa11