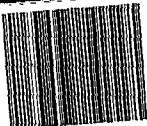


PETITORIO



02 109196 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02109196 00000000

Folios: 64

Fecha (AMD): 2002-12-02 17:00:25

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIAFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Connecticut, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: CHANDRA AGGARWAL PRAKASH, TERESA AANNETTE SMOLAREK.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, EUA.; Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, EUA

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/00933

Fecha Mayo 28, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/91756

Fecha Diciembre 06, 2001

6 Título (54)

S-METIL-DIHIIDRO-ZIPRASIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y OCULARES.

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/496

8 Prioridad

SI

X

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Junio 02, 2000

Junio 16, 2000

(31) Número de Solicitud

60/209,136

60/212,172

9 Comprobante de pago No. 76,266

Fecha 15-11-02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

7

3

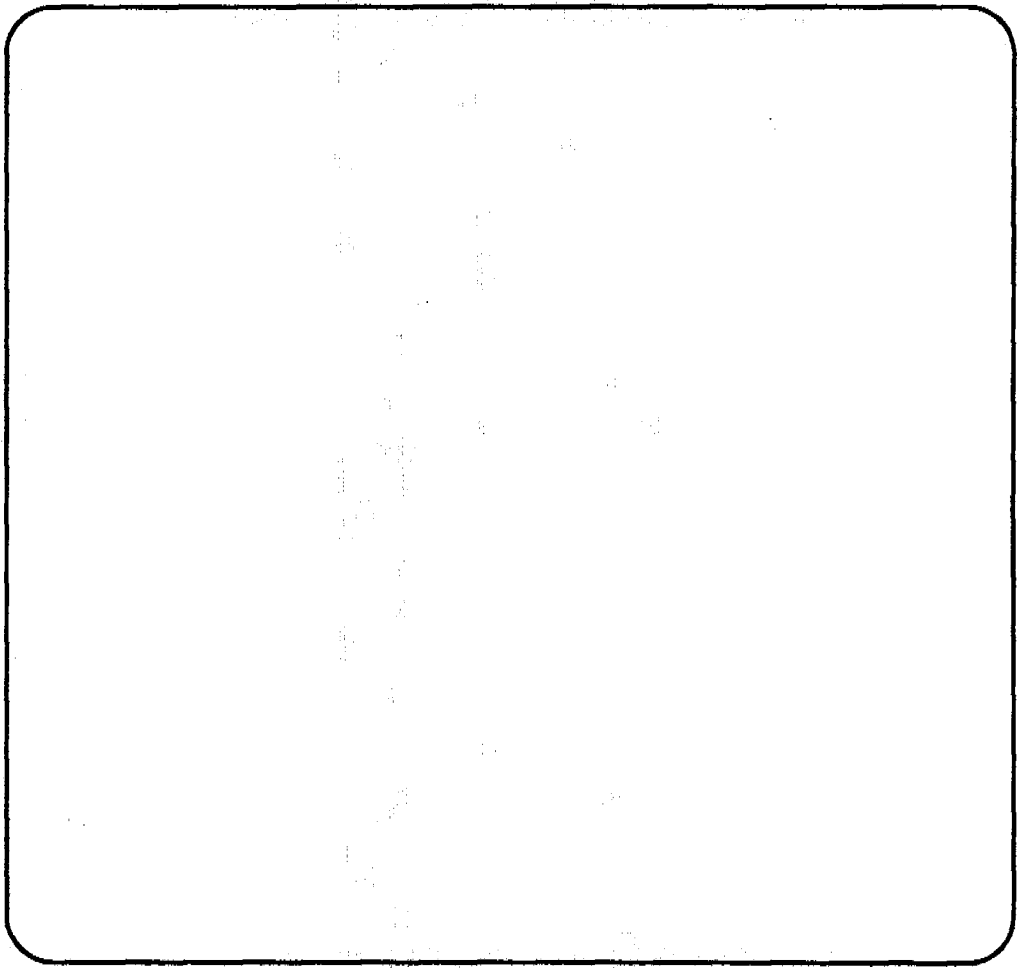
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☒ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Bta T.P. 74295



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02109196 00000000 Folios: 64
Fecha (AMD): 2002-12-02 17:00:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 76,266
FECHA : NOVIEMBRE 15 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7970370	15/11/2002	3,780,000.00

***** CONCEPTO *****

CATEGORISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SDN: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

145

Notable
paleo

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

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Público -

Horne Engall & Freedam- sello notarial en alto relieve

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

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

COMO EL CIRCULO ONCE DE ESTE
CIRCULO ASO CONSTA QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
7 SET 2002
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
JULIANA NAVARRO DE PAUTISTA
SECRETARIA DE ESTADO

7
8
6
2
PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER PRODUCTS INC., compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a **CARLOS R. OLARTE**.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

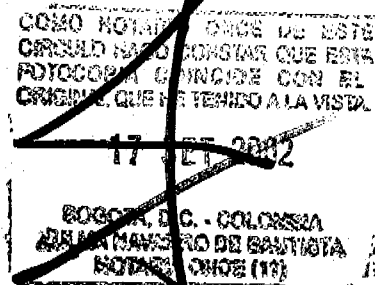
Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 19

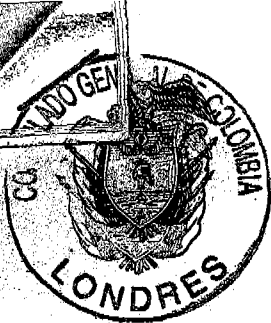


21706U
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

2001 FEB 11 11:00

**JEFÉ DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.**

COLO NOTARIO ONCE DE ABRIL DE 1982
CALLE 1400 COMISARIA DE COLOMBIA
BOGOTA D.C. 11001



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 9893 TELEFAX: 020 7637 5604
E-MAIL: CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

8
67

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor **KENNETH GREENWOOD**, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por **J. M. A. MASON**, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que **PFIZER PRODUCTS INC.** es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

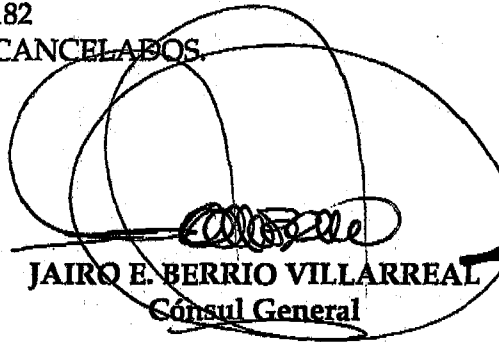
Que el Señor **J. TREVOR LUMB**, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario **KENNETH GREENWOOD**.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0182

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.


JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAY QUE COMPROBAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

17 SET 2002

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
JESÚS FAVARRO DE BASTIDA
NOTARIO ONCE (11)

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE JUSTICIA
2008 FEB - 2 P 3 11
SECRETARÍA DE JUSTICIA
SALA DE DECISIONES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
407608
COTA FOLIA AL ARRECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COLOMBIA NOTARIO ONCE DE JUSTICIA
FOTOCOPIA
ORIGINAL QUE HE TENIDO EN MI
17 SET 2007
SECRETARÍA DE JUSTICIA
SALA DE DECISIONES

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

9
7
8

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of January

A los dias del mes de

19 2001, the undersigned Notary

de 19, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That J. Trevor Lumb

1. Que

of legal age and domiciled in U.S.A.

mayor y domiciliado en

set his hand on the foregoing document.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

de la persona jurídica

Pfizer Inc

4. That the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

New York, NY.

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

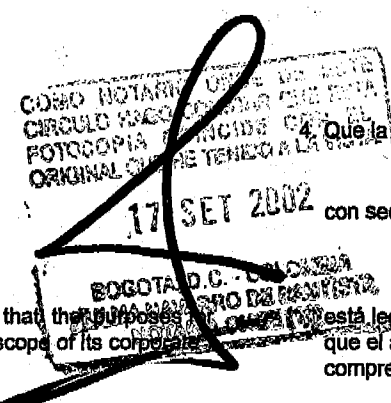
Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public



El Notario Público

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653464**

Date **8 January, 2001**

This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**



*For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs*

*Confirmed Verified And
In The Town Of Egham*

This

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

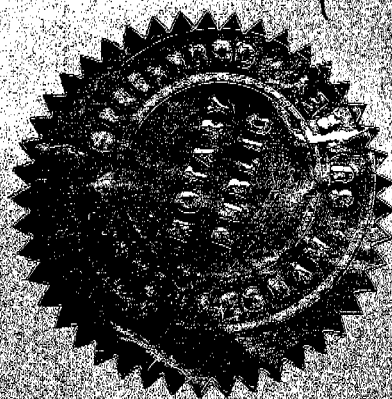
ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

The undersigned

PFIZER PRODUCTS, INC.

located in

Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and 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 patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York,
United States of America.

On the 2nd

day of January 20th

J. Trevor Lumb
J. Trevor Lumb
Vice President

XX

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en

Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, cesiones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios 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 las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales, de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

BOGOTA D.C. COLOMBIA
EL PRESIDENTE DE LA ASAMBLEA DE PATENTISTAS
BOGOTA D.C. COLOMBIA

los

días del mes de

12
910

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 484/02 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 26 de noviembre de 2002 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Traspaso de Invento a la compañía PFIZER PRODUCTS INC. Certificación notarial suscrita por Kenneth Greenwood, Notario Público de Egham, Surrey, Reino Unido, y legalizaciones subsiguientes.

PC11029/20208

CO-1

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.** todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil Mejora en **S-METIL-DIHIDRO-ZIPRASIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y OCULARES**, en lo que concierne a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC.** de conformidad con este traspaso.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

43
10/11

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

(Fdo.) Chandra Aggarwal Prakash Groton, Connecticut, EUA - 18 mayo 2001
Lugar, fecha y firma - Chandra Aggarwal Prakash

(Fdo.) Teresa Annette Smolarek Groton, Connecticut, EUA - 18 mayo 2001
Lugar, fecha y firma - Teresa Annette Smolarek

Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 29 días del mes de mayo de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PÚBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por K Greenwood
3. actuando en calidad de Notario Público
4. lleva el sello/timbre de el antedicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 30 de mayo de 2001

12
47

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Commonwealth

8. No. **G898972**

9. Sello:

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y
de la Commonwealth)

10. Firma

(Fdo.) **T.S. Cunningham**

Por el Secretario de Estado

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **S-METHYL-DIHYDRO-ZIPRASIDONE FOR TREATMENT OF PSYCHIATRIC AND OCULAR DISORDERS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Chandra Aggarwal Prakash Groton, Connecticut, USA - 18 May 2001
Place, date and signature - Chandra Aggarwal Prakash

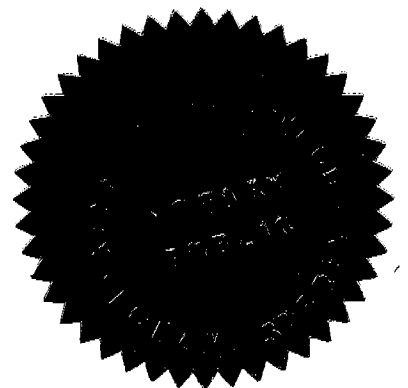
Teresa Annette Smolarek Groton, Connecticut, USA - 18 May 2001
Place, date and signature - Teresa Annette Smolarek



Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 29th Day Of May 2001

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

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

13
14

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 **K Greenwood**
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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **30 May 2001**
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

G898972

Stamp:
timbre:



10. Signature: **T.S. Cunningham**

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 December 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/91756 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/496,
A61P 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/14, 27/06, 27/02

(74) Agents: LUMB, Trevor, J., et al.; c/o Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8ER (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB01/00933

(22) International Filing Date: 28 May 2001 (28.05.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/209,136 2 June 2000 (02.06.2000) US
60/212,172 16 June 2000 (16.06.2000) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~ CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): PRAKASH, Chan-
dra, Aggarwal [US/US]; Pfizer Global Research & De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
SMOLAREK, Teresa, Annette [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: S-METHYL-DIHYDRO-ZIPRASIDONE FOR TREATMENT OF PSYCHIATRIC AND OCULAR DISORDERS

(57) Abstract: This invention relates to pharmaceutical compositions containing S-methyl-dihydro-ziprasidone and to the use of such compound and its pharmaceutically acceptable salts for the treatment of psychiatric and ocular disorders. More specifically, it relates to the use of such compound and its pharmaceutically acceptable salts for the treatment of a disorder or condition selected from: schizophrenia, anxiety disorders such as generalized anxiety disorder, panic disorder, posttraumatic stress disorder and phobias (e.g., social phobia, agoraphobia etc.); psychotic episodes of anxiety: anxiety, agitation, excessive aggression, tension, or social or emotional withdrawal associated with psychosis; psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, and mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; dementias such as dementias associated with Alzheimer's disease; drug-induced and neurodegeneration based dyskinesias; obsessive compulsive disorder; Tourette's syndrome; glaucoma; and ischemic retinopathy.

WO 01/91756 A2

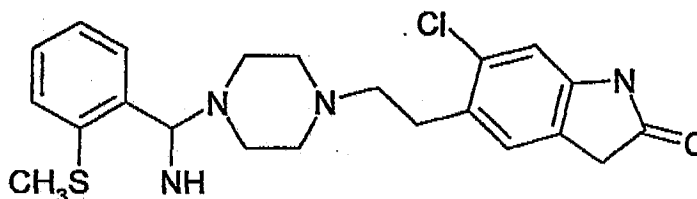
18
15
10

S-METHYL-DIHYDRO-ZIPRASIDONE FOR TREATMENT OF PSYCHIATRIC AND OCULAR DISORDERS

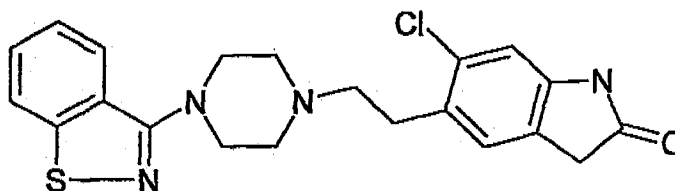
Background of the Invention

This invention relates to pharmaceutical compositions containing S-methyl-dihydro-
ziprasidone and to the use of such compound and its pharmaceutically acceptable salts for
the treatment of psychiatric and ocular disorders. More specifically, it relates to the use of
such compound and its pharmaceutically acceptable salts for the treatment of a disorder or
condition selected from: schizophrenia, anxiety disorders such as generalized anxiety
disorder, panic disorder, posttraumatic stress disorder and phobias (e.g., social phobia,
agoraphobia etc.); psychotic episodes of anxiety: anxiety, agitation, excessive aggression,
tension, or social or emotional withdrawal associated with psychosis; psychotic mood
disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with
psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder,
and mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with
mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; dementias such as dementias
associated with Alzheimer's disease; drug-induced and neurodegeneration based
dyskinesias; obsessive compulsive disorder; Tourette's syndrome; glaucoma; and ischemic
retinopathy.

S-methyl-dihydro-ziprasidone, which has the following structure,



and the chemical name 6-chloro-5-(2-{4-[imino-(2-methylsulfany]phenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one, is an active metabolite of the antipsychotic drug ziprasidone, which has the following structure



15
16
17

issued on November 28, 1989, United States Patent 5,312,925, which issued on May 17, 1994 and United States Patent 5,338,846, which issued on August 16, 1994. The use of ziprasidone and such related compounds for the treatment of obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome is referred to in United States Patent Application 09/146,289, which

5 was filed on September 3, 1998. The use of ziprasidone and such related compounds for the treatment of behavioral symptoms associated with psychosis is referred to in United States Patent Application 09/216,344, which was filed on December 8, 1998. The use of ziprasidone and such related compounds for the treatment of glaucoma and ischemic retinopathy is referred to in United States Patent Application 09/314,792, which was filed on May 18, 1999.

10 All of the foregoing patents, patent applications and journal articles are incorporated herein by reference in their entireties.

Summary of the Invention

This invention relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from: schizophrenia, anxiety disorders such as generalized anxiety

15 disorder, panic disorder, posttraumatic stress disorder and phobias (e.g., social phobia, agoraphobia etc.); psychotic episodes of anxiety: anxiety, agitation, excessive aggression, tension, or social or emotional withdrawal associated with psychosis; psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder,

20 and mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; dementias such as dementias associated with Alzheimer's disease; drug-induced and neurodegeneration based dyskinesias; obsessive compulsive disorder; Tourette's syndrome; glaucoma; and ischemic retinopathy in a mammal, including a human, comprising an amount of S-methyl-dihydro-

25 ziprasidone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention relates to a method of treating a disorder or condition selected from: schizophrenia, anxiety disorders such as generalized anxiety disorder, panic disorder, posttraumatic stress disorder and phobias (e.g., social phobia, agoraphobia etc.); psychotic

30 episodes of anxiety: anxiety, agitation, excessive aggression, tension, or social or emotional withdrawal associated with psychosis; psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, and mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder,

35 and conduct disorder; dementias such as dementias associated with Alzheimer's disease; drug-induced and neurodegeneration based dyskinesias; obsessive compulsive disorder; Tourette's syndrome; glaucoma; and ischemic retinopathy in a mammal, including a human,

20
17
18

comprising administering to said mammal an amount of S-methyl-dihydro-ziprasidone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition. This method is hereinafter also referred to as "the inventive method".

5 The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorders or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

10 The present invention also relates to the above inventive method, wherein a radiolabelled form of S-methyl-dihydro-ziprasidone is used instead of S-methyl-dihydro-ziprasidone. Preferred radiolabelled compounds of S-methyl-dihydro-ziprasidone are those wherein the radiolabels are selected from as ^3H , ^{11}C , ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I and ^{125}I . Such radiolabelled compounds are useful as research and diagnostic tools in metabolism pharmacokinetics studies and in binding assays in both animals and man.

15 Examples of pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of formula I are the salts of hydrochloric acid, p-toluenesulfonic acid, fumaric acid, citric acid, succinic acid, salicylic acid, oxalic acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, tartaric acid, maleic acid, di-p-toluoyl tartaric acid, acetic acid, sulfuric acid, hydroiodic acid and mandelic acid.

20 A more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is schizophrenia.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is selected from generalized anxiety disorder, panic disorder, post traumatic stress disorder and phobias.

25 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is obsessive-compulsive disorder.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is glaucoma.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is ischemic retinopathy.

30 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is bipolar disorder.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is Tourette's syndrome.

35 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is a drug induced dyskinesia.

24
18
19

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is a neurodegeneration based dyskinesia.

5 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is a mood disorder associated with a psychotic disorder such as acute mania or depression associated with bipolar disorder, or mood disorders associated with schizophrenia.

10 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is a behavioral disturbance associated with mental retardation, autistic disorder, or conduct disorder.

15 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is selected from vascular dementia, dementia due to HIV disease, dementia due to head trauma, dementia due to Parkinson's disease, dementia due to Huntington's disease, dementia due to Pick's disease, dementia due to Creutzfeldt-Jakob disease, substance-induced persisting dementia, dementia due to multiple etiologies and dementia not otherwise specified (NOS).

20 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is a dementia of the Alzheimer's type and is selected from the group consisting of dementia of the Alzheimer's type with early onset uncomplicated, dementia of the Alzheimer's type with early onset with delusions, dementia of the Alzheimer's type with early onset with depressed mood, dementia of the Alzheimer's type with late onset uncomplicated, dementia of the Alzheimer's type with late onset with delusions and dementia of the Alzheimer's type with late onset with depressed mood.

25 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is selected from panic disorder without agoraphobia, panic disorder with agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, social phobia, posttraumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder, substance-induced anxiety disorder and anxiety disorder not otherwise specified (NOS).

30 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is a psychotic mood disorder.

35 Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is selected from depressive disorders, bipolar disorders, mood disorder with depressive features, mood disorder with major depressive-like episode, mood disorder with manic features, mood disorder with mixed features, substance-induced mood disorder and mood disorder not otherwise specified (NOS).

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is selected from the group consisting of major depressive disorder (single episode) and major depressive disorder (recurrent).

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is selected from bipolar I or II disorder (single manic episode), bipolar I or II disorder (most recent episode hypomanic), bipolar I or II disorder (most recent episode manic, bipolar I or II disorder most recent episode mixed, bipolar I or II disorder most recent episode depressed), cyclothymic disorder and bipolar disorder not otherwise specified (NOS).

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is schizophrenia of the paranoid type, disorganized type, catatonic type, undifferentiated type or residual type.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is a behavioral manifestation of mental retardation.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is a behavioral manifestation of conduct disorder.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above inventive method wherein the disorder or condition being treated is a behavioral manifestation of autistic disorder.

All the psychiatric disorders and conditions referred to herein are known to those of skill in the art and defined as in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, American Psychiatric Association, 1994 (DMS IV), which is incorporated herein by reference in its entirety.

Detailed Description of the Invention

S-methyl-dihydro-ziprasidone can be prepared by reacting dihydro-ziprasidone with a methylating agent (e.g., iodomethane or diazomethane), preferably with iodomethane. This reaction is preferably carried out under a nitrogen atmosphere. It is typically carried out in a lower alkanol solvent such as methanol, ethanol or propanol, preferably methanol, at a temperature from about 0°C to about the reflux temperature of the solvent, preferably at about room temperature, in the presence of a strong base such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, potassium or sodium t-butoxide, or potassium or sodium carbonate.

Dihydro-ziprasidone can be prepared as described in United States Patent 5,935,960, which issued on August 10, 1999. This patent is incorporated herein by reference in its entirety.

27
20
21

The pharmaceutically acceptable acid addition salts of S-methyl-dihydro-ziprasidone are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of the free base (I) with about one chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid. Conventional concentration and recrystallization techniques are employed in isolating the salts. Illustrative of suitable acids are the acetic, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, sulfonic, sulfuric, isonicotinic, lactic, salicylic, citric, tartaric, pantothenic, bitartaric, ascorbic, succinic, maleic, fumaric, glucaronic, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic, and gluconic acids.

S-methyl-dihydro-ziprasidone and its pharmaceutically acceptable salts (referred to collectively, hereinafter, as "the active compounds of this invention"), can be administered to a human subject either alone, or, preferably, in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents, in a pharmaceutical practice. Such compounds can be administered orally or parenterally. Parenteral administration includes especially intravenous and intramuscular administration. Additionally, in a pharmaceutical composition comprising an active compound of this invention, the weight ratio of active ingredient to carrier will normally be in the range from 1:6 to 2:1, and preferably 1:4 to 1:1. However, in any given case, the ratio chosen will depend on such factors as the solubility of the active component, the dosage contemplated and the precise route of administration.

The active compounds of this invention can be administered to mammals via either the oral, parenteral (such as subcutaneous, intravenous, intramuscular, intrasternal and infusion techniques), rectal, intranasal or topical routes. In general, these compounds are most desirably administered in doses ranging from about 0.5 to about 500 mg per day, in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of about 10 mg to about 80 mg per kg of body weight per day is most desirably employed. Nevertheless, variations may occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such higher dose levels are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active compounds of this invention can be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by any of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of this invention can be administered in a wide variety of different

29
21
22

dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutically-effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

For oral use in treating the various disorders and conditions referred to above, the can be administered, for example, in the form of tablets or capsules, or as an aqueous solution or suspension. Tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

For intramuscular, parenteral and intravenous use, sterile solutions of the active ingredient can be prepared, and the pH of the solutions should be suitably adjusted and buffered. For intravenous use, the total concentration of solutes should be controlled to render the preparation isotonic.

Additionally, it is also possible to administer the compounds of the present invention topically when treating ocular disorders such as glaucoma and ischemic retinopathy and this

25
23

may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

The following example illustrates the synthesis of S-methyl-dihydro-ziprasidone.

EXAMPLE 1

5 6-CHLORO-5-(2-{4-[IMINO-(2-METHYLSULFANYLPHENYL)-METHYL]-PIPERAZIN-1-YL}-
ETHYL)-1,3-DIHYDRO-INDOL-2-ONE

Potassium hydroxide (1.82 grams) was added to methanol (1300 ml) under a nitrogen atmosphere and stirred for 15 minutes at 21°C. Dihydro-ziprasidone (13.0 grams, 31.3 mmol) was added and the mixture was stirred at 21°C until a solution was formed. Iodomethane
10 (2.34 ml, 37.7 mmol, 1.2 equivalents) was added and the solution was allowed to stir overnight at 21°C. The progress of the reaction was followed using thin layer chromatography (silica gel, eluting with 4:1 methylene chloride:isopropanol, visualizing with UV lamp at 254 nm). The reaction mixture was vacuum concentrated and 2.0 liters of methylene chloride and 500 ml of water were added to the remaining solid. The hazy mixture
15 was allowed to stir for 15 minutes, after which the water layer (pH=9.8) was discarded. The methylene chloride layer, which was light pink, was dried using magnesium sulfate and Darco G60 was added to decolorize the solid. The mixture was allowed to stir for another 15 minutes at 21°C and filtered over Celite. The Celite filter pad was washed with 50 ml methylene chloride and the combined filtrates were vacuum concentrated to a solid (13.05
20 grams) that was a lighter pink. Further purification using flash chromatography with silica gel and a methylene chloride eluent yielded 7.38 grams of the title compound. M.P. 103 - 106°C (gassing). Mass spectrum (m/e, % intensity): 429 (100, M+1), 236, 194. ¹³C NMR (CDCl₃) 177.70, 166.83, 142.36, 136.94, 136.17, 133.10, 131.30, 129.51, 126.86, 125.27, 124.46, 111.06, 58.84, 53.11, 36.09, 30.95 and 15.87.

25
24CLAIMS

1. A method of treating a disorder or condition selected from: schizophrenia, anxiety disorders such as generalized anxiety disorder, panic disorder, posttraumatic stress disorder and phobias; psychotic episodes of anxiety: anxiety, agitation, excessive aggression, tension, or social or emotional withdrawal associated with psychosis; psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, and mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; dementias such as dementias associated with Alzheimer's disease; drug-induced and neurodegeneration based dyskinesias; obsessive compulsive disorder; Tourette's syndrome; glaucoma; and ischemic retinopathy in a mammal, comprising administering to said mammal an amount of 6-chloro-5-(2-{4-[imino-(2-methylsulfanylphenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.
2. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is schizophrenia.
3. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is generalized anxiety disorder.
4. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is a phobia.
5. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is bipolar disorder.
6. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is post traumatic stress disorder.
7. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is a dementia.
8. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is a behavioral manifestation of mental retardation.
9. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is a behavioral manifestation of conduct disorder.
10. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is a behavioral manifestation of autistic disorder.
11. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is glaucoma.
12. A method according to claim 1, wherein the disorder or condition being treated is ischemic retinopathy.

27
25

13. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from: schizophrenia, anxiety disorders such as generalized anxiety disorder, panic disorder, posttraumatic stress disorder and phobias; psychotic episodes of anxiety: anxiety, agitation, excessive aggression, tension, or social or emotional withdrawal associated with psychosis;
- 5 . psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, and mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; dementias such as dementias associated with Alzheimer's disease; drug-induced and neurodegeneration based
- 10 dyskinesias; obsessive compulsive disorder; Tourette's syndrome; glaucoma; and ischemic retinopathy in a mammal, comprising an amount of S-methyl-dihydro-ziprasidone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

S-METIL-DIHIDRO-ZIPRASIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y OCULARES

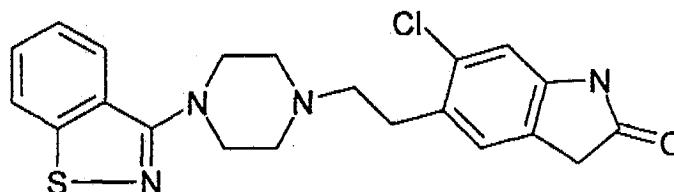
Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas
5 que contienen S-metil-dihidro-ziprasidona y al uso de dicho
compuesto y de sus sales farmacéuticamente aceptables para
el tratamiento de trastornos psiquiátricos y oculares. De una
manera más específica, se refiere al uso de dicho compuesto
y de sus sales farmacéuticamente aceptables para el
10 tratamiento de un trastorno o afección seleccionado de:
esquizofrenia, trastornos de ansiedad como el trastorno de
ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de
estrés postraumático y fobias (por ejemplo, fobia social,
agorafobia, etc.); episodios psicóticos de ansiedad:
15 ansiedad, agitación, agresividad excesiva, tensión, o
retraimiento social o emocional asociado con psicosis;
trastornos del estado de ánimo psicóticos como el trastorno
depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo
asociados con trastornos psicóticos como la manía aguda y la
20 depresión asociadas con trastornos bipolares, y trastornos
del estado de ánimo asociados con esquizofrenia; desviaciones
del comportamiento asociadas con retraso mental, trastornos
de autismo y trastornos de la conducta; demencias como las
demencias asociadas con la enfermedad de Alzheimer;
25 discinesias inducidas por drogas y de base neurodegenerativa;

La S-metil-dihidro-ziprasidona, que tiene la siguiente estructura,

CSC1=CC=CC=C1C(N)N2CCN(CC2)CCc3ccc4c(c3)c5c(c4)nc(=O)cc5Cl

15



La ziprasidona y los compuestos arilpiperazinil-
(alquileo C₂-C₄)-heterocíclicos relacionados, los
procedimientos para su síntesis y su uso en el tratamiento
de trastornos psicóticos del tipo esquizofrénico y para
eliminar o aliviar síntomas tales como la ansiedad,
agitación, agresividad excesiva, tensión y el retraimiento
social o emocional en pacientes psicóticos se citan en la
patente de los Estados Unidos 4.831.031, expedida el 16 de
mayo de 1989, la patente de los Estados Unidos 5.206.366,

31
27
28

expedida el 27 de abril de 1993, la patente de los Estados Unidos 4.833.795, expedida el 28 de noviembre de 1989, la patente de los Estados Unidos 5.312.925, expedida el 17 de mayo de 1994 y la patente de los Estados Unidos 5.338.846, expedida el 16 de agosto de 1994. El uso de ziprasidona y de tales compuestos relacionados para el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo y síndrome de Tourette se cita en la solicitud de patente de los Estados Unidos 09/146.289, presentada el 3 de septiembre de 1998. El uso de ziprasidona y de tales compuestos relacionados para el tratamiento de síntomas del comportamiento asociados con psicosis se cita en la solicitud de patente de los Estados Unidos 09/216.344, presentada el 8 de diciembre de 1998. El uso de ziprasidona y de tales compuestos relacionados para el tratamiento del glaucoma y de la retinopatía isquémica se cita en la solicitud de patente de los Estados Unidos 09/314.792, presentada el 18 de mayo de 1999. Todas las patentes, solicitudes de patente y artículos de revistas anteriores se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionado de: esquizofrenia, trastornos de ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de

32
28
29

-4-

estrés postraumático y fobias (por ejemplo, fobia social, agorafobia, etc.); episodios psicóticos de ansiedad: ansiedad, agitación, agresividad excesiva, tensión, o retraimiento social o emocional asociado con psicosis;

5 trastornos del estado de ánimo psicóticos como el trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos como la manía aguda y la depresión asociadas con trastornos bipolares, y trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia; desviaciones

10 del comportamiento asociadas con retraso mental, trastornos de autismo y trastornos de la conducta; demencias como las demencias asociadas con la enfermedad de Alzheimer; discinesias inducidas por drogas y de base neurodegenerativa; trastorno obsesivo compulsivo; síndrome de Tourette;

15 glaucoma; y retinopatía isquémica en un mamífero, incluyendo a un ser humano, que comprende una cantidad de S-metil-dihidro-ziprasidona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicho trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Esta invención se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o afección seleccionado de: esquizofrenia, trastornos de ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático y fobias (por ejemplo, fobia social,

25 agorafobia, etc.); episodios psicóticos de ansiedad:

33
29
30

-5-

ansiedad, agitación, agresividad excesiva, tensión, o retraimiento social o emocional asociado con psicosis; trastornos del estado de ánimo psicóticos como el trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos como la manía aguda y la depresión asociadas con trastornos bipolares, y trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia; desviaciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastornos de autismo y trastornos de la conducta; demencias como las demencias asociadas con la enfermedad de Alzheimer; discinesias inducidas por drogas y de base neurodegenerativa; trastorno obsesivo compulsivo; síndrome de Tourette; glaucoma; y retinopatía isquémica en un mamífero, incluyendo a un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de S-metil-dihidro-ziprasidona, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicho trastorno o afección. Este procedimiento se denominará en lo sucesivo "el procedimiento de la invención".

El término "tratar" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al cual se aplica el término, o uno o más de los síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento" tal y como se una en la presente memoria, se refiere a la acción de tratar, siendo "tratar" como se acaba de definir.

74
30
31

-6-

La presente invención también se refiere al procedimiento de la invención anterior, en el que en lugar de usar S-metil-dihidro-ziprasidona, se usa una forma marcada con radioisótopos de S-metil-dihidro-ziprasidona. Los
5 compuestos marcados con radioisótopos preferidos de S-metil-dihidro-ziprasidona son aquellos en los que los marcadores isotópicos se seleccionan de ^3H , ^{11}C , ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I . Tales compuestos marcados con radioisótopos son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios
10 farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión en animales y seres humanos.

Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son las sales del ácido clorhídrico, del ácido p-toluenosulfónico, del ácido
15 fumárico, del ácido cítrico, del ácido succínico, del ácido salicílico, del ácido oxálico, del ácido bromhídrico, del ácido fosfórico, del ácido metanosulfónico, del ácido tartárico, del ácido maleico, del ácido di-p-toluil-tartárico, del ácido acético, del ácido sulfúrico, del ácido
20 yodhídrico y del ácido mandélico.

Una realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que el trastorno o afección que se trata es esquizofrenia.

Otra realización más específica de esta invención se
25 refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que

25
31
32

-7-

el trastorno o afección que se trata se selecciona de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático o fobias.

Otra realización más específica de esta invención se
5 refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que el trastorno o afección que se trata es trastorno obsesivo compulsivo.

Otra realización más específica de esta invención se
refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
10 el trastorno o afección que se trata es glaucoma.

Otra realización más específica de esta invención se
refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
el trastorno o afección que se trata es retinopatía
isquémica.

15 Otra realización más específica de esta invención se
refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
el trastorno o afección que se trata es trastorno bipolar.

Otra realización más específica de esta invención se
refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
20 el trastorno o afección que se trata es síndrome de Tourette.

Otra realización más específica de esta invención se
refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
el trastorno o afección que se trata es una discinesia
inducida por fármacos.

25 Otra realización más específica de esta invención se

36
32
33

refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que el trastorno o afección que se trata es una discinesia de base neurodegenerativa.

Otra realización más específica de esta invención se
5 refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que el trastorno o afección que se trata es un trastorno del estado de ánimo asociado con un trastorno psicótico como la manía aguda o la depresión asociadas con un trastorno bipolar, o trastornos del estado de ánimo asociados con
10 esquizofrenia.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que el trastorno o afección que se trata es una desviación del comportamiento asociada con retraso mental, trastorno de
15 autismo o trastorno de la conducta.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que el trastorno o afección que se trata se selecciona de demencia vascular, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneal, demencia debida a
20 enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia persistente inducida por alguna sustancia, demencia debida
25 a múltiples etiologías y demencia no especificada de otro

37
33
34

modo (NOS).

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que el trastorno o afección que se trata es una demencia del tipo
5 Alzheimer y se selecciona del grupo formado por demencia del tipo Alzheimer de aparición temprana sin complicaciones, demencia del tipo Alzheimer de aparición temprana con delirios, demencia del tipo Alzheimer de aparición temprana y con estado de ánimo deprimido, demencia del tipo Alzheimer
10 de aparición tardía sin complicaciones, demencia del tipo Alzheimer de aparición tardía con delirios y demencia del tipo Alzheimer de aparición tardía y con estado de ánimo deprimido.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
15 el trastorno o afección que se trata se selecciona de trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobia social, síndrome de estrés postraumático, trastorno de
20 estrés agudo, síndrome de ansiedad generalizada, síndrome de ansiedad inducida por alguna sustancia y síndrome de ansiedad no especificada de otro modo (NOS).

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
25 el trastorno o afección que se trata es un trastorno del

38
34
35

estado de ánimo psicótico.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que el trastorno o afección que se trata se selecciona de

5 trastornos depresivos, trastornos bipolares, trastorno del estado de ánimo con características depresivas, trastorno del estado de ánimo con episodio del tipo depresivo mayor, trastorno del estado de ánimo con características maníacas, trastorno del estado de ánimo con características mixtas,

10 trastorno del estado de ánimo inducido por alguna sustancia y trastorno del estado de ánimo no especificado de otro modo (NOS).

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que

15 el trastorno o afección que se trata se selecciona del grupo formado por trastorno depresivo mayor (episodio único) y trastorno depresivo mayor (recurrente).

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que

20 el trastorno o afección que se trata se selecciona de trastorno bipolar I o II (episodio maníaco único) trastorno bipolar I o II (episodio hipomaníaco más reciente), trastorno bipolar I o II (episodio maníaco más reciente, episodio más reciente de trastorno bipolar I o II mixto, episodio más

25 reciente de trastorno bipolar I o II deprimido), trastorno

34
35
36

ciclotímico y trastorno bipolar no especificado de otro modo (NOS).

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
5 el trastorno o afección que se trata es esquizofrenia de tipo paranoide, de tipo desorganizado, de tipo catatónico, de tipo no diferenciado o de tipo residual.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
10 el trastorno o afección que se trata es una manifestación en el comportamiento de retraso mental.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
15 el trastorno o afección que se trata es una manifestación en el comportamiento de un trastorno de la conducta.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al anterior procedimiento de la invención, en el que
el trastorno o afección que se trata es una manifestación en el comportamiento de un trastorno de autismo.

20 Todos los trastornos y afecciones psiquiátricas a los que se hace referencia en la presente memoria son conocidos por los expertos en la materia y están definidos como en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, del título en inglés "Diagnostic and Statistical Manual of Mental
25 Disorders", cuarta edición, American Psychiatric Association,

40
36
37

1994 (DMS IV), el cual se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Descripción detallada de la invención

La S-metil-dihidro-ziprasidona se puede preparar
5 haciendo reaccionar dihidro-ziprasidona con un agente metilante (por ejemplo, yodometano o diazometano), con preferencia con yodometano. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en atmósfera de nitrógeno. De forma típica, se lleva a cabo en un disolvente alcohólico inferior como
10 metanol, etanol o propanol, preferiblemente en metanol, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, en presencia de una base fuerte como hidróxido potásico, hidróxido sódico, t-
15 butóxido potásico o sódico o carbonato potásico o sódico.

La dihidro-ziprasidona se puede preparar como se describe en la patente de los Estados Unidos 5.935.960, expedida el 10 de agosto de 1999. Esta patente se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

20 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de S-metil-dihidro-ziprasidona se preparan de forma convencional tratando una solución o suspensión de la base libre (I) con aproximadamente un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Para el aislamiento de
25 las sales se emplean técnicas de concentración y

44
37
38

-13-

recristalización convencionales. Ejemplos ilustrativos de ácidos adecuados son los ácidos acético, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfónico, sulfúrico, isonicotínico, láctico, salicílico, cítrico, tartárico, 5 pantoténico, bitartárico, ascórbico, succínico, maleico, fumárico, glucarónico, sacárico, fórmico, benzoico, glutámico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y glucónico.

La S-metil-dihidro-ziprasidona y sus sales 10 farmacéuticamente aceptables (denominadas en la presente memoria en lo sucesivo como "los compuestos activos de esta invención") se pueden administrar a un ser humano solas o, con preferencia, combinadas con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, según la práctica farmacéutica. 15 Tales compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral. La administración parenteral incluye en especial la administración intravenosa e intramuscular. Además, en una composición farmacéutica que comprenda un compuesto activo de esta invención, la relación en peso de ingrediente activo 20 a vehículo variará normalmente en el intervalo de 1:6 a 2:1, y preferiblemente, de 1:4 a 1:1. Sin embargo, en cualquiera de los casos dados, la relación elegida dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la dosificación contemplada y la vía exacta de administración. 25 Los compuestos activos de esta invención se pueden

42
38
39

-14-

administrar a mamíferos por las vías oral, parenteral (tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por técnicas de infusión), rectal, intranasal o tópica. En general, estos compuestos se administran de la manera más deseable en dosis que varían de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg por día, en dosis únicas o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por día), aunque necesariamente se producirán variaciones en función de la especie, peso y estado del sujeto a tratar y de la vía particular de administración elegida. No obstante, se emplea de la forma más deseable un nivel de dosis que varía en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg por kg de peso corporal y día. No obstante pueden producirse variaciones en función de la especie de animal que se trate y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período de tiempo e intervalo al cual se lleva a cabo dicha administración. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente citado, mientras que en otros casos, pueden emplearse dosis todavía mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, con tal que tales dosis mayores se dividan primeramente en varias dosis más pequeñas para su administración a lo largo del día.

Los compuestos activos de esta invención se pueden

47
39
70

-15-

administrar solos o combinados con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías previamente indicadas, y dicha administración se puede llevar a cabo en dosis únicas o divididas. Más particularmente, los

5 nuevos agentes terapéuticos de esta invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas diferentes de dosificación, es decir, se pueden combinar con diversos vehículos farmacéuticamente aceptables inertes en forma de comprimidos, cápsulas, tabletas, trociscos, caramelos duros,

10 polvos, formulaciones de pulverización, cremas, pomadas, supositorios, jaleas, geles, ungüentos, lociones, pastas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y formas similares. Tales vehículos incluyen diluyentes o cargas sólidas, medios acuosos estériles y

15 diversos disolventes orgánicos no tóxicos y similares. Además, las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar de forma conveniente. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención se presentan en tales formas de dosificación en niveles de

20 concentración que varían de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 70% en peso.

Para uso oral en el tratamiento de los diversos trastornos y afecciones citadas anteriormente, se pueden administrar, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas,

25 o como una solución o suspensión acuosa. Se pueden emplear

44
40
91

comprimidos que contienen diversos excipientes como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes como el almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o 5 tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con ligantes de granulación como la polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, con frecuencia son muy útiles para la preparación de los comprimidos agentes lubricantes como el estearato de magnesio, el lauril sulfato 10 sódico y el talco. También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; siendo los materiales preferidos en este sentido la lactosa o el azúcar de la leche, así como los polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas 15 y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y además, si así se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como el agua, etanol, propilenglicol, 20 glicerol y diversas combinaciones de los mismos.

Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Si fuera necesario, las soluciones acuosas se deberán tamponar de 25 forma adecuada (preferiblemente a pH mayor que 8) y el

45
41
92

diluyente líquido hacerse primeramente isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas a efectos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas a efectos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La
5 preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

Para uso intramuscular, parenteral e intravenoso, se
10 pueden preparar soluciones estériles del ingrediente activo y el pH de las soluciones se deberá ajustar y tamponar de manera adecuada. Para uso intravenoso, se deberá controlar la concentración total de los solutos para hacer la preparación isotónica.

15 Además, también es posible administrar los compuestos de la presente invención por vía tópica cuando se traten trastornos oculares como el glaucoma y la retinopatía isquémica y esto se puede realizar por medio de cremas, jaleas, geles, pomadas, parches, ungüentos y formas
20 similares, conforme a la práctica farmacéutica convencional.

El siguiente ejemplo ilustra la síntesis de S-metil-dihidro-ziprasidona.

EJEMPLO 1

25 6-Cloro-5-(2-{4-[imino-(2-metilsulfanilfenil)-metil]-

46
42
43

piperazin-1-il}-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió hidróxido potásico (1,82 g) a metanol (1300 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 minutos a 21°C. Se añadió dihidro-ziprasidona (13,0 g, 31,3 mmol) y se agitó la mezcla a 21°C hasta que se formó una solución. Se añadió yodometano (2,34 ml, 37,7 mmol, 1,2 equivalentes) y se dejó agitando la solución durante toda la noche a 21°C. El progreso de la reacción se siguió usando cromatografía en capa fina (gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno:isopropanol 4:1 y visualizando con una lámpara UV a 254 nm). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se añadieron al sólido que quedó 2,0 litros de cloruro de metileno y 500 ml de agua. La mezcla turbia se dejó agitando durante 15 minutos, después de lo cual se desechó la capa acuosa (pH=9,8). La capa de cloruro de metileno, que era de color rosa claro, se secó usando sulfato de magnesio y, para decolorar el sólido, se añadió Darco G60. La mezcla se dejó agitando durante otros 15 minutos a 21°C y se filtró sobre Celite. La torta del filtro de Celite se lavó con 50 ml de cloruro de metileno y los filtrados combinados se concentraron a vacío hasta obtener un sólido (13,05 g) que era de color rosa claro. Otra nueva purificación usando cromatografía ultrarrápida con gel de sílice y cloruro de metileno como eluyente proporcionó 7,38 g del compuesto del epígrafe. Punto de fusión, 103-106°C (gasificación). Espectro

48
44
45

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para tratar un trastorno o
5 afección seleccionado de: esquizofrenia, trastornos de
ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizada,
trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático y
fobias; episodios psicóticos de ansiedad: ansiedad,
agitación, agresividad excesiva, tensión, o retraimiento
10 social o emocional asociado con psicosis; trastornos del
estado de ánimo psicóticos como el trastorno depresivo mayor
grave; trastornos del estado de ánimo asociados con
trastornos psicóticos como la manía aguda y la depresión
asociadas con trastornos bipolares, y trastornos del estado
15 de ánimo asociados con esquizofrenia; desviaciones del
comportamiento asociadas con retraso mental, trastornos de
autismo y trastornos de la conducta; demencias como las
demencias asociadas con la enfermedad de Alzheimer;
discinesias inducidas por drogas y de base neurodegenerativa;
20 trastorno obsesivo compulsivo; síndrome de Tourette;
glaucoma; y retinopatía isquémica en un mamífero, que
comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de 6-
cloro-5-(2-{4-[imino-(2-metilsulfanilfenil)-metil]-piperazin-
1-il}-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona, o de una de sus sales
25 farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicho

49
45
46

trastorno o afección.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es esquizofrenia.

5

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es trastorno de ansiedad generalizada.

10

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es una fobia.

15

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es un trastorno bipolar.

20

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es trastorno de estrés postraumático.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es una demencia.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es una manifestación

25

570
48
17

en el comportamiento de retraso mental.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es una manifestación
5 en el comportamiento de un trastorno de la conducta.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es una manifestación en el comportamiento de un trastorno de autismo.

10

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el trastorno o afección que se trata es glaucoma.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el
15 que el trastorno o afección que se trata es retinopatía isquémica.

13. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionado de: esquizofrenia, trastornos de ansiedad como el trastorno de ansiedad
20 generalizada, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático y fobias; episodios psicóticos de ansiedad: ansiedad, agitación, agresividad excesiva, tensión, o retraimiento social o emocional asociado con psicosis;
25 trastornos del estado de ánimo psicóticos como el trastorno

PATENT COOPERATION TREATY

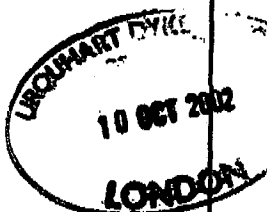
From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

49
50

To:

LUMB, J. Trevor
c/o Simpson, Allison
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year) 08/10/2002	
Applicant's or agent's file reference PC1029/20208	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB 01/ 00933	International filing date (day/month/year) 28/05/2001
Priority date (day/month/year) 02/06/2000	
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.	

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

ALMALE MURILLO J
Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application NoPCT/ IB 01/ 00933

SI
SU
FL

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

58
82
83

PARTICULARS OF CORRESPONDING PATENT APPLICATIONS
PFIZER PRODUCTS INC.
corresponding to International Patent Application PCT/IB01/00933

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO.</u>	<u>DATE</u>
ARGENTINA	P 010102641	01 June 2001
ARIPO	AP/P/01/02180	31 May 2001
BAHAMAS	1376	22 October 2001
BANGLADESH	144/2001	30 May 2001
BOLIVIA	SP-093-2001	31 May 2001
CHILE	1264-01	31 May 2001
DOMINICAN REP	(to follow)	30 May 2001
EGYPT	578/2001	30 May 2001
GULF CC	1401	29 May 2001
GUATEMALA	PI-2001-0098	30 May 2001
HONDURAS	PI/US 2001/119	31 May 2001
LEBANON	2072/2001	02 June 2001
MALAYSIA	PI20012575	31 May 2001
MALTA	1582	31 May 2001
NICARAGUA	2001/0055	01 June 2001
NIGERIA	206/2001	31 May 2001
PAKISTAN	504/2001	01 June 2001
PANAMA	PI/PA/01/85183	01 June 2001
PARAGUAY	12698/2001	30 May 2001
PERU	504.2001	31 May 2001
PHILIPPINES	I-2001-01364	31 May 2001
EL SALVADOR	E-473-2001	01 June 2001
TAIWAN	90112944	29 May 2001
THAILAND	065930	30 May 2001
TUNISIA	SN.01081	01 June 2001
URUGUAY	26.742	31 May 2001
VENEZUELA	1173-01	01 June 2001

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 December 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/091756 A3

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/496**,
A61P 25/00, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/14, 27/06,
27/02

(74) Agents: **LUMB, Trevor, J.** et al.; c/o Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8ER (GB).

(21) International Application Number: **PCT/IB01/00933**

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, ~~AM~~, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(22) International Filing Date: **28 May 2001 (28.05.2001)**

(25) Filing Language: **English**

(26) Publication Language: **English**

(30) Priority Data:
60/209,136 2 June 2000 (02.06.2000) US
60/212,172 16 June 2000 (16.06.2000) US

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **PFIZER
PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

Published:

— *with international search report*

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **PRAKASH, Chan-
dra, Aggarwal** [US/US]; Pfizer Global Research & De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
SMOLAREK, Teresa, Annette [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(88) Date of publication of the international search report:
26 September 2002

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

(54) Title: **S-METHYL-DIHYDRO-ZIPRASIDONE FOR TREATMENT OF PSYCHIATRIC AND OCULAR DISORDERS**

(57) Abstract: This invention relates to pharmaceutical compositions containing S-methyl-dihydro-ziprasidone and to the use of such compound and its pharmaceutically acceptable salts for the treatment of psychiatric and ocular disorders. More specifically, it relates to the use of such compound and its pharmaceutically acceptable salts for the treatment of a disorder or condition selected from: schizophrenia, anxiety disorders such as generalized anxiety disorder, panic disorder, posttraumatic stress disorder and phobias (e.g., social phobia, agoraphobia etc.); psychotic episodes of anxiety: anxiety, agitation, excessive aggression, tension, or social or emotional withdrawal associated with psychosis; psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, and mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; dementias such as dementias associated with Alzheimer's disease; drug-induced and neurodegeneration based dyskinesias; obsessive compulsive disorder; Tourette's syndrome; glaucoma; and ischemic retinopathy.

53
59
54

WO 01/091756 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 01/00933

40
54
55

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

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

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

see additional sheet

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.:

2-10 and partially 1, 13 (in as far related to psychiatric disorders)

Remark on Protest

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

61
85
56

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 2-10 and partially 1,
13 (in as far related to psychiatric disorders)

Pharmaceutical compositions containing
S-methyl-dihydroziprasidone and their use for treating
psychiatric disorders.

2. Claims: 11,12 and partially 1,
13 (in as far related to ocular disorders)

Pharmaceutical compositions containing
S-methyl-dihydroziprasidone and their use for treating
glaucoma and ischemic retinopathy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 01/00933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/496 A61P25/00 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/24
A61P25/28 A61P25/14 A61P27/06 A61P27/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 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)

CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00 59489 A (SEPRACOR INC) 12 October 2000 (2000-10-12) page 3, line 21 -page 4, line 6 page 4, line 17 -page 5, line 14 page 6, line 5 - line 35 page 7, line 16 - line 34 page 8, line 32 -page 14, line 21 claims 3,4,6-12,16,18-45	1-3,5,13
Y	PRAKASH C ET AL: "Metabolism and excretion of a new antipsychotic drug, ziprasidone, in humans" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 25, no. 7, 1997, pages 863-872, XP001041807 abstract table 3	1-3,5,7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2002

Date of mailing of the international search report

- 4 07 2002

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

van der Kooij, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 01/00933

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DANIEL D.G. ET AL: "Ziprasidone: Comprehensive overview and clinical use of a novel antipsychotic." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, (2000) 9/4 (819-828).. XP001041844 abstract page 820, column 2, paragraph 3 page 826, column 1, paragraph 3 -page 827, column 1, paragraph 2 ---	1-3,5,7
A	PRAKASH C ET AL: "Metabolism and excretion of the novel antipsychotic drug ziprasidone in rats after oral administration of a mixture of 14C- and 3H-labeled ziprasidone" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 25, no. 1, 1997, pages 206-218, XP001041804 the whole document ---	1-13
A	PRAKASH C ET AL.: "Characterization of the novel benzisothiazole ring-cleaved products of the antipsychotic drug ziprasidone" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 25, no. 7, 1997, pages 897-901, XP001041808 the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 01/00933

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0059489 A	12-10-2000	AU 4062900 A	23-10-2000
		EP 1165083 A2	02-01-2002
		WO 0059489 A2	12-10-2000

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)

COMPLETA (X) INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

Eduardo Navarro
Firma Responsable:

02-12-2002
Fecha:



66
60
61

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
PFIZER PRODUCTS INC.

Oficio N° 06844

ASUNTO:	Radicación N°	02-109196
	Solicitud internacional	PCT/IB01/00933
	Fecha inicio fase nacional	02/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

22 AGO. 2003

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