



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 349 091**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04743131 .7**
(96) Fecha de presentación : **28.06.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1644005**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

(54) Título: **Metabolito de quetiapina.**

(30) Prioridad: **02.07.2003 US 484365 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.12.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.12.2010

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
Global Intellectual Property
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es: **Goldstein, Jeffrey;**
Winter, Helen, R.;
Davis, Patricia, C.;
Suckow, Raymond F. y
Grimm, Scott, W.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

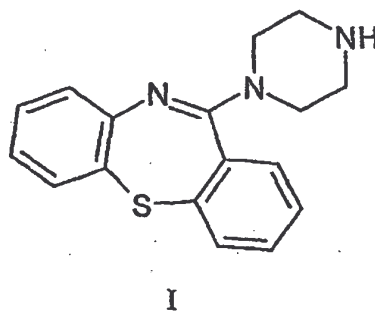
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La meta del desarrollo de fármacos antipsicóticos ha sido desarrollar agentes con una mayor eficacia y seguridad junto con menos de los efectos secundarios asociados comúnmente con los medicamentos antipsicóticos más antiguos. El fumarato de quetiapina se describe en la patente de los EE.UU. número 4.879.288. El fumarato de quetiapina es capaz de tratar tanto los síntomas positivos (alucinaciones, delirios) como negativos (introversión, apatía) de la psicosis y se asocia con menores efectos secundarios neurológicos y endocrinos relacionados que los agentes más antiguos. El fumarato de quetiapina se ha asociado también con una reducción de la hostilidad y la agresividad. El fumarato de quetiapina se asocia con menores efectos secundarios tales como EPS (por sus siglas en inglés, síntomas extrapiramidales), distonía aguda, discinesia aguda, así como discinesia tardía. El fumarato de quetiapina también ha ayudado a mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, la capacidad de funcionar y la calidad general de vida, mientras se reduce la tendencia a la recidiva. P. Weiden *et al.*, *Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia*, 11 J. Clin. Psychiatry, 53-60, 57 (1996). Debido al perfil de mejor tolerabilidad del fumarato de quetiapina, su uso es especialmente ventajoso en el tratamiento de pacientes que son hipersensibles a los efectos adversos de los antipsicóticos (tales como los pacientes ancianos). Se han identificado los metabolitos del fumarato de quetiapina, documento E. Warawa *et al.* Behavioral approach to nondyskinetic dopamine antagonists: identification of Seroquel, 44 J. Med. Chem., 372-389 (2001) y patente de los EE.UU. 4.879.288. Un compuesto descrito en la patente de los EE.UU. 4.879.288 es la 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, que se ha identificado ahora como un metabolito del fumarato de quetiapina. La 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina se ha identificado también como un metabolito de la quetiapina en el documento Devane C Lindsay *et al.*, Clin. Pharmacokinetics 40(7), 509-522 (2001).

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina tiene la estructura que se muestra en la Fórmula I:



En la presente memoria se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable o un diluyente. En la presente memoria se proporciona, adicionalmente, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la esquizofrenia, demencia, ansiedad, depresión, trastornos del humor, trastornos bipolares, manía bipolar, depresión bipolar, trastornos cognitivos, psicosis, trastornos neurodegenerativos, agitación, hostilidad, pánicos, trastornos alimentarios, síntomas afectivos, síntomas del humor, y síntomas psicóticos negativos y positivos. Además, se proporciona en la presente memoria el uso del compuesto de Fórmula I y/o la composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de los síntomas dolencias en un ser humano indicadas en la presente memoria.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

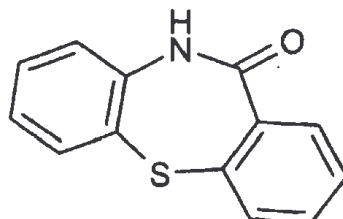
El compuesto de Fórmula I es una dibenzotiazepina que ha mostrado actividad antidopaminérgica. Se ha mostrado que interacciona con un amplio rango de receptores de neurotransmisores pero tiene una afinidad mayor por los receptores de serotonina (5-HT₂) en comparación con los receptores de la dopamina (D₂) en el cerebro. El compuesto de Fórmula I se puede usar como un antipsicótico con una reducción en la posibilidad de causar efectos secundarios tales como distonía aguda, discinesia aguda, así como discinesia tardía. Además, el compuesto de Fórmula I se puede usar para tratar pacientes de todas las edades y es ventajoso en el tratamiento de pacientes ancianos.

25

El término "mamífero" significa un animal de sangre caliente, preferentemente un ser humano.

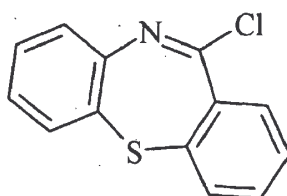
El compuesto de Fórmula I se puede hacer mediante diversos métodos conocidos en la técnica química. El compuesto de Fórmula I se puede preparar

partiendo de compuestos conocidos o de intermedios preparados fácilmente que incluyen tomar la lactama de Fórmula II:



II

que se puede preparar por métodos muy conocidos en la bibliografía, por ejemplo, como describen J. Schmutz *et al.* *Helv. Chim. Acta.*, 48:336 (1965). La lactama de Fórmula II se trata con cloruro de fósforo para generar el cloruro de imino de Fórmula III:



III

El cloruro de imino de Fórmula III se puede generar también con otros agentes tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. El cloruro de imino se hace reaccionar entonces con piperazina para dar el compuesto de Fórmula I.

El compuesto de Fórmula I que se proporciona en la presente memoria es útil como una base libre, pero se puede proporcionar también en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y/o en forma de un hidrato farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I incluyen las derivadas de ácidos minerales tales como, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido hidroyódico, ácido nítrico, y ácido fosforoso, se pueden desarrollar también sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos que incluyen ácidos alifáticos monodicarboxilados y aromáticos. Otras sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I incluyen, pero no están limitadas a, hidrocloreuro, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, bisulfito, nitrato, y fosfato.

Un médico puede determinar la cantidad eficaz usando numerosos métodos ya conocidos en la técnica, un ejemplo de los cuales es el resultado de la BPRS (por sus siglas en inglés, escala breve de evaluación psiquiátrica) por grupos, que se puede usar para valorar los niveles de hostilidad y síntomas positivos. El término "tratar"

dentro del contexto de la presente invención abarca administrar una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad ya existente, agudo o crónico, o una dolencia o síntoma recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de dolencias recurrentes y
5 terapia continuada para trastornos crónicos.

Específicamente, los síntomas y dolencias que se pueden tratar mediante la administración de la Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de Fórmula I, incluyen, pero no están limitadas a, ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, trastornos alimentarios, síntomas afectivos, síntomas del
10 humor, síntomas psicóticos negativos y positivos asociados normalmente con psicosis y trastornos degenerativos.

Una cantidad concreta del compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable que se puede administrar es una cantidad de hasta 750 mg al día; la cantidad del compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable se puede
15 administrar entre 1 mg y 600 mg al día.

El compuesto de Fórmula I, que comprende una dosis predeterminada del compuesto de Fórmula I, se puede administrar a un mamífero entre una y cuatro veces al día, en el que la dosis predeterminada está entre 1 mg y 600 mg.

El compuesto de Fórmula I se puede administrar en una dosis inicial
20 predeterminada a un paciente humano dos veces al día, en el que la dosis predeterminada está entre 1 mg y 30 mg con aumentos en incrementos de 1-50 mg dos veces al día en el segundo y tercer día, según se tolere. A partir de ese momento, se pueden realizar ajustes adicionales de la dosis a intervalos de no menos de 2 días.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende
25 hasta 750 mg del compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable al día.

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

30 La composición farmacéutica de la invención se puede obtener, por consiguiente, por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales. Así, las composiciones farmacéuticas destinadas para uso por vía oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

Vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables para preparar composiciones farmacéuticas del compuesto de Fórmula I de esta invención, pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

5 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica unitaria variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado. El tamaño de la dosis con propósito terapéutico o profiláctico de un compuesto de Fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de los síntomas o dolencias y de la edad y sexo del animal o paciente, según principios muy
10 conocidos de la medicina.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de los síntomas o dolencias indicadas en la presente memoria.

15 En un aspecto adicional, la composición de la invención se puede usar para tratar al menos un síntoma o dolencia asociada con esquizofrenia, demencia, ansiedad, depresión, trastornos del humor, trastornos bipolares, manía bipolar, depresión bipolar, trastornos cognitivos, psicosis y trastornos neurodegenerativos administrando a un mamífero una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I o su sal
20 farmacéuticamente aceptable y uno o más de otros agentes terapéuticamente activos, benzodiazepinas, ligandos 5-HT_{1A}, ligandos 5-HT_{1B}, ligandos 5-HT_{1D}, agonistas de mGluR2A, antagonistas de mGluR5, antipsicóticos, antagonistas del receptor NK1, antidepresivos, o inhibidores de la recaptación de la serotonina administrados en combinación como parte de la misma composición farmacéutica, o administrados
25 separadamente como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de una terapia combinada. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad administrada de cada dosis de un agente activo, y los intervalos específicos entre dosis de cada agente activo dependerán del individuo a tratar, del agente activo específico administrado y de la naturaleza y gravedad del trastorno o
30 dolencia específicos a ser tratados. En general, los compuestos de esta invención, cuando se usan como un agente activo único o cuando se usan en combinación con otro agente activo, se administrarán a un individuo en una cantidad de hasta aproximadamente 750 mg al día, en dosis únicas o divididas. Tales compuestos se pueden administrar en un régimen de hasta 6 veces al día, preferentemente de 1 a 4
35 veces al día. No obstante se pueden dar variaciones dependiendo del individuo a ser

tratado y de la respuesta individual al tratamiento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del periodo e intervalo de tiempo al que se lleva a cabo tal administración. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en
5 otros casos se pueden emplear dosis mayores para conseguir el efecto deseado, a condición de que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis más pequeñas para administración a lo largo de todo el día.

Ejemplos de benzodiazepinas pueden incluir, pero no están limitados a, adinazolam, alprazolam, bromazepam, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido,
10 diazepam, estazolam, flurazepam, balezepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, quazepam, temazepam, triazolam y equivalentes de los mismos.

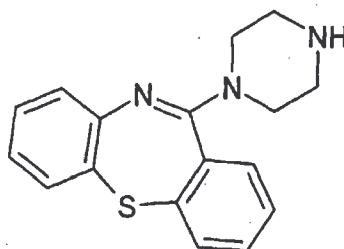
Ejemplos de ligandos 5-HT_{1A} y/o 5HT_{1B} pueden incluir, pero no están limitados a, buspirona, alnespirona, elzasonan, ipsapirona, gepirona, zopiclona y equivalentes de los mismos.

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

Ejemplos de antidepresivos pueden incluir, pero no están limitados a, maprotilina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina,
20 nortriptilina, protriptilina, trimipramina, SSRIs (por sus siglas en inglés, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) y SNRIs (por sus siglas en inglés, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) tales como fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, venlafaxina, fluoxamina, y reboxetina.

Ejemplos de antipsicóticos pueden incluir, pero no están limitados a, clozapina,
25 risperidona, quetiapina, olanzapina, amisulprida, sulpirida, zotepina, clorpromazina, haloperidol, ziprasidona, y sertindol.

Los ejemplos proporcionados siguientes no pretenden limitar la invención de ninguna manera y están destinados sólo a propósitos ilustrativos.

EJEMPLOSEjemplo 15 Preparación de 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina

En un matraz de 1.000 mL de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo con una entrada de nitrógeno se cargaron 25,0 gramos (g) (0,110 moles) de dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11(10-H)-ona (preparada por el método descrito por J. Schmutz *et al.* Helv. Chim. Acta., 48: 336 (1965)), como un sólido seco, seguidos de 310 mL de POCl₃ y 3 mL de N,N-dimetilanilina. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción (106°C) durante 6 horas, lo que dio una disolución clara de color naranja. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se eliminó el POCl₃ en el evaporador rotatorio lo que dejó un aceite naranja. Este residuo se repartió entre agua-hielo (500 mL) y acetato de etilo (800 mL). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y después se separaron en el evaporador rotatorio, lo que dejó el cloruro de imino crudo como un sólido de color amarillo claro (26,26 g, 97% de rendimiento). Se confirmó la estructura por RMN y espectrometría de masas (300 MHz, CDCl₃; ES+, M+1= 246,7). Se añadió el cloruro de imino crudo (27,35 g, 0,111 moles) a 1.000 mL de o-xileno en un matraz de fondo redondo de 2.000 mL equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo con una entrada de nitrógeno. A esta disolución se le añadió piperazina disponible comercialmente (47,95 g, 0,557 moles) en una porción como un sólido seco a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla hasta que casi toda la piperazina se hubo disuelto. Entonces se calentó a reflujo la mezcla de reacción (142°C) durante 40 horas (por comodidad). Se dejó después enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se dividió una alícuota entre NaOH/CH₂Cl₂. Se

analizó la fase orgánica por TLC (gel de sílice, CH₂Cl₂/metanol 90:10, se visualizó yodoplatinato) y mostró una conversión limpia en un producto mayoritario (R_f = 0,45). Se diluyó una gota de la disolución de reacción con CH₃CN para preparar una muestra para análisis por LC/MS, lo que confirmó la presencia del producto deseado (M+1= 296,4). Se separó la mezcla de reacción en el evaporador rotatorio a vacío para eliminar el xileno. Se repartió el residuo entre NaOH 1N (400 mL) y CH₂Cl₂ (200 mL). Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). Los extractos combinados de CH₂Cl₂ se lavaron con salmuera (200 mL), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se separaron en el evaporador rotatorio para dar el compuesto del título crudo como una goma de color amarillo (35,3 g). Se purificó la base libre cruda por cromatografía instantánea (flash) en columna sobre gel de sílice (600 g) eluyendo con un gradiente de 0 a 20% de metanol en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto deseado puro se combinaron y separaron en el evaporador rotatorio, para dar la base libre purificada como una espuma de color amarillo claro (25,67 g, 78% de rendimiento).

Ejemplo 2

Preparación de la sal dihidrocloruro de 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina

Se convirtió la base libre en su sal dihidrocloruro disolviéndola en una mezcla de metanol (125 mL) y éter dietílico (125 mL), tratando después con 250 mL de HCl 1,0 M/éter (Aldrich). Se separó inicialmente un sólido gomoso blanquecino, y se diluyó adicionalmente la mezcla con 500 mL de éter. El sólido gomoso no solidificó después de agitación prolongada. Se separaron los disolventes de la goma por decantación. Se trató la goma con etanol absoluto (200 mL), se agitó después hasta que se produjo cristalización, lo que dio una suspensión blanca espesa de cristales. Se diluyó entonces lentamente esta mezcla con éter (800 mL) y se dejó agitar hasta el día siguiente para cristalización completa. Se aisló la sal dihidrocloruro por filtración, se lavó con éter (3 x 50 mL), se secó después a vacío a 60°C para dar la sal dihidrocloruro del compuesto del título como un sólido blanco (31,64 g, 98,8% de conversión).

ANÁLISIS:

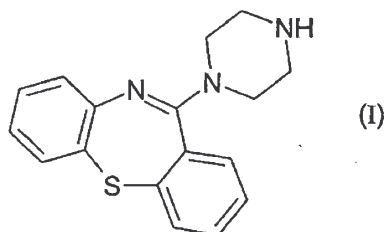
Se caracterizó el producto por RMN y LC/MS (300 MHz, CDCl₃; AP+, M+1= 296,4).

Ejemplo 3 (ensayos en ratones)

Se realizó una valoración del antagonismo de la dopamina en modelos roedores. Los métodos y procedimientos usados se pueden encontrar en J. Med. Chem., 44 (3), 372-389, 2001. Los resultados son como sigue: la afinidad de unión por el receptor de 5-HT₂ de la serotonina cerebral fue 27 K 1 nM, y por los receptores de D₁ y D₂ de la dopamina fue 1.489 y 234 K 1 nM, respectivamente. Estos resultados muestran que el compuesto de la presente invención como la sal de dihidrocloruro interacciona con un amplio rango de neurotransmisores, sin embargo, la valoración también reveló que el compuesto de la presente invención como la sal de dihidrocloruro tenía una mayor afinidad por los receptores (5-HT₂) de la serotonina en comparación con los receptores (D₂) de la dopamina en el cerebro. Es esta combinación de antagonismo del receptor de serotonina y dopamina, con mayor afinidad relativa del receptor de 5-HT₂ a D₂ lo que señala el compuesto de Fórmula I como un antipsicótico atípico potente. J. Goldstein, Quetiapine Fumarate (Seroquel): a new atypical antipsychotic, 35(3) Drugs of Today 193-210 (1999).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina que tiene la estructura como muestra la
5 Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

2. La composición según se detalla en la reivindicación 1, en la que la
10 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina comprende una base libre.

3. La composición según se detalla en la reivindicación 1, en la que la composición es una composición farmacéutica oral.

4. La composición según se detalla en la reivindicación 1, en la que la cantidad de 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable
15 comprende hasta 750 mg.

5. La composición según se detalla en la reivindicación 4, en la que la cantidad de 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable comprende entre 1 y 600 mg.

6. La composición según se detalla en la reivindicación 5, en la que la cantidad
20 de 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable comprende entre 100 y 400 mg.

7. Una composición según se define en las reivindicaciones 1 ó 2, para uso en el tratamiento de esquizofrenia, demencia, ansiedad, depresión, trastornos del humor, trastornos bipolares, manía bipolar, depresión bipolar, trastornos cognitivos, psicosis,
25 trastornos neurodegenerativos, agitación, hostilidad, pánico, trastornos alimentarios, síntomas afectivos, síntomas del humor y síntomas psicóticos negativos y positivos.

8. La composición según se detalla en la reivindicación 7, en la que la composición es para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

9. La composición según se detalla en la reivindicación 7, en la que la
30 composición es para uso en el tratamiento de la psicosis.

10. La composición según se detalla en la reivindicación 7, en la que la composición es para uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

11. La composición según se detalla en la reivindicación 7, en la que la composición es para uso en el tratamiento de la manía bipolar.

5 12. La composición según se detalla en la reivindicación 7, en la que la composición es para uso en el tratamiento de la ansiedad.

13. La composición según se detalla en la reivindicación 7, en la que la composición es para uso en el tratamiento de un trastorno del humor.

10 14. La composición según se detalla en la reivindicación 7, en la que la composición es para uso en el tratamiento de la depresión.

15 15. El uso de 11-piperazin-1-ildibenzo[b,f][1,4]tiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 ó 2, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia, demencia, ansiedad, depresión, trastornos del humor, trastornos bipolares, manía bipolar, depresión bipolar, trastornos cognitivos, psicosis, trastornos neurodegenerativos, agitación, hostilidad, pánico, trastornos alimentarios, síntomas afectivos, síntomas del humor y síntomas psicóticos negativos y positivos en un ser humano.

20 16. El uso según se detalla en la reivindicación 15, en el que el medicamento es para el tratamiento de la esquizofrenia.

17. El uso según se detalla en la reivindicación 15, en el que el medicamento es para el tratamiento de la psicosis.

18. El uso según se detalla en la reivindicación 15, en el que el medicamento es para el tratamiento de la depresión bipolar.

25 19. El uso según se detalla en la reivindicación 15, en el que el medicamento es para el tratamiento de la manía bipolar.

20. El uso según se detalla en la reivindicación 15, en el que el medicamento es para el tratamiento de la ansiedad.

30 21. El uso según se detalla en la reivindicación 15, en el que el medicamento es para el tratamiento de la depresión.

22. El uso según se detalla en la reivindicación 15, en el que el medicamento es para el tratamiento de un trastorno del humor.

35 23. El uso según se detalla en la reivindicación 15, en el que la cantidad de 11-piperazin-1-ildibenzo[b,f][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable es hasta 750 mg al día.

24. El uso según se detalla en la reivindicación 23, en el que la cantidad de 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable está entre 1 y 600 mg al día.

5 25. El uso según se detalla en la reivindicación 24, en el que la cantidad de 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina o su sal farmacéuticamente aceptable está entre 100 y 400 mg al día.

26. El uso según se detalla en la reivindicación 15, en el que el medicamento es para administración oral.

10 27. El uso según se detalla en las reivindicaciones 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ó 26, en el que la 11-piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina comprende una base libre.