



CSA125892

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119097-00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:32:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-119097

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE SULFAMATOS DE
HETEROARILO BENZOFUSIONADO Y LA FORMA CRISTALINA DE N-((
(2S)-6-CLORO-2,3-DIHIDRO-1,4-BENZODIOXIN-2IL)METIL-SULFAMIDA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 311/58

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



No. 10-119097- -00000-0000

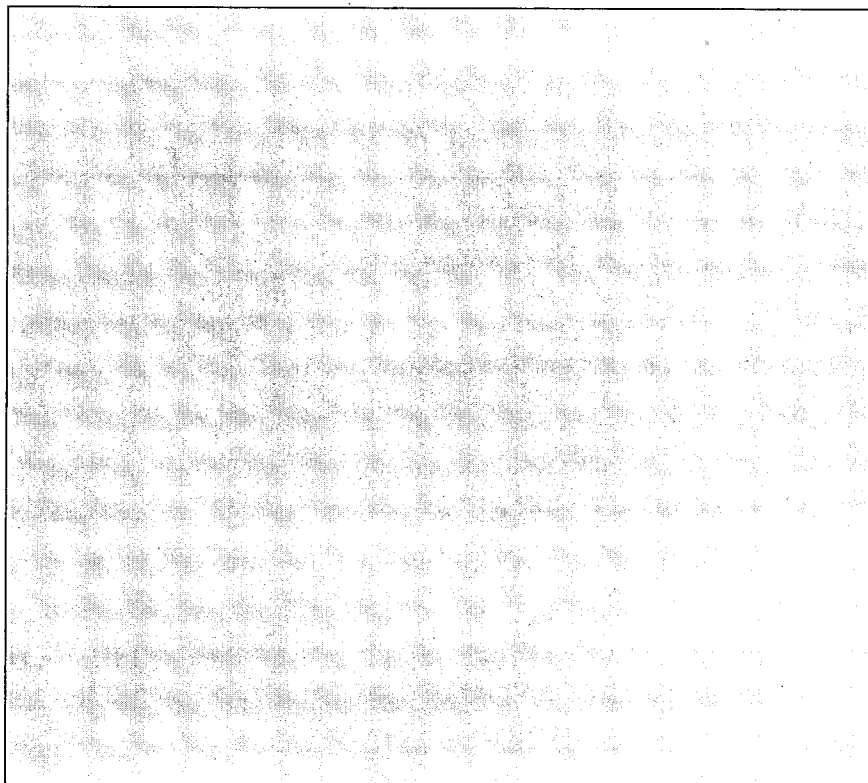
Fecha: 2010-09-27 15:32:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución : Bélgica Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 41.654.882 T.P 20824 CSJ	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: ABDEL-MAGID, Ahmed F. y MEHRMAN, Steven J. Dirección: 1383 Jasper Drive, Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos y 1468 Sunflower Court, Quakertown, Pennsylvania 18951, Estados Unidos. Nacionalidad o domicilio: Estadounidense.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2008/058233</u> Fecha <u>26 de marzo de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/120191 A1</u> Fecha <u>01 de octubre de 2009</u>			
6 TITULO (54) <u>PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE SULFAMATOS DE HETEROARILLO BENZOFUSIONADO Y LA FORMA CRISTALINA DE N-(((2S)-6-CLORO-2,3-DIHDRO-1,4-BENZODIOXIN-2IL)METIL-SULFAMIDA.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 311/58</u>			
8 Prioridad SI ☐ NO ☒	(33) País de Origen _____ _____ _____	(32) Fecha _____ _____ _____	(31) Número de Solicitud _____ _____ _____
9 Comprobante de pago No. <u>10-71,067 // 10-71,069 // 10-71,070 // 10-71,205 // 10-71,206</u> Fecha <u>27/08/10 // 27/08/10 // 27/08/10 // 27/08/10 // 27/08/10</u>			

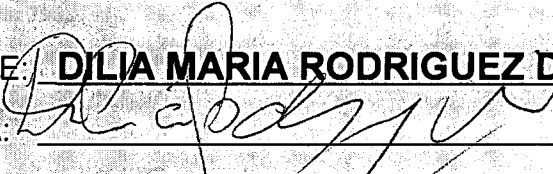
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud 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 de 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 deposito 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 *Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**

FIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,067
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119097- -00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:32:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	I	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA 062754387	353156554	26/08/2010	85,505,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,069
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119097- -00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:32:51
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 115

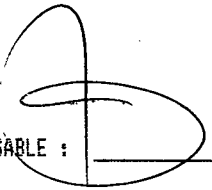
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353156554	26/08/2010	85,505,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,070
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119097- -00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:32:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

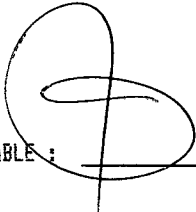
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353156554	26/08/2010	85,505,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000

1999-2000



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,205
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119097-00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:32:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

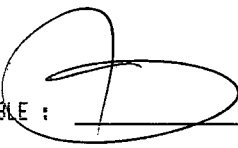
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353156554	26/08/2010	85,505,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0	
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

10.

11.

12.

13.

14.

15.

16.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,206
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119097-00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:32:51
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353156554	26/08/2010	85,505,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS D	83,000.00
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

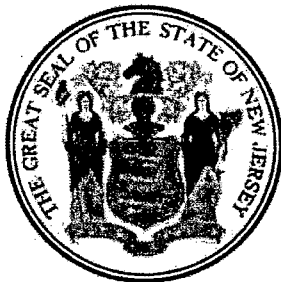
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

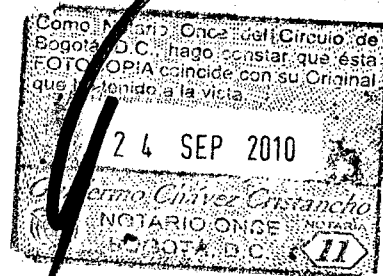
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



7

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN
PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp.
36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden
en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad,
autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo,
Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o
cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de
Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres
y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovacio-
nes, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y
licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera
de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o
licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y
de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir
los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of its business activity, domiciled Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Belgium.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No.
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties,
Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as
their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and
licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes
of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or
legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of
licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived
from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions
resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages
actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police
actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take
possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted
or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this
Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

on this 27TH

day of

Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
- mayor de edad y domiciliado _____
y letra el documento que antecede.
2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. La citada persona jurídica con sede en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Comisión Expire 10/28/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consúl de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
- mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consúl de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consúl de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)
- of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY
of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. The mentioned juridical person with place of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.


Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

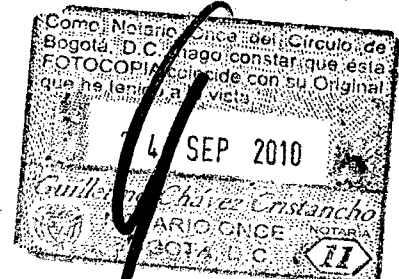
1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)
- of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA NV., domiciliada en Beerse, Bélgica

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

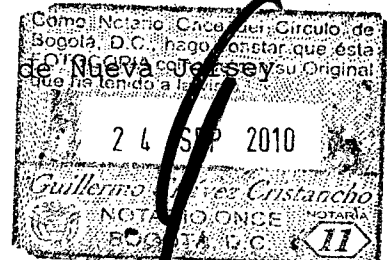
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

10

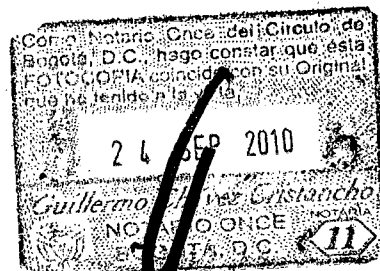
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Jimena Escobar
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



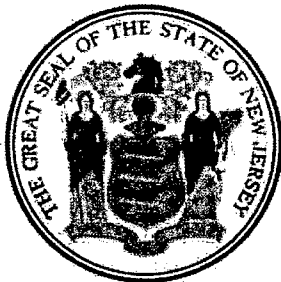
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

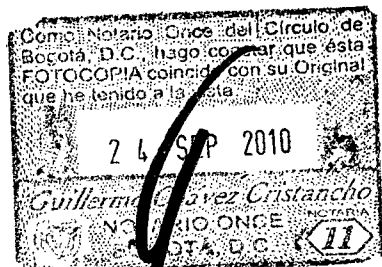
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

Certificate Number: 1148251010

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge**, Power of Attorney of **Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.



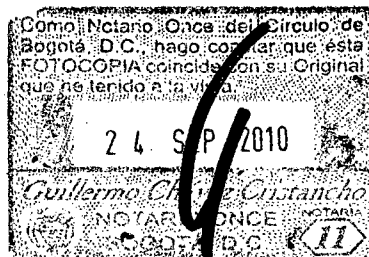
Sworn to and subscribed
before me this
18th day of July, 2009



GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

**Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla**

This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA.**, domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

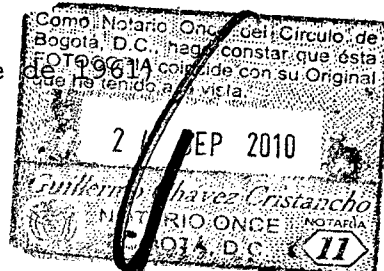
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Monrober
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor - Intérprete Oficial
Resolución No. 032611

RESECCION
RESOLUCION
DEL TEXTO

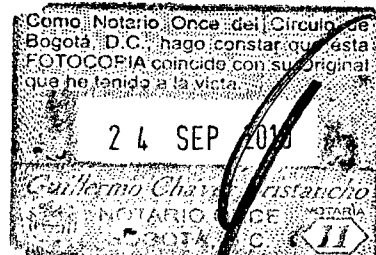
0181134

JIMENA ESCOBAR
CALLE 14, APT. 101
BOGOTÁ, D.C.
LAS FIRMAS DE LOS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -6 A 10:27

LINEA CLERICALIZACION
BOGOTÁ, D.C.



15

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a un proceso para la preparación de sulfamatos de heteroarilo benzofusionado, útiles para el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados, de conformidad con la Fórmula (IA) y con un

5 compuesto cristalino de la Fórmula (I-S). Proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (IA)

**PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE SULFAMATOS DE HETEROARILLO
BENZOFUSIONADO Y LA FORMA CRISTALINA DE N-(((2S)-6-CLORO-2,3-
DIHIDRO-1,4-BENZODIOXIN-2IL)METIL-SULFAMIDA**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a un proceso para la preparación de sulfamatos de heteroarilo benzofusionado, útiles para el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La epilepsia describe una condición en la que una persona tiene convulsiones recurrentes debido a un proceso subyacente crónico. La epilepsia se refiere a un fenómeno clínico más que a una enfermedad, dado que existen muchas formas y causas de epilepsia. Si se define la epilepsia como dos o más convulsiones espontáneas, la incidencia de epilepsia se calcula en aproximadamente 0,3 a 0,5 por ciento en diferentes poblaciones de todo el mundo, con la prevalencia de epilepsia calculada en 5 a 10 personas por 1000.

Un paso esencial en la evaluación y el manejo de un paciente con una convulsión es determinar el tipo de convulsión que ha ocurrido. La característica principal que distingue las diferentes categorías de convulsiones es si la actividad de la convulsión es parcial (sinónimo de focal) o generalizada.

Las convulsiones parciales son aquellas en que la actividad de convulsión se restringe a áreas discretas de la corteza cerebral. Si se mantiene la conciencia

completamente durante la convulsión, las manifestaciones clínicas se consideran relativamente simples y la convulsión se denomina convulsión parcial simple. Si se afecta la conciencia, la convulsión se denomina convulsión parcial compleja. Un subgrupo adicional importante comprende aquellas convulsiones que comienzan
5 como convulsiones parciales y después se extienden difusamente por la corteza, conocidas como convulsiones parciales con generalización secundaria.

Las convulsiones generalizadas involucran regiones difusas del cerebro simultáneamente, de una manera simétrica bilateralmente. Las convulsiones de ausencia o epilépticas se caracterizan por lapsos repentinos y breves de
10 conciencia sin pérdida de control postural. Las convulsiones de ausencia atípicas incluyen, típicamente, una duración mayor en el lapso de conciencia, inicio y cese menos abruptos, y signos motores más obvios que podrían incluir características focales o lateralizantes. Las convulsiones tonicoclónicas generalizadas o gran mal, el tipo principal de convulsión generalizada, se caracterizan por un inicio
15 abrupto sin advertencia. La fase inicial de la convulsión es, usualmente, la contracción tónica de los músculos, un incremento marcado del tono simpático que conduce a un aumento en la velocidad cardíaca, la presión sanguínea, y el tamaño pupilar. Después de 10-20 segundos, la fase tónica de la convulsión, típicamente, evoluciona a la fase clónica producida por la superimposición de
20 períodos de relajación muscular sobre la contracción tónica del músculo. Los períodos de relajación aumentan progresivamente hasta el final de la fase ictal, que usualmente no dura más que 1 minuto. La fase postictal se caracteriza por falta de respuesta, flacidez muscular y salivación excesiva que puede causar

respiración ruidosa y obstrucción parcial de las vías respiratorias. Las convulsiones atónicas se caracterizan por una pérdida repentina del tono de los músculos posturales que dura 1-2 segundos. Se pierde brevemente la conciencia pero, usualmente, no hay confusión postictal. Las convulsiones mioclónicas se caracterizan por una contracción muscular repentina y breve que puede involucrar una parte o la totalidad del cuerpo. (Harrison's Online, 29 de marzo, 2001)

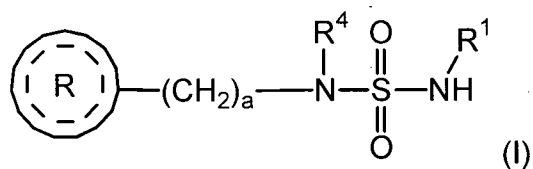
McComsey, D. y otros, en la publicación de patente de los Estados Unidos núm. 2006/0041008 A1 publicada el 23 de febrero de 2006 y McComsey, D. y otros en la publicación de patente de los Estados Unidos núm. 2005/0282887 A1 publicada el 22 de diciembre de 2005 describen compuestos de la Fórmula (I) y su uso en el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados. McComsey, D. y otros en la publicación de patente de los Estados Unidos núm. 2006/0041008 A1 y McComsey, D. y otros en la publicación de patente de los Estados Unidos núm. 2005/0282887 A1 describen un proceso para la preparación de los compuestos de la Fórmula (I) que comprende la reacción de una amina sustituida adecuada con sulfamida.

En el/los proceso/s descritos en McComsey D. y otros, los compuestos de la Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno, se describe el uso de cloruro de sulfamoilo ($\text{Cl-SO}_2\text{-NH}_2$) como un reactivo, reactivo que no es adecuado para la preparación comercial/a gran escala. Existe, entonces, la necesidad de encontrar un proceso adecuado para la preparación de material a gran escala y/o para la preparación comercial de los compuestos de la Fórmula (I).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de la Fórmula (I)

5



en donde

10

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

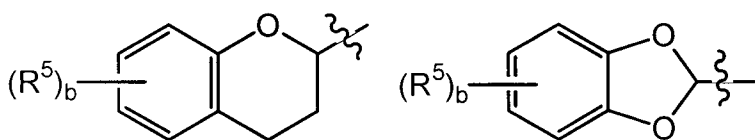
a es un entero de 1 a 2;

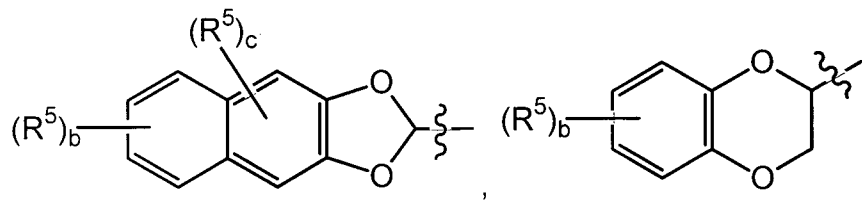
15



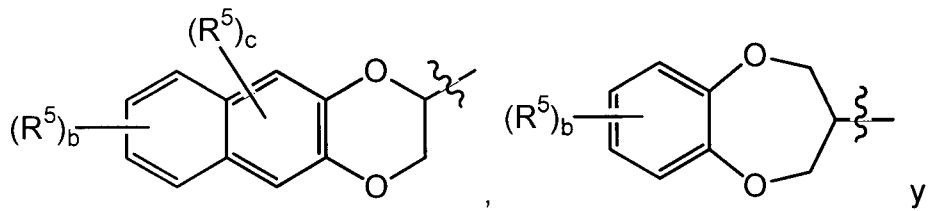
se selecciona del grupo que consiste de

20

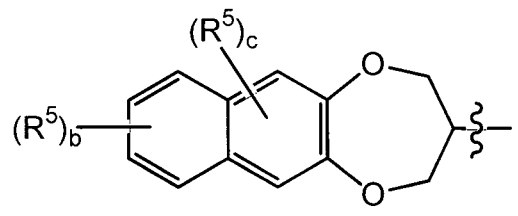




5



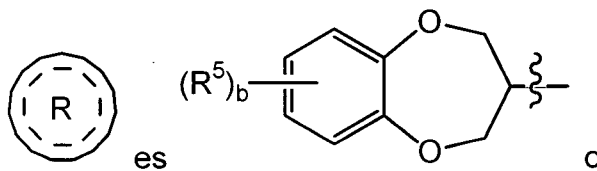
10

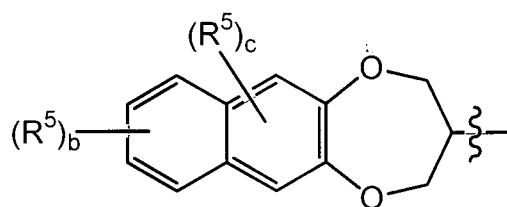


en donde b es un entero de 0 a 4; y en donde c es un entero de 0 a 2;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro; siempre que cuando

15

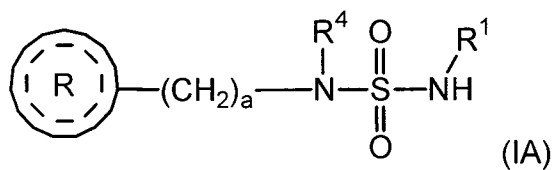




5 entonces a es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (IA)

10



en donde

15

R^1 es hidrógeno;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

a es un entero de 1 a 2;

20



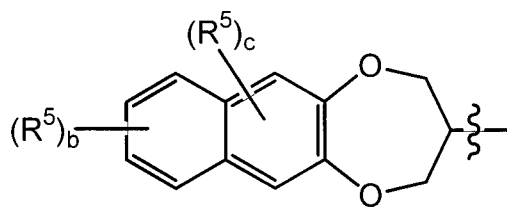
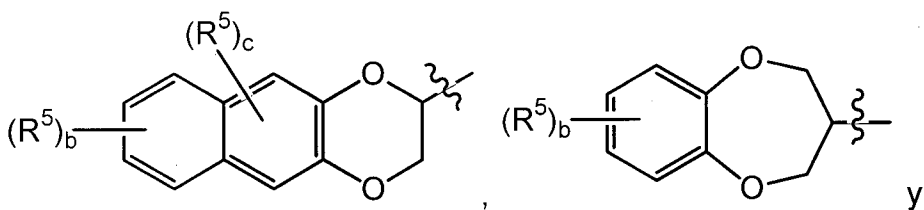
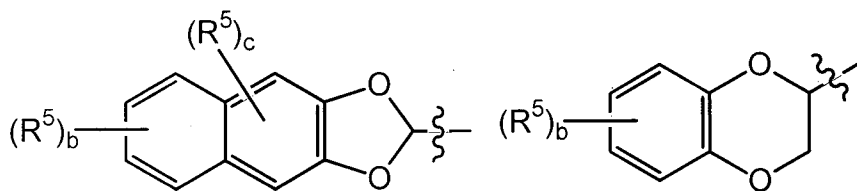
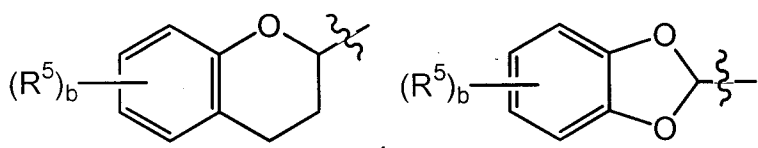
se selecciona del grupo que consiste de

5

10

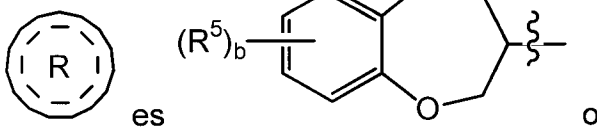
15

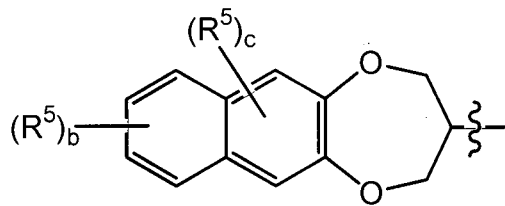
20



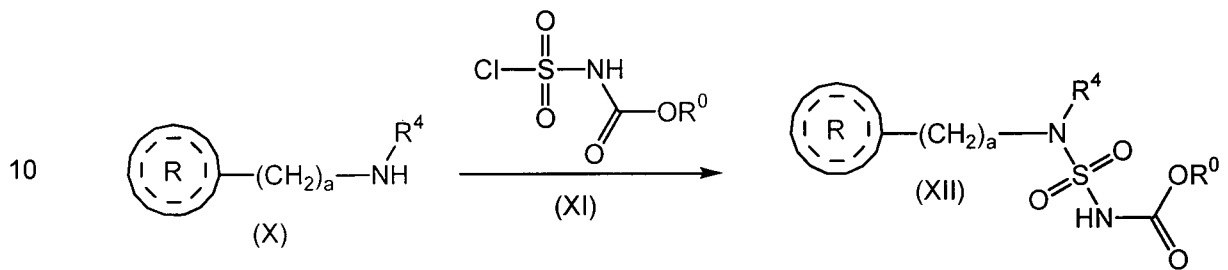
en donde b es un entero de 0 a 4; y en donde c es un entero de 0 a 2;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro; siempre que cuando

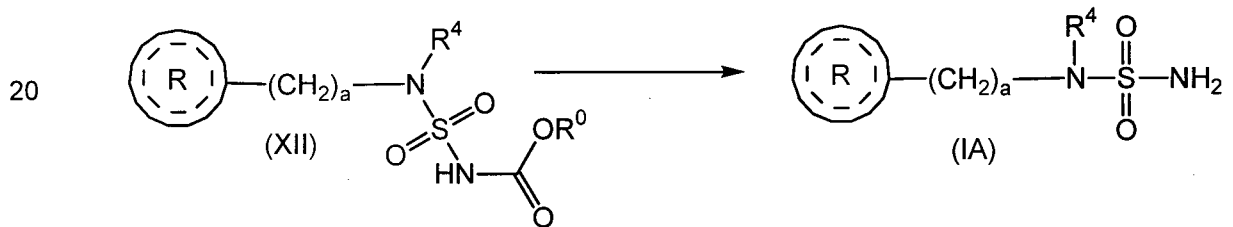




5 entonces a es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos; que comprende

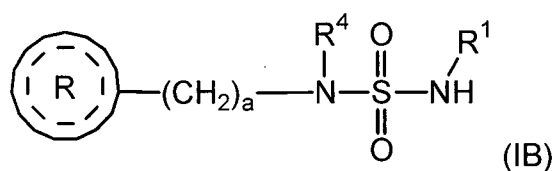


hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (X) con un compuesto de la
Fórmula (XI), en donde $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno; en presencia
15 de una base orgánica o inorgánica, en donde la base orgánica o inorgánica no es
reactiva con el grupo cloro en el compuesto de la Fórmula (XI); en un solvente
orgánico aprótico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII);



desproteger el compuesto de la Fórmula (XII); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (IA).

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación
5 de un compuesto de Fórmula (IB)



10

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

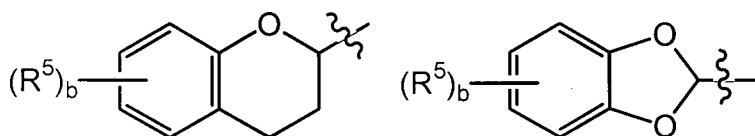
a es un entero de 1 a 2;

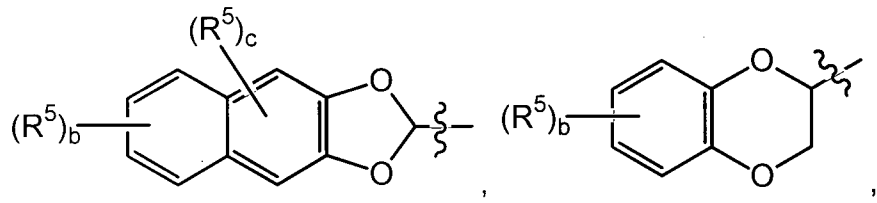
15



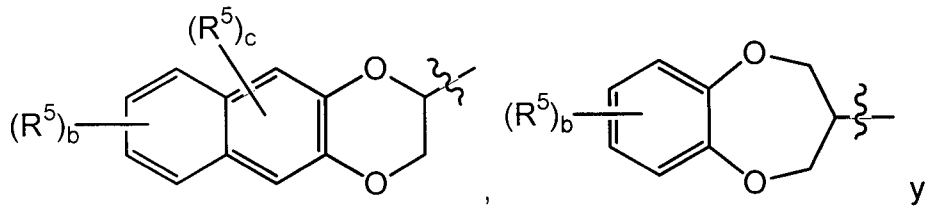
se selecciona del grupo que consiste de

20

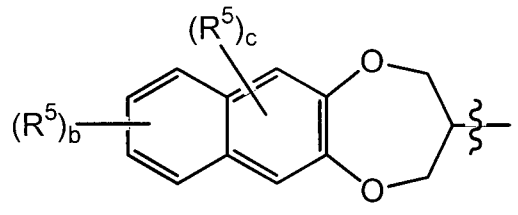




5



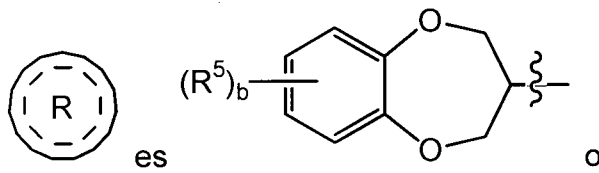
10

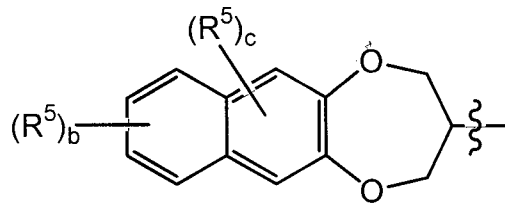


en donde b es un entero de 0 a 4; y en donde c es un entero de 0 a 2;

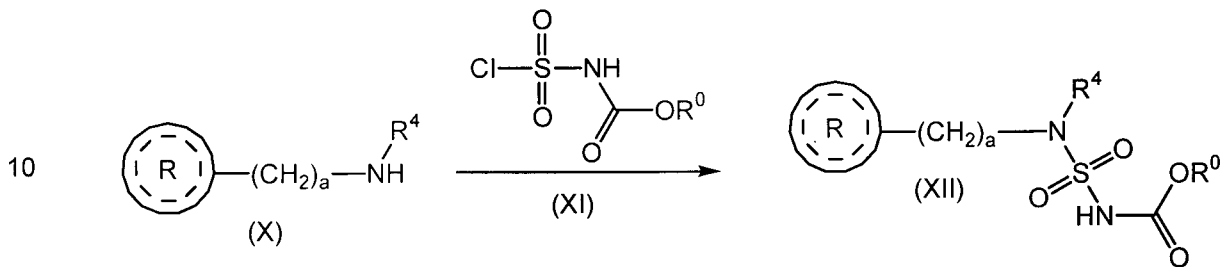
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno,

15 alquilo inferior y nitro; siempre que cuando

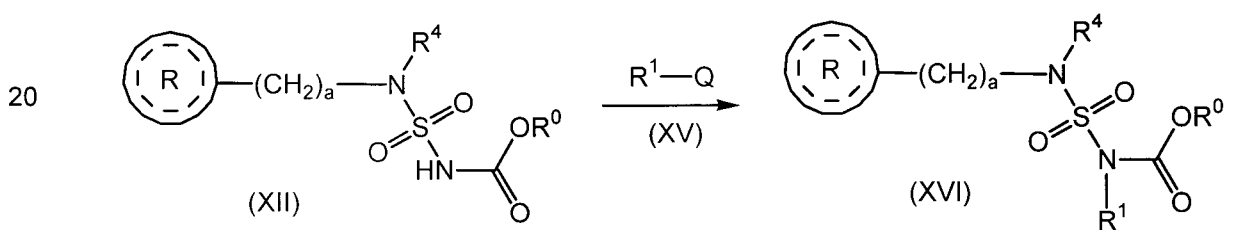




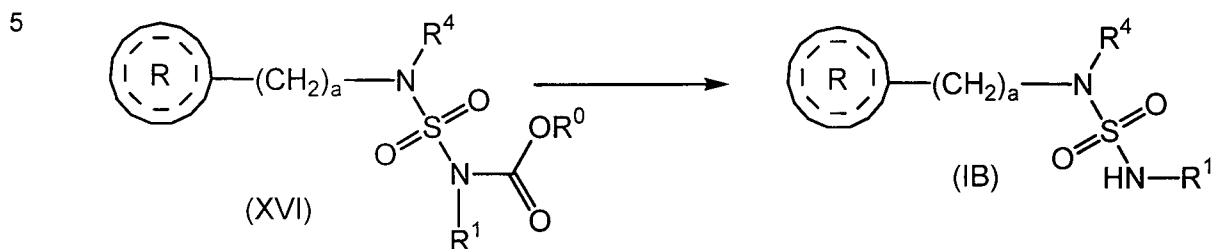
5 entonces a es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos; que comprende



hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (X) con un compuesto de la Fórmula (XI), en donde $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno; en presencia
15 de una base orgánica o inorgánica, en donde la base orgánica o inorgánica no es reactiva con el grupo cloro en el compuesto de la Fórmula (XI); en un solvente orgánico aprótico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII);



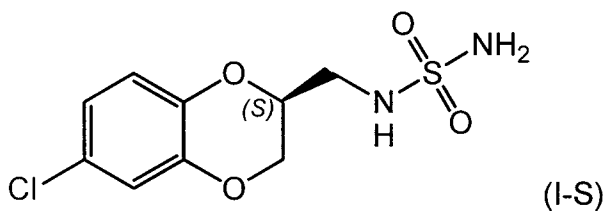
hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Q es un grupo saliente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVI)



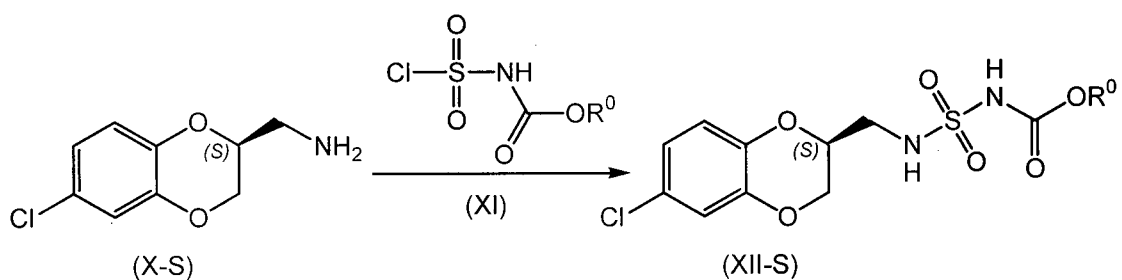
10 desproteger el compuesto de la Fórmula (XVI); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (IB).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-S)

15



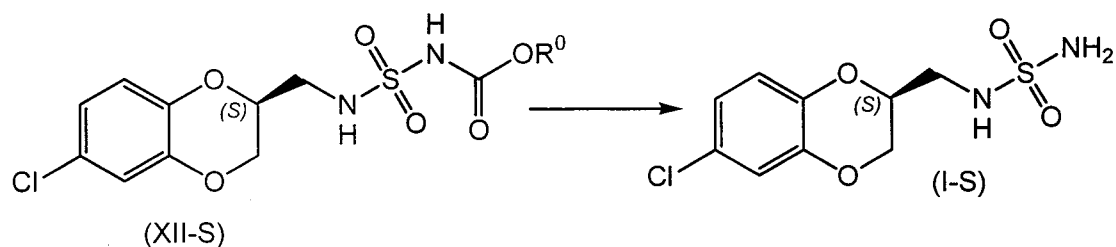
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos (también conocida como *N*-[[[(2*S*)-6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil]-sulfamida); el proceso comprende



5

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (X-S) con un compuesto de la Fórmula (XI), en donde $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno; en presencia de una base orgánica o inorgánica, en donde la base orgánica o inorgánica no es reactiva con el grupo cloro en el compuesto de la Fórmula (XI); en un solvente orgánico aprótico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S);

10



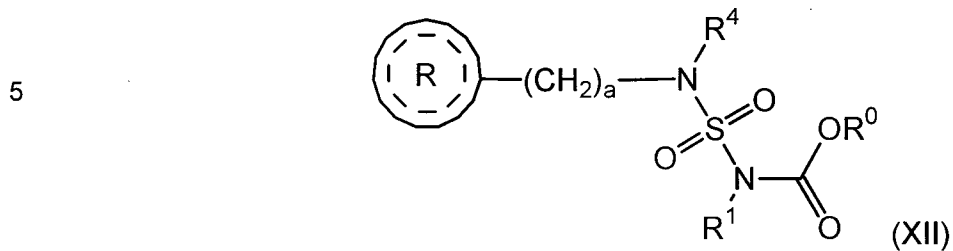
15

desproteger el compuesto de la Fórmula (XII-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S)

20

La presente invención también está dirigida a una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I-S).

La presente invención está dirigida, además, a compuestos de la Fórmula (XII)



en donde $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno y en donde

10



a, R^4 y R^1 son como se definen en la presente descripción. Preferentemente, $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno en donde R^0 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} (preferentemente t-butilo), bencilo, p-metoxibencilo y 9-fluorenilmetilo. Los compuestos con la Fórmula (XII) son útiles como intermediarios en la síntesis de los compuestos con la Fórmula (I).

20 La presente invención está dirigida, además, a un producto preparado de conformidad al proceso descrito en la presente descripción.

Un ejemplo de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto preparado

de conformidad con el proceso descrito en la presente descripción. Un ejemplo de la invención es una composición farmacéutica elaborada por medio de mezclar el producto preparado de conformidad con el proceso descrito en la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable. Se ilustra la invención mediante un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de conformidad con el proceso descrito en la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se ejemplifica la invención mediante métodos para tratar la epilepsia o un trastorno relacionado; los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

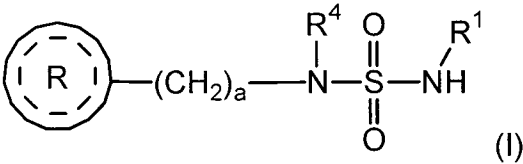
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra espectros XRD representativos para la forma cristalina del compuesto de Fórmula (I-S)

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procesos para la preparación del compuesto de la Fórmula (I)

5



en donde R¹, R⁴, a y

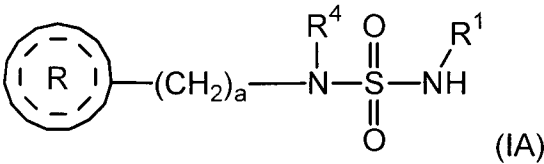
10



son como se definen en la presente descripción. Los compuestos de la
Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados.

En una modalidad la presente invención se refiere a un proceso para la síntesis de compuestos de la Fórmula (IA)

20



en donde R^1 es hidrógeno, y en donde R^4 , a y

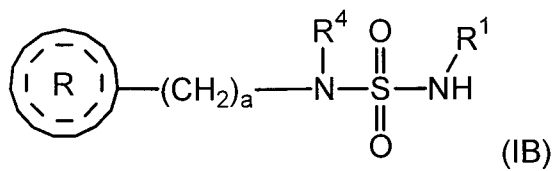


5

son como se definen en la presente descripción; y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (IB)

10



15

en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, y en donde R^4 , a y

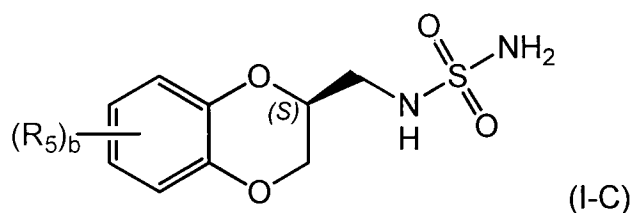


20

son como se definen en la presente descripción; y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la síntesis de compuestos de la Fórmula (IC)

5



y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde b y R^5 son como se definen en la presente descripción. Preferentemente, b es un entero de 0 a 2; con mayor preferencia, b es un entero de 0 a 1. Preferentemente R^5 es halógeno, con mayor preferencia, cloro.

En una modalidad de la presente invención R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. En otra modalidad de la presente invención R^1 es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención $-(CH_2)_a-$ se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-$. En otra modalidad de la presente invención $-(CH_2)_a-$ es $-CH_2-$.

En una modalidad de la presente invención R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metil, preferentemente, R^4 es hidrógeno.

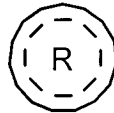
En una modalidad de la presente invención a es 1.

En una modalidad de la presente invención b es un entero de 0 a 2. En otra modalidad de la presente invención c es un entero de 0 a 2. En otra modalidad de la presente invención b es un entero de 0 a 1. En otra modalidad de la presente

invención c es un entero de 0 a 1. En otra modalidad de la presente invención la suma de b y c es un entero de 0 a 2, preferentemente, un entero de 0 a 1. En otra modalidad de la presente invención b es un entero de 0 a 2 y c es 0.

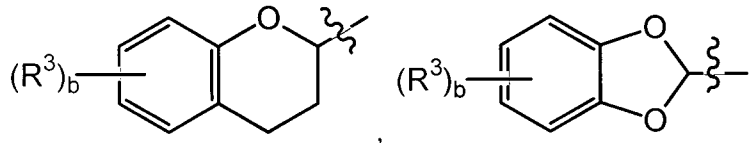
En una modalidad de la presente invención,

5

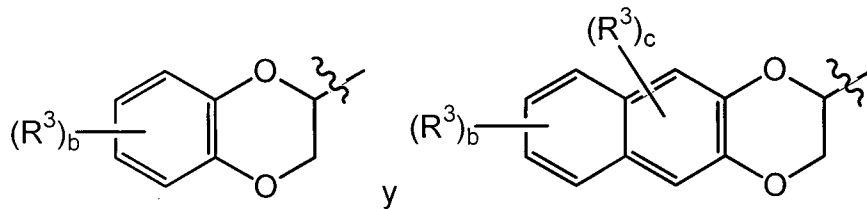


es una estructura anular seleccionada del grupo que consiste de

10

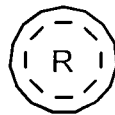


15

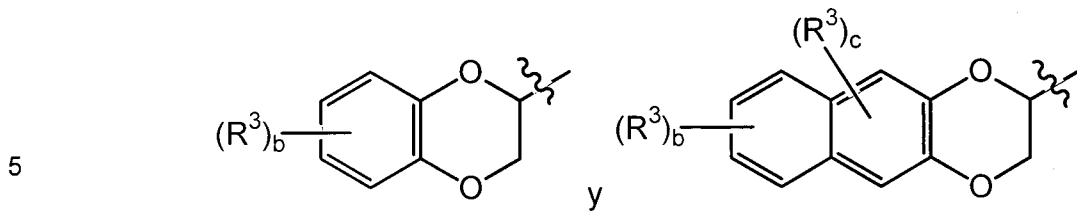


En otra modalidad de la presente invención

20

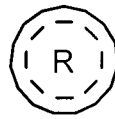


es una estructura anular seleccionada del grupo que consiste de



En una modalidad de la presente invención

10



es una estructura anular seleccionada del grupo que consiste de 2-
 (cromanilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(5-
 cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-
 15 (6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo)
 y 2-(7-cloro-benzo[1,3]dioxolilo). En otra modalidad de la presente invención,



es una estructura anular seleccionada del grupo que consiste de 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo).

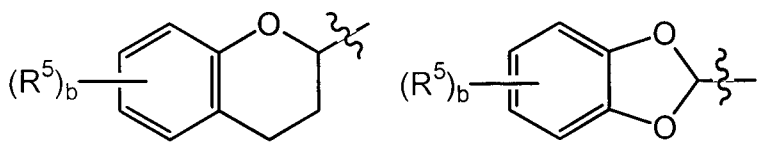
En una modalidad de la presente invención,

5

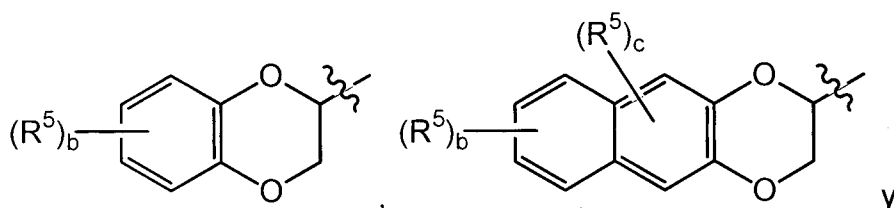


se selecciona del grupo que consiste de

10

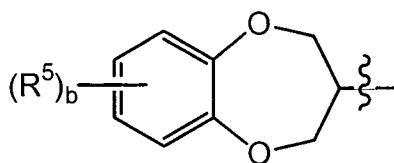


15



y

20

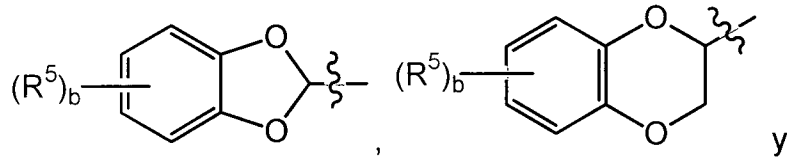


En otra modalidad de la presente invención,

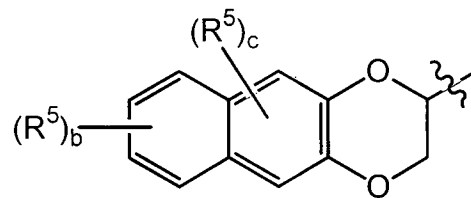


se selecciona del grupo que consiste de

5



10



En una modalidad de la presente invención,

15

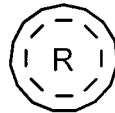


se selecciona del grupo que consiste de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo),

20 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-

benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo),
 5 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo).

En otra modalidad de la presente invención,



10

se selecciona del grupo que consiste de 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo). En otra modalidad de la presente invención,

15



20

se selecciona del grupo que consiste de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo).

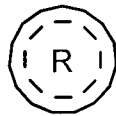
En una modalidad de la presente invención R^3 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -

O-(alquilo inferior), nitro, ciano, amino, alquilamino inferior y di(alquilo inferior)amino. En otra modalidad de la presente invención R^3 se selecciona del grupo que consiste de halógeno y nitro. En otra modalidad de la presente invención R^3 se selecciona del grupo que consiste de cloro y nitro.

5 En una modalidad de la presente invención R^5 se selecciona del grupo que consiste de (II) halógeno y alquilo inferior. En otra modalidad de la presente invención R^5 se selecciona de cloro, fluoro, bromo y metilo.

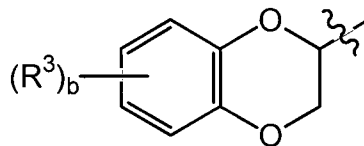
En una modalidad de la presente invención, en el compuesto de la Fórmula (I),

10

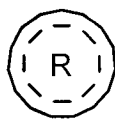


es diferente de

15

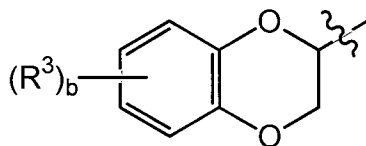


20 en donde b es 1 y R^3 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo inferior, alcoxi inferior y $-C(O)O-(\text{alquilo inferior})$. En otra modalidad de la presente invención, en el compuesto de la Fórmula (I),



es diferente de

5



en donde b es 1.

10

En una modalidad de la presente invención el centro estéreo del compuesto de la Fórmula (I) está en la configuración S. En otra modalidad de la presente invención el centro estéreo del compuesto de la Fórmula (I) está en la configuración R.

15

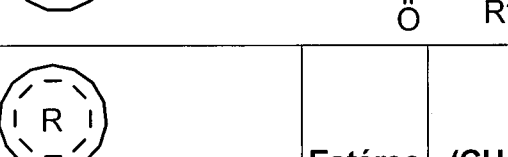
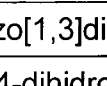
En una modalidad de la presente invención el compuesto de la Fórmula (I) se encuentra presente en una mezcla enriquecida enantioméricamente, en donde el porcentaje de enriquecimiento enantiomérico (%ee) es mayor que aproximadamente 75 %, preferentemente, mayor que aproximadamente 85 %, con mayor preferencia, mayor que aproximadamente 90 %, con la máxima preferencia, mayor que aproximadamente 98 %.

20

En otra modalidad la presente invención se dirige a uno o más de los compuestos representativos de la Fórmula (I) como se enumeran en la Tabla 1 que figura a continuación. En la Tabla 1 que figura a continuación, la columna titulada “estéreo” define la configuración estéreo en el átomo de carbono del

heterociclo unido en el enlace en estrella. En donde no hay configuración, el compuesto se preparó como una mezcla de configuraciones estereo. En donde hay una designación “R” o “S”, la configuración estereo se basó en la materia prima enriquecida enantioméricamente.

Tabla 1. Compuestos representativos de la Fórmula (I)

						
Núm. de ident.		Estéreo	(CH ₂) _a	CN ⁴	R ¹	R ²
1	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	NH	H	H
2	2-(benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H
3	2-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo)		CH ₂	NH	H	H
4	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
5	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	R	CH ₂	NH	H	H
7	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
9	2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
10	2-(cromanilo)		CH ₂	NH	H	H
13	2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
14	2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H
16	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H

18	2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H

Las modalidades adicionales de la presente invención incluyen aquellas en donde los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en la presente (por ejemplo, a, R¹, R⁴, R⁵,

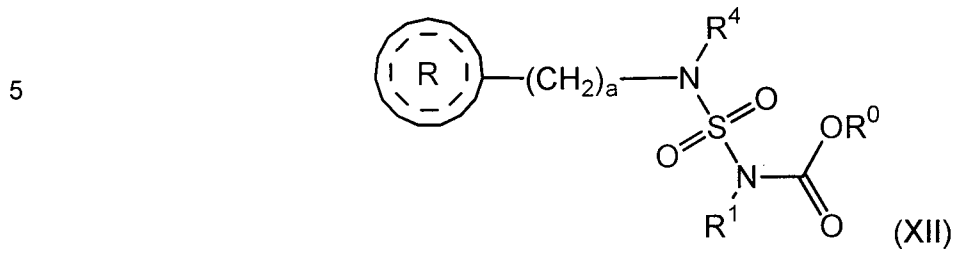
5



etc.) se seleccionan independientemente para constituir cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa según la definición contenida en la presente descripción.

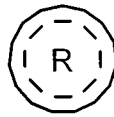
10

La presente invención está dirigida, además, a compuestos de la Fórmula
(XII)



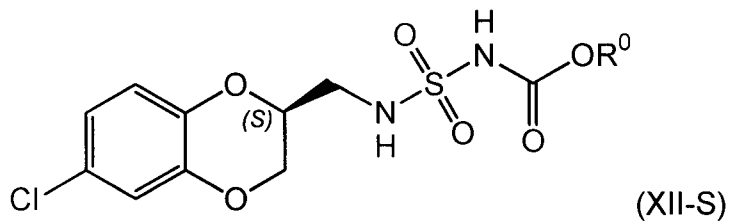
en donde $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno y en donde

10



a, R^4 y R^1 son como se definen en la presente descripción. En una

15 modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (XII-S)



20

en donde $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno. Preferentemente,
 $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno en donde R^0 se selecciona del

grupo que consiste de alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y aralquiloxyarbonilo.

Con mayor preferencia, R^0 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} (preferentemente, t-butilo), bencilo, p-metoxibencilo, feniletilo, fenilo, naftilo,

cicloalquilo y 9-fluorenilmétilo. Con mayor preferencia, R^0 se selecciona del

5 grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} (preferentemente, t-butilo), bencilo, p-metoxibencilo y 9-fluorenilmétilo. Con mayor preferencia aún, R^0 se selecciona del grupo que consiste de t-butilo, p-metoxibencilo y 9-fluorenilmétilo.

Como se usa en la presente descripción y salvo que se indique de cualquier
10 otra forma, el término “**halógeno**” significará cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, el término “**alquilo**”, ya sea que se utilice solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-
15 butilo, t-butilo, pentilo, y lo similar. A menos que se indique lo contrario, “**inferior**”, cuando se usa con alquilo significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, “**alcoxi**” se refiere a un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo
20 de cadena recta o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, y similares.

Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, “**arilo**” se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo, naftilo y similares, preferentemente, fenilo.

5 Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario “**aralquilo**” significará cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares. Por ejemplo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo y similares, preferentemente, bencilo.

10 Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, “**cicloalquilo**” significará cualquier sistema anular monocíclico, bicíclico o policíclico estable, preferentemente, un sistema anular monocíclico o bicíclico, con mayor preferencia, un sistema anular saturado monocíclico. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, y similares.

15 Como se usa en la presente descripción, la notación “*” indica la presencia de un centro estereogénico.

20 Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, el término “**enriquecido enantioméricamente**”, cuando se usa para describir un compuesto con un centro estereogénico, significará que una configuración estereo del compuesto se encuentra presente en una cantidad mayor que la configuración estereo opuesta del compuesto. Preferentemente, cuando se dice que el compuesto está enriquecido enantioméricamente, el enantiómero deseado del compuesto se encuentra presente en un exceso enantiomérico de al

menos aproximadamente 75 por ciento ee, con mayor preferencia, al menos 85 por ciento ee, con mayor preferencia, al menos 90 por ciento ee, con mayor preferencia, al menos 95 por ciento ee, con mayor preferencia, al menos 98 por ciento ee, con la máxima preferencia, al menos 99 por ciento ee.

5

Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, el término “**grupo protector de nitrógeno**” significará cualquier grupo éster que puede actuar como grupo protector de un nitrógeno amina, amida, sulfamida o sulfanomida. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralquilocarbonilo, y similares. Por ejemplo, el grupo protector de nitrógeno podría ser de la Fórmula $-C(O)OR^0$, en donde R^0 es alquilo de C_{1-4} (preferentemente t-butilo), bencilo, p-metoxibencilo, feniletilo, fenilo, naftilo, cicloalquilo, 9-fluorenilmetilo, y similares, y en donde cualquiera de los grupos R^0 podrían sustituirse más aún.

15

Las abreviaturas usadas en la especificación, especialmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

BOC o Boc	=	t-butoxycarbonilo ($-C(O)O-C(CH_3)_3$)
DIPEA o DIEA	=	Diisopropiletilamina
DMAP	=	4-(N,N-Dimetilamino)piridina
DMF	=	N,N-Dimetilformamida
EtOAc	=	Acetato de etilo
Fmoc	=	9-Fluorenilmetoxycarbonil
MTBE	=	Éter metil ter-butílico
Pd/C	=	Catalizador de paladio o carbono

RBF	=	Matraz de fondo redondo
RT o rt	=	Temperatura ambiente
TEA	=	Trietilamina
TFA	=	Ácido trifluoroacético
THF	=	Tetrahidrofurano
XRD	=	Difracción de rayos X

Como se usa en la presente descripción y al menos que se indique lo contrario, los términos “**epilepsia y trastornos relacionados**” o “**epilepsia o trastornos relacionados**” significarán cualquier trastorno en el que un sujeto

5 (preferentemente un infante, niño o adulto humano) experimente una o más convulsiones y/o temblores. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, epilepsia (que incluye, pero no se limita a, epilepsias relacionadas con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con convulsiones generalizadas y locales, y similares), convulsiones como una complicación de una enfermedad o

10 condición (tales como convulsiones asociadas con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, accidente cerebro-vascular, traumatismo craneal, estrés, cambios hormonales, uso o desintoxicación de drogas, uso o desintoxicación de alcohol, reducción de sueño, y similares), temblor esencial, síndrome de miembros inquietos, y similares.

15 Preferentemente, el trastorno se selecciona de epilepsia (sin importar el tipo, el origen o la causa subyacente), temblor esencial o síndrome de miembros inquietos, con mayor preferencia, el trastorno es epilepsia (sin importar el tipo, el origen o la causa subyacente) o temblor esencial.

Como se usa en la presente descripción, el término “**sujeto**” se refiere a un animal, preferentemente, un mamífero y, con mayor preferencia, un ser humano que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término “**cantidad terapéuticamente efectiva**”, como se usa en la presente descripción, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que es buscado por el investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata.

10 Como se usa en la presente descripción, el término “**composición**” abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta directa o indirectamente de combinaciones de ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá que, en donde no se especifica lo contrario, el/los paso/s de reacción en la especificación y las reivindicaciones se lleva/n a cabo bajo condiciones adecuadas (por ejemplo, temperatura, presión, con reactivos y/o solventes apropiados), de conformidad con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. El término “**condiciones adecuadas**” significará que un paso de la reacción se lleva a cabo bajo condiciones adecuadas (por ejemplo, temperatura, presión, con reactivos y/o solventes apropiados), de conformidad con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá que, en la especificación y las reivindicaciones expuestas en la presente descripción, en donde un reactivo o una clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, solvente, etc.) se menciona en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada paso de reacción y los reactivos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, en donde dos pasos de un proceso enumere base orgánica o inorgánica como reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser igual o diferente a la base orgánica o inorgánica del segundo paso.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no están calificadas con el término “**aproximadamente**”. Se entiende que cuando se usa el término “aproximadamente”, de forma explícita o no, las cantidades dadas en la presente se refieren al valor real dado y también se refiere a la aproximación a tal valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la materia, que incluye aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Como se usa en la presente descripción y salvo que se indique de cualquier otra forma, el término “**solvente aprótico**” significa cualquier solvente que no produzca un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, acetona, y similares.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra manera, el término “**grupo saliente**” significa un átomo o grupo con carga o sin carga desplazado durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato y, lo similar.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, el término “**grupo protector de nitrógeno**” significa un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para evitar que tal átomo de nitrógeno participe en una reacción y que pueda ser eliminado fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbamatos – grupos de la fórmula $-C(O)O-R$, en donde R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y similares, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; amidas – grupos de la Fórmula $-C(O)-R'$, en donde R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula $-SO_2-R''$, en donde R'' es, por ejemplo, tolilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos de protección del nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

20

En donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden existir, en consecuencia, como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o varios centros quirales, también pueden existir como

diastereómeros. Se debe comprender que tales isómeros y mezclas de éstos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 80 %, con mayor
5 preferencia, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 90 % y, aún con mayor preferencia, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 95 % e, incluso con mayor preferencia, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 98 % y, óptimamente, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 99 %. Del mismo modo,
10 en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 80 %, con mayor preferencia, en un exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 90 %, aún con mayor preferencia, en un exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 95 %, incluso con mayor preferencia, en un
15 exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 98 % y, óptimamente, en un exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 99 %.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y éstas deberían estar incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la
20 presente invención pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también deberían abarcarse dentro del campo de esta invención.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá que en donde el paso de reacción de la presente invención puede realizarse en una variedad de solventes o sistemas solventes, tal paso de reacción también puede realizarse en una mezcla de solventes o sistemas solventes adecuados.

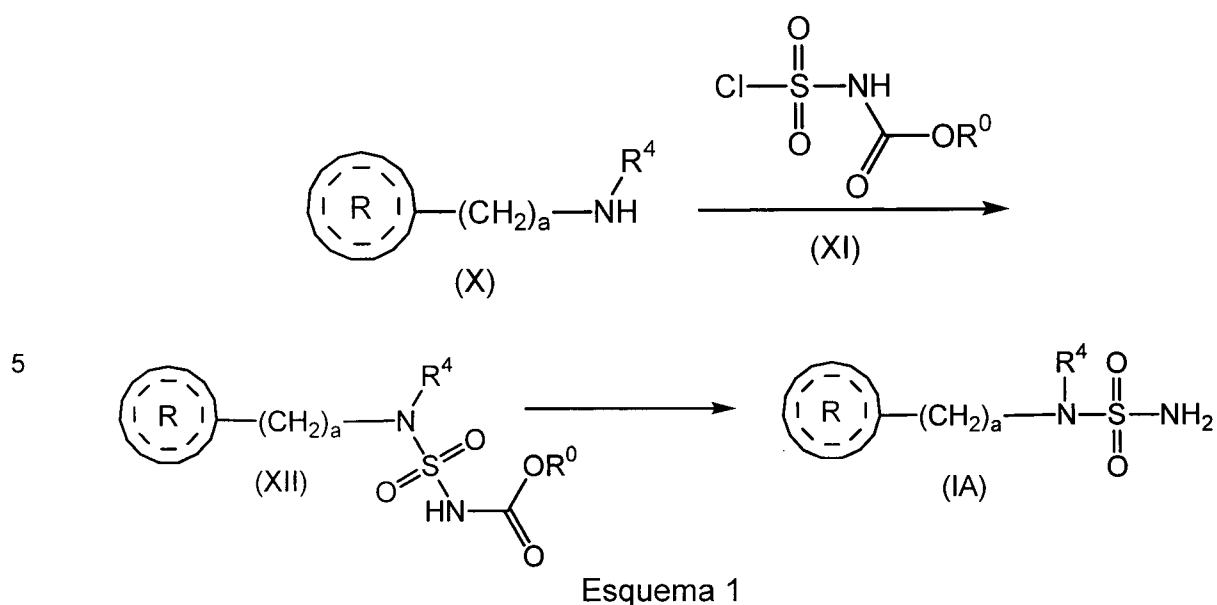
5 En donde los procesos para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención dan como resultado una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse con técnicas convencionales tales como cromatografía. Los compuestos se pueden preparar de forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica
10 o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo tal como ácido tartárico (-)-dip-toluoil-D- y/o ácido tartárico (+)-dip-toluoil-L- seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base
15 libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguidos por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar de helicidad. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos
20 de la presente invención puede ser necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse mediante grupos de protección convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum

Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente mediante métodos conocidos en la materia.

5 Para uso en medicina las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “**sales farmacéuticamente aceptables**” no tóxicas. Sin embargo, otras sales podrían ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de
10 adición ácida que, por ejemplo, podrían formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de una base farmacéuticamente aceptable (preferentemente, una base fuerte) tal como NaOH, KOH, NaH, hidróxido de colina, y similares.

15 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (I). Los compuestos de la Fórmula (IA) (compuestos de la Fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno) podrían prepararse según se describe en más detalle en el Esquema 1, a continuación.



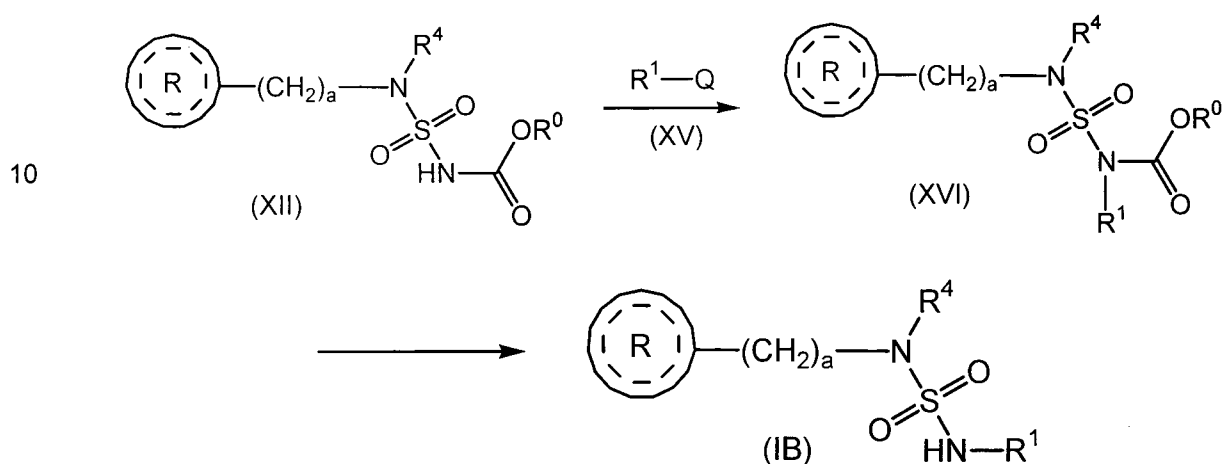
10 De conformidad, un compuesto sustituido adecuadamente de la Fórmula (X),
un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se
hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de la Fórmula (XI), en
donde $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de hidrógeno seleccionado adecuadamente,
por ejemplo, un alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, aralquilóxicarbonilo, y similares, por
15 ejemplo, en donde R^0 es alquilo de C_{1-4} (preferentemente, t-butilo), bencilo, p-
metoxibencilo, feniletilo, fenilo, naftilo, cicloalquilo, 9-fluorenilmetilo, y similares, y en
donde cualquiera de los grupos R^0 podría sustituirse aún más, un compuesto
conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de
una base orgánica o inorgánica, en donde la base orgánica o inorgánica no
20 reacciona con el grupo cloro en el compuesto de la Fórmula (XI), preferentemente,
una base orgánica, con mayor preferencia una base de amina terciaria tal como
DIPEA, TEA, piridina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, y similares,

preferentemente, piridina; en donde la base se encuentra presente, preferentemente, en una cantidad mayor que aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia, la base se encuentra presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares; con la máxima preferencia, en una cantidad de aproximadamente 2,0 equivalentes molares; en un
5 solvente orgánico aprótico tal como DMF, THF, acetonitrilo, y similares, preferentemente, acetonitrilo; preferentemente, a una temperatura que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII).

10 El compuesto de Fórmula (XII) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos para obtener el compuesto correspondiente de la Fórmula (IA). Por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con un ácido o haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno. Preferentemente, en donde el grupo protector de nitrógeno (–
15 C(O)OR⁰) es BOC, el compuesto de la Fórmula (XII) se desprotege por reacción con un ácido tal como TFA, HCl, y similares, preferentemente, HCl; en un solvente orgánico como THF, acetato de etilo, y similares. Alternativamente, en donde el grupo protector de nitrógeno (–C(O)OR⁰) es bencilo, el compuesto de la Fórmula (XII) se desprotege por reacción con hidrógeno o una fuente de hidrógeno, tal como
20 gas de hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como Pd/C, a una presión que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 69 kPa (10 psi) a aproximadamente 414 kPa (60 psi), en un solvente orgánico tal como etanol, metanol, ácido acético tolueno, y similares. Alternativamente, en donde el grupo

protector de nitrógeno ($-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$) es 9-fluorenilmetilo, el compuesto de la Fórmula (XII) se desprotege por reacción con una base tal como una base amina tal como piperidina, morfolina, y similares, en un solvente orgánico DMF, y similares.

Los compuestos de la Fórmula (IB) (compuestos de la Fórmula (I), en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior) podrían prepararse de conformidad con el proceso según se describe en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

De conformidad, un compuesto sustituido adecuadamente de la Fórmula (XII), preparado como en el Esquema 1 arriba, reacciona con un compuesto seleccionado adecuadamente de la Fórmula (XV), un halogenuro de alquilo o alquilsulfonato, en donde Q es un grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ (mesilato) $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ (triflato) $-\text{O}-\text{SO}_2$ -tolilo (tosilato), y similares; en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaOH , KOH , piridina, DIPEA, TEA, y similares, preferentemente, una base amina terciaria,

con mayor preferencia, piridina; en un solvente orgánico tal como THF, acetonitrilo, DMF, y similares; preferentemente, a una temperatura que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVI).

- 5 El compuesto con la Fórmula (XVI) se desprotege de conformidad con métodos conocidos para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (IB). Por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVI) con un ácido o haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVI) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno. Preferentemente, en donde el grupo protector de nitrógeno (–
- 10 C(O)OR⁰) es BOC, el compuesto de la Fórmula (XVI) se desprotege por reacción con un ácido tal como TFA, HCl, y similares, preferentemente HCl; en un solvente orgánico como THF, acetato de etilo, y similares. Alternativamente, en donde el grupo protector de nitrógeno (–C(O)OR⁰) es bencilo, el compuesto de la Fórmula (XVI) se desprotege por reacción con hidrógeno o una fuente de hidrógeno, tal
- 15 como gas de hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como Pd/C, a una presión que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 69 kPa (10 psi) a aproximadamente 414 kPa (60 psi), en un solvente orgánico tal como etanol, metanol, ácido acético tolueno, y similares. Alternativamente, en donde el grupo protector de nitrógeno (–C(O)OR⁰) es 9-fluorenilmetilo, el compuesto de la Fórmula
- 20 (XVI) se desprotege por reacción con una base tal como una base amina tal como piperidina, morfolina, y similares, en un solvente orgánico DMF, y similares.

El compuesto de la Fórmula (I) se aísla de conformidad con métodos conocidos, por ejemplo, por filtración, evaporación de solvente, y similares.

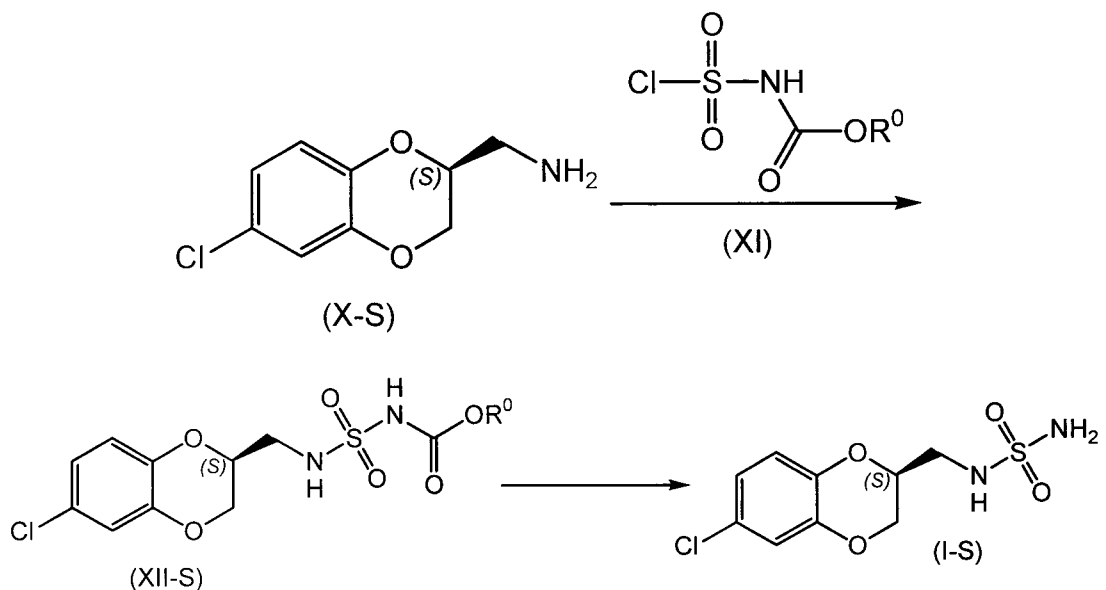
Preferentemente, el compuesto de la Fórmula (I) se purifica aún más de conformidad con métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización a partir de un

5 solvente adecuado tal como agua, tolueno, y similares, preferentemente, tolueno.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I-S), según se describe en el Esquema 3 a continuación.

10

15



Esquema 3

20

De conformidad, un compuesto sustituido adecuadamente de la Fórmula (X-S), también conocido como C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina, un compuesto conocido, en donde $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$ es un grupo protector

de nitrógeno seleccionado adecuadamente, por ejemplo, un alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo, y similares, por ejemplo, en donde R^0 es alquilo de C_{1-4} (preferentemente t-butilo), bencilo, p-metoxibencilo, feniletilo, fenilo, naftilo, cicloalquilo, 9-fluorenilmetilo, y similares, y en donde cualquiera de los grupos R^0 podría sustituirse aún más, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de una base orgánica o inorgánica, en donde la base orgánica o inorgánica no reacciona con el grupo cloro en el compuesto de la Fórmula (XI), preferentemente, una base orgánica, con mayor preferencia, una base de amina terciaria tal como DIPEA, TEA, piridina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, y similares, preferentemente, piridina; en donde la base se encuentra presente, preferentemente, en una cantidad mayor que aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia, la base se encuentra presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares; con la máxima preferencia, en una cantidad de aproximadamente 2,0 equivalentes molares; en un solvente orgánico aprótico tal como DMF, THF, acetonitrilo, y similares, preferentemente, acetonitrilo; preferentemente, a una temperatura que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S).

El compuesto de Fórmula (XII-S) se desprotege de conformidad con métodos conocidos para obtener el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S). Por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII-S) con un ácido o haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII-S) con hidrógeno o una

fuelle de hidrógeno. Preferentemente, en donde el grupo protector de nitrógeno ($-C(O)OR^0$) es BOC, el compuesto de la Fórmula (XII-S) se desprotege por reacción con un ácido tal como TFA, HCl, y similares, preferentemente, HCl; en un solvente orgánico tal como THF, acetato de etilo, y similares. Alternativamente, en donde el

5 grupo protector de nitrógeno ($-C(O)OR^0$) es bencilo, el compuesto de la Fórmula (XII-S) se desprotege por reacción con hidrógeno o una fuente de hidrógeno, tal como gas de hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como Pd/C, a una presión que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 69 kPa (10 psi) a aproximadamente 414 kPa (60 psi), en un solvente orgánico tal como etanol,

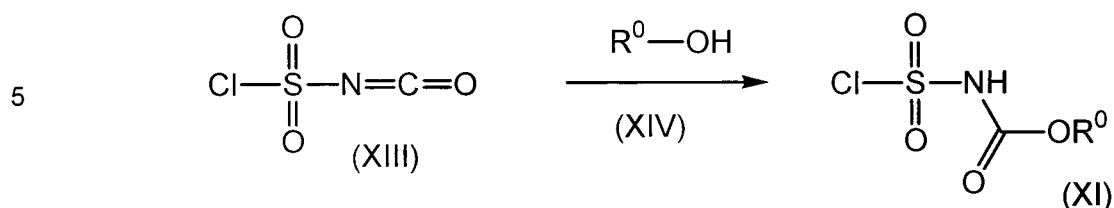
10 metanol, ácido acético tolueno, y similares. Alternativamente, en donde el grupo protector de nitrógeno ($-C(O)OR^0$) es 9-fluorenilmetilo, el compuesto de la Fórmula (XII-S) se desprotege por reacción con una base tal como una base amina tal como piperidina, morfolina, y similares, en un solvente orgánico DMF, y similares.

15 El compuesto de la Fórmula (I-S) se aísla de conformidad con métodos conocidos, por ejemplo, por filtración. Preferentemente, el compuesto de la Fórmula (I-S) se purifica aún más de conformidad con métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización a partir de un solvente adecuado tal como agua, tolueno, y similares, preferentemente, tolueno.

20

Los compuestos de la Fórmula (XI) son compuestos conocidos o compuestos que se pueden preparar de conformidad con métodos conocidos.

Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (XI) podrían prepararse de conformidad con el proceso definido en el Esquema 4 a continuación.

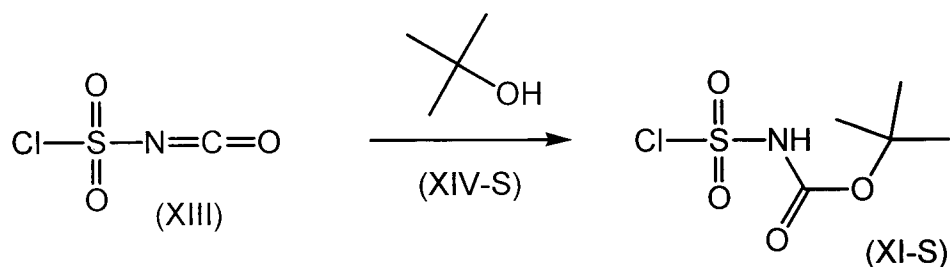


Esquema 4

De conformidad, un compuesto sustituido adecuadamente de la Fórmula (XIII), un compuesto conocido o preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un alcohol seleccionado adecuadamente, un compuesto de la Fórmula (XIV); en donde el compuesto de la Fórmula (XIV) se encuentra presente, preferentemente, en aproximadamente 1 equivalente molar; puro o en un solvente orgánico aprótico tal como acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno, y similares, siempre que el compuesto de la Fórmula (XII) y el compuesto de la Fórmula (XIV) sean al menos parcialmente solubles en el solvente y no reactivos al solvente; preferentemente, a una temperatura que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI).

20

Los compuestos con la Fórmula (XI-S), en donde R⁰ es t-butilo podrían prepararse de conformidad con el proceso definido en el Esquema 5.



5

Esquema 5

De conformidad, cloruro de isocianatidosulfurilo, un compuesto conocido, se hace reaccionar con t-butanol, un compuesto conocido, en donde el t-butanol se encuentra presente, preferentemente, en aproximadamente 1 equivalente molar; puro o en un solvente orgánico aprótico tal como acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno, y similares, siempre que el compuesto de la Fórmula (XII) y el compuesto de la Fórmula (XIV) sean al menos parcialmente solubles en el solvente y no reactivos al solvente, preferentemente, puro o en acetonitrilo; preferentemente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° a aproximadamente temperatura ambiente, con mayor preferencia, a una temperatura de aproximadamente 0 °C; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI-S), también conocido como cloruro de [(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-sulfamoilo.

La presente invención también está dirigida a una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I-S). La forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I-S) podría caracterizarse por sus correspondientes espectros de difracción de rayos X de polvo (PXRD).

En una modalidad, la forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I-S) podría caracterizarse por sus correspondientes picos de PXRD, en donde los picos tienen una intensidad relativa de mayor que o igual a aproximadamente 10 % de intensidad relativa; preferentemente, en donde los picos tienen una
5 intensidad relativa mayor o igual que 25 % de intensidad relativa.

En una modalidad, la forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I-S) podría caracterizarse por sus correspondientes picos de PXRD, en donde los picos se definen por su posición ($^{\circ}2\theta$), espaciado d (Å) e intensidad relativa (%). En otra modalidad, la forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I-S) podría
10 caracterizarse por sus correspondientes picos de PXRD, en donde los picos se definen por su posición ($^{\circ}2\theta$) y espaciado d (Å).

Se midieron los espectros XRD de polvo para una muestra representativa de la forma cristalina (I-SA) del compuesto de la Fórmula (I-S), como se muestra en la
15 Figura 1, con picos característicos como figuran en la Tabla 2 a continuación. Los espectros PXRD se midieron con un detector X-Celerator, por medio de escanear la forma 3 a 35 $^{\circ}2\theta$, a un tamaño de paso de 0,0165 $^{\circ}2\theta$, un tiempo por paso de 10,16 segundos, una velocidad de exploración efectiva de 0,2067 $^{\circ}$ /segundo, voltaje de instrumento de 45 kV y una configuración de corriente de 40 mA.

20

Tabla 2: Forma (I-S)

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Espaciado d (Å)	Intensidad relativa (%)
4,44	19,92	33

15,50	5,72	14
17,32	5,12	48
18,57	4,78	100
19,39	4,58	10
19,86	4,47	30
20,03	4,43	20
20,88	4,26	51
21,57	4,12	23
21,93	4,05	24
22,71	3,92	13
23,19	3,84	14
23,90	3,72	29
24,53	3,63	16
25,02	3,56	25
26,04	3,42	19
26,71	3,34	16
26,84	3,32	13
28,28	3,16	26
29,96	2,98	12
30,70	2,91	21

La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos preparados de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente con un portador farmacéuticamente aceptable. Las

5 composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente como ingrediente activo se pueden preparar mezclando completamente el compuesto o los compuestos con un portador farmacéutico, de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales para preparar

compuestos. El portador puede tener una gran variedad de formas, según la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto, para las preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes

5 saborizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes, y similares; para las preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas y tabletas, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración, y similares. Las preparaciones orales sólidas también se pueden recubrir con sustancias tales como

10 azúcares o recubrirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el portador generalmente consiste de agua estéril y otros ingredientes se pueden agregar para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar usando portadores acuosos junto con aditivos adecuados.

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención se mezcla a fondo uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales para preparar compuestos; tal portador puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral, así como

20 intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosis oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Por lo tanto, para las preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los

portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares; para las preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y tabletas, los portadores y aditivos adecuados

5 incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración, y similares. Debido a su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en tal caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar o tener una

10 capa entérica y ser revestidas mediante técnicas normales. Para parenterales, el vehículo comprenderá, usualmente, agua estéril, pero pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en tal caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión

15 apropiados, y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción, contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, y similares, una cantidad del ingrediente activo necesario para suministrar una dosis efectiva tal como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención

20 pueden contener, por cada dosis unitaria, por ejemplo, una tableta, una cápsula, un polvo, una inyección, un supositorio, una cucharada y similares, de aproximadamente 1-1000 mg y pueden suministrarse en una dosis de aproximadamente 0,01-300 mg/kg/día, o cualquier intervalo comprendido dentro

de esos límites, preferentemente, de aproximadamente 0,5- 100 mg/kg/día, o cualquier intervalo comprendido dentro de esos límites, con mayor preferencia de aproximadamente 1,0-25,0 mg/kg/día, o cualquier intervalo comprendido dentro de estos límites. Las dosis, sin embargo, pueden ser variadas
5 dependiendo del requerimiento de los pacientes, la severidad de la condición que va a ser tratada y el compuesto que se va a emplear. Puede usarse cualquier administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferentemente, estas composiciones tienen la forma de unidades de dosificación tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o
10 suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o rociadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o por vía rectal o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede estar en una forma adecuada para administrar una vez a la semana o una vez al mes; por
15 ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo tal como la sal de decanoato se puede adaptar para proporcionar una preparación de absorción lenta para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para preparar tabletas, tal como almidón de maíz,
20 lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de

éstos. Cuando se dice que estas composiciones de formulación son homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está disperso uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede ser subdividida fácilmente en formas dosificadas igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o de otra forma prepararse para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interna y uno de dosis externa, el último en forma de un sobre por sobre el anterior. Los dos componentes se pueden separar una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase intacto por el duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de material para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las composiciones novedosas de la presente invención son por administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de nuez de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de

dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilo-pirrolidona o gelatina.

El método para tratar epilepsia o trastornos relacionados descrito en la presente invención también puede realizarse usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos según se definen en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 1000 mg, preferentemente, aproximadamente 50 a 500 mg del compuesto, o cualquier intervalo de éste, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes necesarios y farmacéuticamente inertes que comprenden, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, endulzantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, comprimidos, cápsulas (que incluyen, individualmente, una formulación de liberación inmediata, liberación gradual y liberación sostenida), gránulos y polvos, y las formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosis total diaria puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma intranasal

vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía de parches transdérmicos para la piel, conocidos por aquellas personas con conocimiento común en la materia. Para administrarse en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de dosis, por supuesto, será

5 continua en lugar de intermitente durante el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de droga activa puede combinarse con un portador inerte oral, farmacéuticamente aceptable, no tóxico y adecuado, tal como etanol, glicerina, agua, y similares. Más aún, cuando se desee o sea necesario, también se pueden

10 incorporar en la mezcla aglutinantes; lubricantes, agentes de desintegración y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitarse a, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, endulzante de maíz, gomas naturales o sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio,

15 acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegradores incluyen, pero no se limitan a, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión saborizados adecuados, tales como gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, tragacanto, acacia, metil-celulosa, y similares. Para administración parenteral son

20 convenientes las suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de la Fórmula (I) como el ingrediente activo se mezcla a fondo con un portador farmacéutico de conformidad con las técnicas farmacéuticas convencionales para preparar compuestos, tal portador puede tomar una amplia
5 variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, por vía oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la materia. Las descripciones de algunos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la
10 American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición, revisada y expandida, volúmenes 1-3, editada por Lieberman y otros; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2,
15 editada por Avis y otros; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editada por Lieberman y otros; publicada por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones precedentes y de acuerdo con regímenes de
20 dosificación establecidos en la materia siempre que se requiera el tratamiento de epilepsia o trastornos relacionados.

La dosis diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0,01 a 1.000 mg por adulto humano por día. Para administración oral, preferentemente, las

composiciones se proporcionan en la forma de tabletas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis del paciente a tratar. Una cantidad efectiva de un fármaco se administra comúnmente a un nivel de dosis de

5 aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo de éste. Preferentemente, el intervalo va de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo de éste, con mayor preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo de éste.

10 Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosis óptimas a ser administradas pueden determinarse fácilmente por aquellos con experiencia en la materia y variará con el compuesto particular usado, el modo de administración, la resistencia de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores

15 asociados con el paciente particular a tratar, que incluyen edad, peso, dieta y hora de administración del paciente, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis.

Una persona con experiencia en la materia, reconocerá que, tanto las pruebas *in vivo* e *in vitro*, usando modelos celulares y/o animales adecuados conocidos y generalmente aceptados, son predictivas de la capacidad de un

20 compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno diario.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá, además, que las pruebas clínicas humanas, que incluyen pruebas de eficacia, intervalo de dosis, primero en humanos, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un

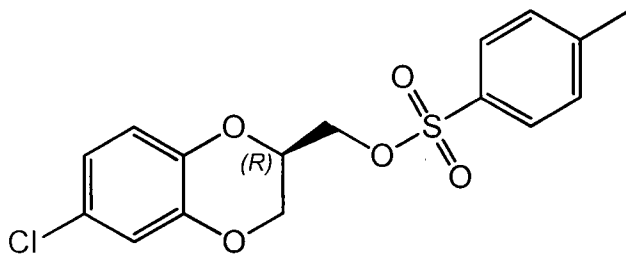
trastorno dado, se pueden completar de acuerdo a métodos conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención y no se pretende que sean limitantes, ni deben interpretarse como limitantes de cualquier manera de la invención que se expone en las siguientes reivindicaciones.

En los ejemplos que siguen se enumeran algunos productos de síntesis por haber sido aislados como residuos. El experto en la materia comprenderá que el término “**residuo**” no limita el estado físico en el que el producto fue aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

Ejemplo 1

Éster del ácido toluen-4-sulfónico 6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2-ilmetilo



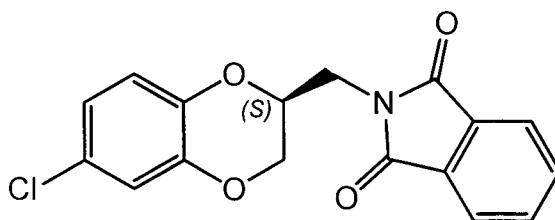
Se cargó un matraz de 5 l, tres cuellos y fondo redondo, equipado con un condensador de reflujo, salida de nitrógeno, agitador superior, manto de calentamiento y unidad de control de temperatura, con 6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol (176 g 877,28 mmoles), tetrahidrofurano (2 l), 4-piridinamina, DMAP (25 g; 204,63 mmoles) y cloruro de p-toluensulfonilo (1,05 moles; 200,70 g;). Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Se adicionó una porción adicional de DMAP (5 g) y cloruro de p-toluensulfonilo (10 g; 52,45 mmoles) y después la reacción se continuó durante la noche. Una vez consumida la materia prima, la reacción se apagó con agua (500 ml) y el extracto de mezcla resultante con MTBE (1,2 l) se lavó con agua (300 ml, 200 ml), después con lavado de 1N HCl (400 ml, 100 ml), y un lavado de agua adicional (100 ml), seguido por un lavado de bicarbonato (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, (50 g) y sílice (60 g). La solución resultante se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite espeso.

15

Ejemplo 2

2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona

20

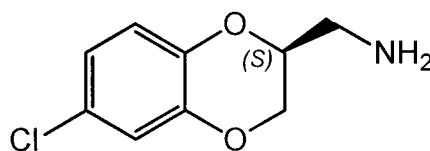


Se cargó un matraz de tres cuellos y fondo redondo, equipado con una salida de nitrógeno, barra de agitación magnética, manto de calentamiento y unidad de control de temperatura, con éster de ácido toluen-4-sulfónico 6-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil (300 g; 845,52 mmoles), dimetilformamida (330,00 ml) y ftalamida de potasio (1,10 moles; 203,59 g). La solución resultante se calentó a 100 °C y se dejó calentar durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente en un baño de hielo y se apagó en una mezcla agitada de hielo / agua (1 l). Al agitar, se desarrolló un sólido blanco. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se filtró el sólido y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

Ejemplo 3

C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina

15



20

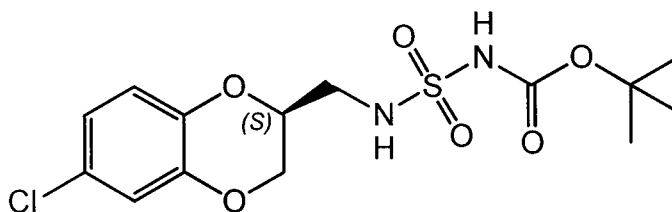
Se cargó un matraz de 5 l, cuatro cuellos y fondo redondo, equipado con salida de nitrógeno, condensador de reflujo, agitador superior, manto de calentamiento y unidad de control de temperatura, con (S)-2-((6-cloro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (242 g; 733,91 mmoles), etanol (2,6 L) y hidrazina (48 g; 1,50 moles). La mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 7 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente y se trató con HCl (2N) hasta que quedó ácida; y los sólidos resultantes se filtraron. El filtrado se concentró, después se trató con MTBE (1 l) y hidróxido de sodio (3N, 200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml), seguido por lavado de salmuera (200 ml). La capa orgánica se
 5 secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 4

N-[[(2*S*)-6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil]-*N'*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilo]-sulfamida

10

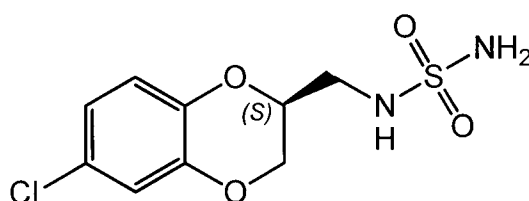


15 Se trató un matraz de 5 l, tres cuellos y fondo redondo, equipado con una salida de nitrógeno, barra de agitación magnética, embudo de adición, termómetro interno y baño de enfriamiento, con C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (135 g; 676,23 mmoles), acetonitrilo (1000 ml), 4-piridinamina, DMAP (16,91 mmoles; 2,07 g) y piridina (82,02 ml; 80,24 g). Después de enfriar la mezcla
 20 de reacción a 0 °C, se adicionó una solución de acetonitrilo (50 ml) de Cl-SO₂-NH-Boc (168 g; 779,01 mmoles) a través del embudo de adición. Después, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente con calentamiento subsiguiente a 45 °C (5 horas). Después, la reacción se apagó por adición de 1N HCl hasta que

quedó ácida. Se extrajo el producto con acetato de etilo (500 ml). Después de la separación de fases, la capa orgánica se trató con 3N NaOH (300 ml), después, la capa acuosa básica se enfrió en un baño de hielo y se trató con agua (20 ml) y 2N HCl. Se extrajo el producto con acetato de etilo (500 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 5

N-[[(2*S*)-6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil]-sulfamida



Se cargó un matraz de 2 l, tres cuellos y fondo redondo, equipado con un embudo de adición de 250 ml, salida de nitrógeno, agitador superior, manto de calentamiento y unidad de control de temperatura, con (S)-terc-butil N-((6-cloro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)sulfamoilcarbamato (256 g; 540,61 mmoles), acetato de etilo (409,60 ml) seguido por adición de cloruro de hidrógeno (2,16 moles; 177,54 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora, después, se enfrió a temperatura ambiente, después, se neutralizó por adición de NaOH (2N, 220 ml) y el producto se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (2 x 200 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se separó en fases y se secó con Na_2SO_4 (20 g), se filtró y se concentró para dar un aceite espeso (100 g crudo).

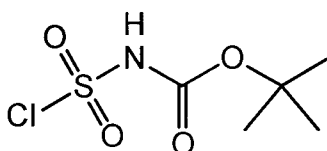
El aceite se colocó en agua caliente (750 ml + 200 ml) y se filtró en caliente para eliminar el aceite insoluble y otras impurezas. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C y los sólidos resultantes se filtraron y secaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

5

Ejemplo 6

Cloruro de [(1,1-dimetiletoxi)carbonil]- sulfamoilo

10

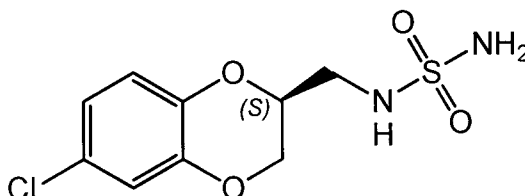


Se trató un matraz de 100 ml, tres cuellos y fondo redondo, equipado con una salida de nitrógeno, embudo de adición, sensor de temperatura y baño de hielo, con isocianato de clorosulfonilo (811,47 mmoles; 70,76 ml) y acetonitrilo (50 ml). Después de enfriarlo a 0 °C, se adicionó alcohol de t-butilo (811,47 mmoles; 77,08 ml; 60,15 g) como una solución en acetonitrilo (50 ml) a través del embudo de adición, mientras la temperatura interior de la mezcla de reacción se mantenía a menos de 10 °C.

Después de la adición, se determinó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a una espuma blanca (168 g), que se lavó con heptano sobre la almohadilla de filtro para dar el compuesto del título.

Ejemplo 7**Recristalización en tolueno de *N*-[[*(2S)*-6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil]-sulfamida**

5



Se disolvió *N*-[[*(2S)*-6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil]-
 10 sulfamida (0,5 g) en tolueno caliente (5 ml), se filtró en caliente para eliminar
 material insoluble y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido
 resultante se recolectó por filtración, se lavó con heptano y se secó al aire para
 dar el compuesto del título como un sólido blanco, cristalino.

m. p. 98 °C.

15

Ejemplo 8**Formulación líquida**

El compuesto de la Fórmula (I-S) preparado, por ejemplo, como en el
 Ejemplo 7 arriba, se formuló de conformidad con métodos conocidos en
 20 formulaciones líquidas de 25 mg y 100 mg, respectivamente, con componentes
 como los que se enumeran en la Tabla 3 que figura a continuación.

Tabla 3. Formulaciones líquidas

Componente	Función	Suspensión de 25 mg/ml	Suspensión de 100 mg/ml
Compuesto de la Fórmula (I-S)	Activo	25 mg	100 mg
Hipromelosa (también conocida como HPMC o hidroxipropilmetilcelulosa)	Agente de suspensión	5 mg	5 mg
Agua purificada	Solvente	csp ad. 1 ml	csp ad. 1 ml

Ejemplo 9. Ejemplo predictivo

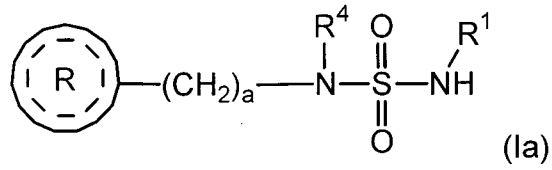
5 Como una modalidad específica de una composición oral, 100 mg del compuesto de la Fórmula (I-S), preparado como en el Ejemplo 7, se formula con lactosa finamente dividida en cantidad suficiente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o
10 modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES:

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (IA)

5



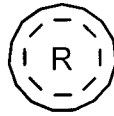
caracterizado porque

R^1 es hidrógeno;

10

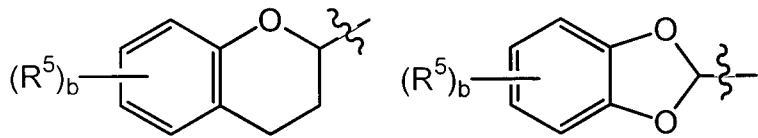
R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

a es un entero de 1 a 2;

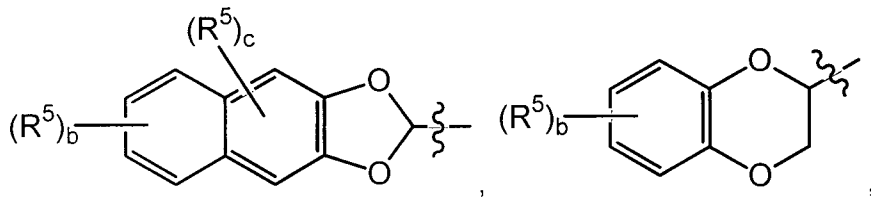


15

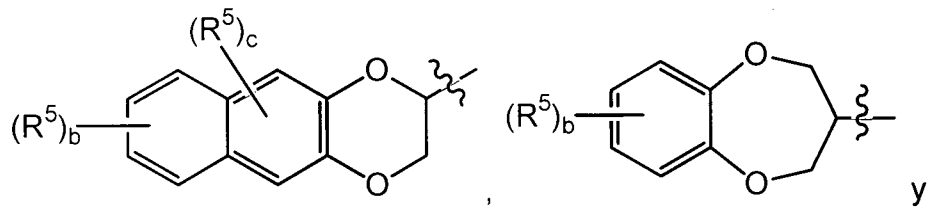
se selecciona del grupo que consiste de



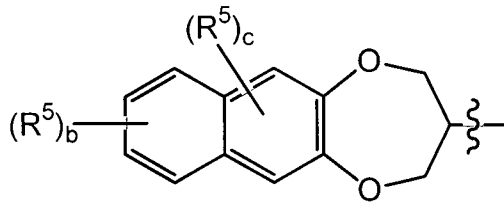
20



5

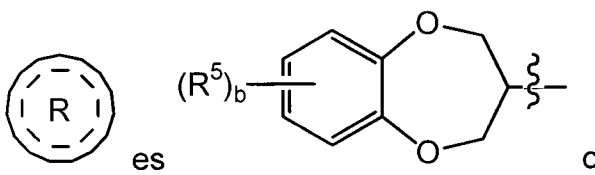


10



caracterizado porque b es un entero de 0 a 4; y caracterizado porque c es un entero de 0 a 2;

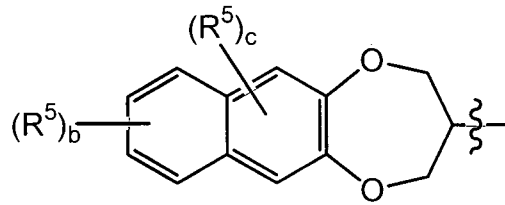
15 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro; siempre que cuando



20

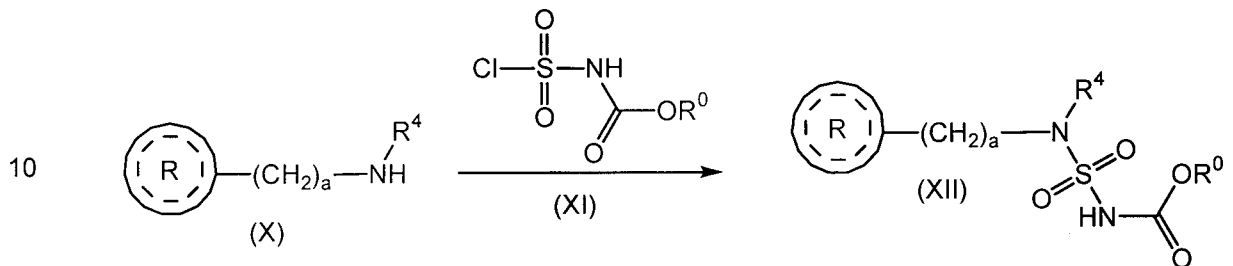
es

o



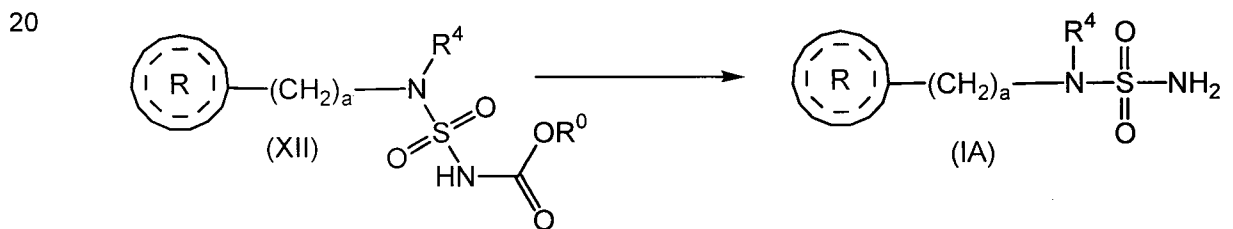
5 entonces a es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos; que comprende



hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (X) con un compuesto de la Fórmula (XI), caracterizado porque $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de

15 nitrógeno; en presencia de una base orgánica o inorgánica, caracterizado porque la base orgánica o inorgánica no es reactiva con el grupo cloro en el compuesto de la Fórmula (XI); en un solvente orgánico aprótico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII);



desproteger el compuesto de la Fórmula (XII); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (IA).

2. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado
5 además porque a es 1; R⁴ es hidrógeno y



- 10 es 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo).

3. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica es una base de amina terciaria seleccionada del grupo que consiste de DIPEA, TEA, piridina, N-metilmorfolina y N-metilpiperidina.

15

4. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica es piridina.

5. Un proceso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado
20 además porque la base de amina terciaria está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares.

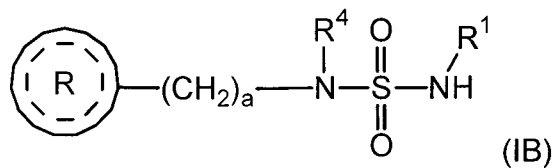
6. Un proceso de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque la base de amina terciaria se encuentra presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 2,0 equivalentes molares.
- 5 7. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el solvente orgánico aprótico se selecciona del grupo que consiste de DMF, THF y acetonitrilo.
8. Un proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado
10 además porque el solvente orgánico aprótico es acetonitrilo.
9. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de, ariloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo y alcoxicarbonilo de C_{1-4} .
- 15 10. Un proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, bencilo, p-metoxibencilo y 9 fluorenilmétilo.
- 20 11. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ es $-C(O)O$ -t-butilo.

12. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (XII) se desprotege haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con un ácido.

5 13. Un proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (XII) se desprotege haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con ácido clorhídrico.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (IB)

10



15

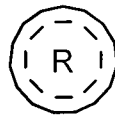
caracterizado porque

R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior;

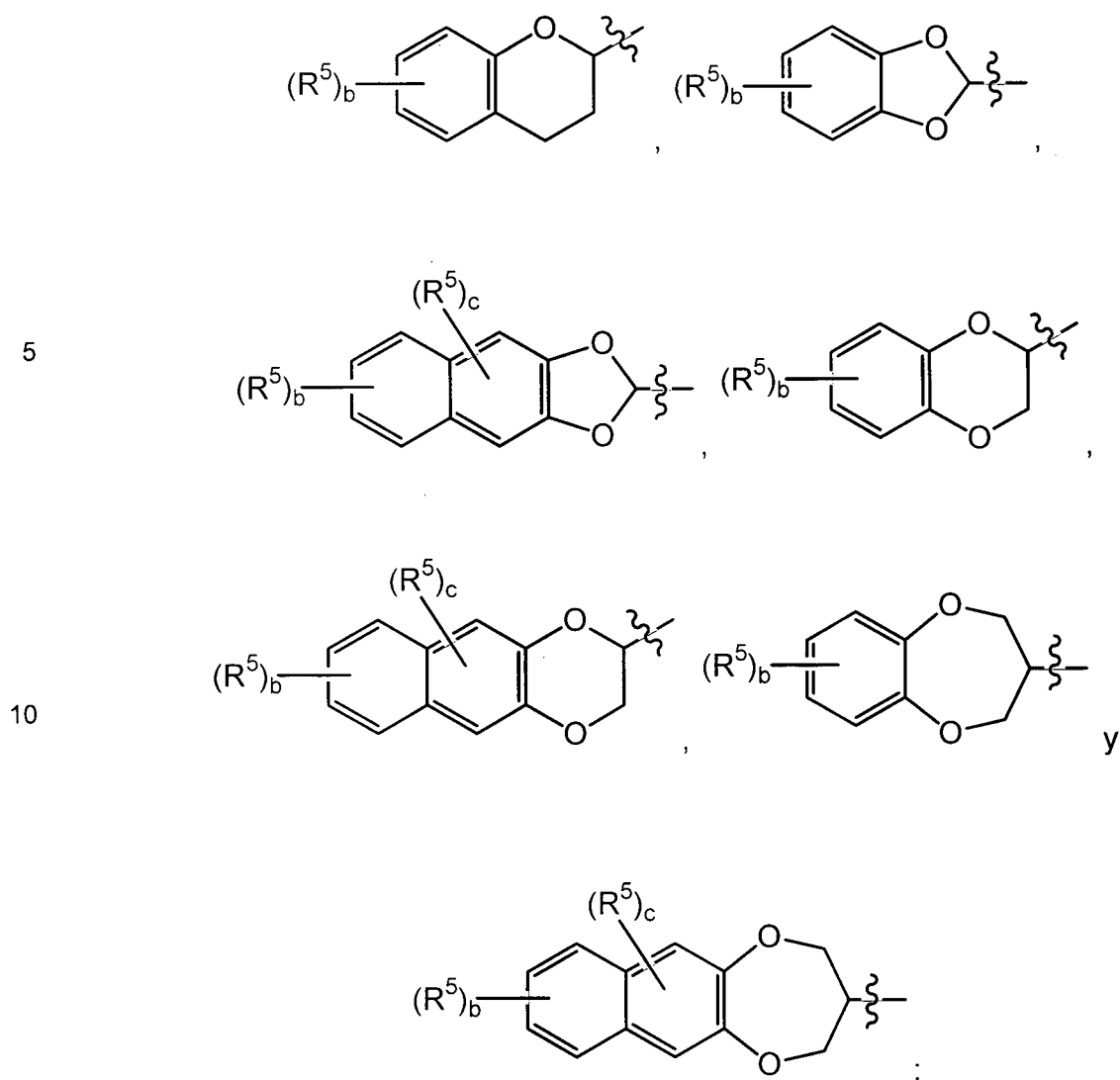
R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

a es un entero de 1 a 2;

20

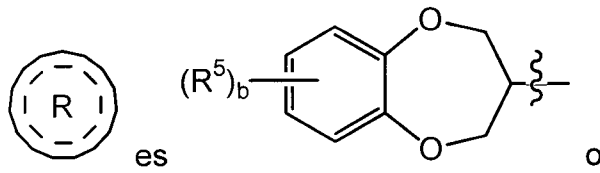


se selecciona del grupo que consiste de

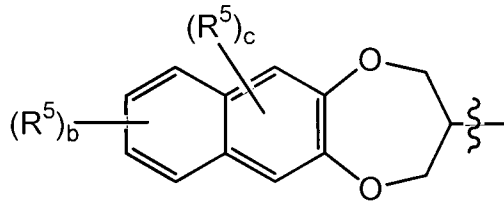


caracterizado porque b es un entero de 0 a 4; y caracterizado porque c es un entero de 0 a 2;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro; siempre que cuando

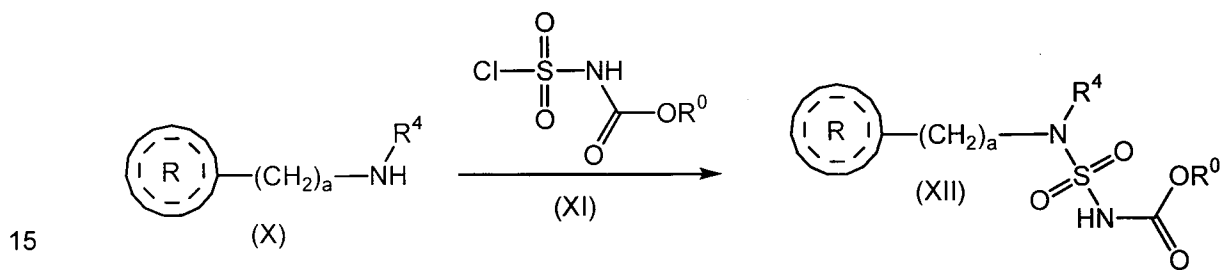


5



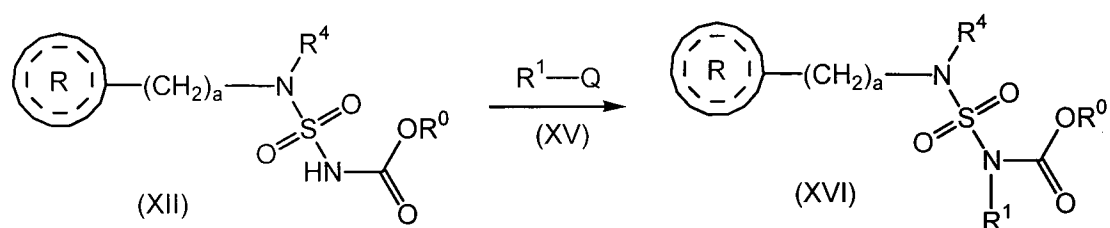
entonces a es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos; que

10 comprende



15

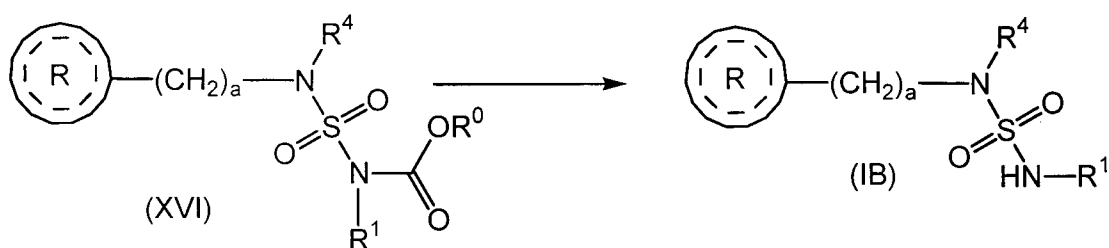
hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (X) con un compuesto de la
 Fórmula (XI), caracterizado porque $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno;
 en presencia de una base orgánica o inorgánica, caracterizado porque la base
 orgánica o inorgánica no es reactiva con el grupo cloro en el compuesto de la
 Fórmula (XI); en un solvente orgánico aprótico; para dar el compuesto
 correspondiente de la Fórmula (XII);



5

hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con un compuesto de la Fórmula (XV), caracterizado porque Q es un grupo saliente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVI)

10



15

desproteger el compuesto de la Fórmula (XVI); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (IB).

15. Un proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica es una base de amina terciaria seleccionada del grupo que consiste de DIPEA, TEA, piridina, N-metilmorfolina y N-metilpiperidina.

20

16. Un proceso de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica es piridina.

17. Un proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque la base de amina terciaria está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares.
- 5 18. Un proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque la base de amina terciaria se encuentra presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 2,0 equivalentes molares.
19. Un proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado
- 10 además porque el solvente orgánico aprótico se selecciona del grupo que consiste de DMF, THF y acetonitrilo.
20. Un proceso de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el solvente orgánico aprótico es acetonitrilo.
- 15 21. Un proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de, ariloxycarbonilo, alquinoxycarbonilo y alcóxicarbonilo de C_{1-4} .
- 20 22. Un proceso de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, bencilo, p-metoxibencilo y 9 fluorenilmetilo.

23. Un proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ es $-C(O)O$ -t-butilo.

24. Un proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque Q se selecciona del grupo que consiste de Cl, Br, I, $-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-CF_3$, $-O-SO_2$ -tolilo.

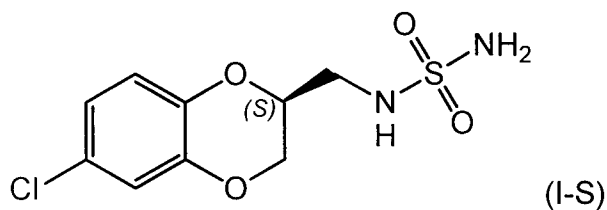
25. Un proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (XII) se desprotege haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con un ácido.

26. Un proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (XII) se desprotege haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con ácido clorhídrico.

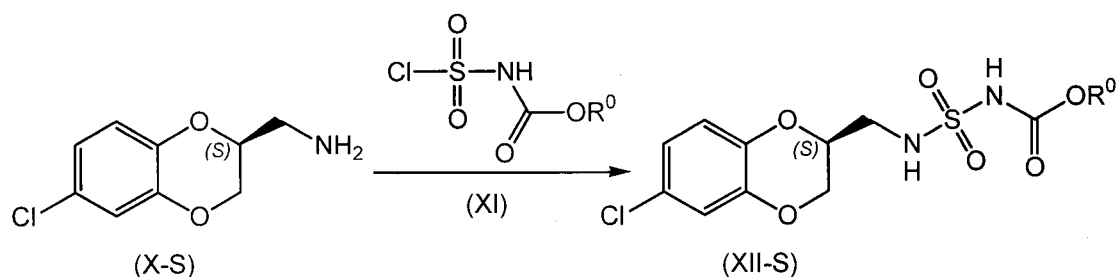
15

27. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I-S)

20

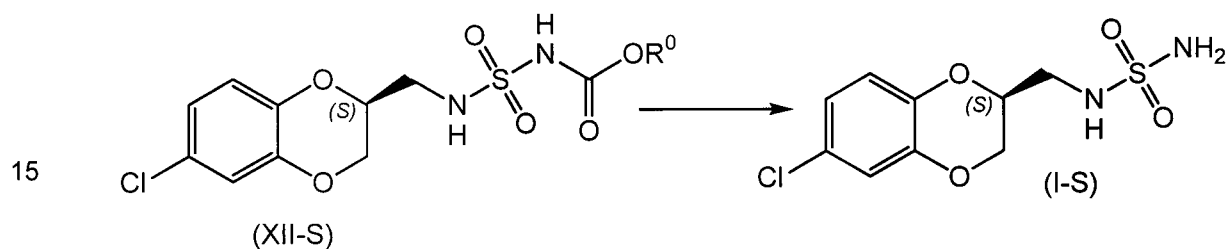


o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos; que comprende



5

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (X-S) con un compuesto de la Fórmula (XI), caracterizado porque $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno; en presencia de una base orgánica o inorgánica, caracterizado porque la base orgánica o inorgánica no es reactiva con el grupo cloro en el compuesto de la Fórmula (XI); en un solvente orgánico aprótico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S);



15

desproteger el compuesto de la Fórmula (XII-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S)

20

28. Un proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica es una base de amina terciaria seleccionada del grupo que consiste de DIPEA, TEA, piridina, N-metilmorfolina y N-metilpiperidina.

29. Un proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica es piridina.

30. Un proceso de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado
5 además porque la base de amina terciaria está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares.

31. Un proceso de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado
10 además porque la base de amina terciaria se encuentra presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 2,0 equivalentes molares.

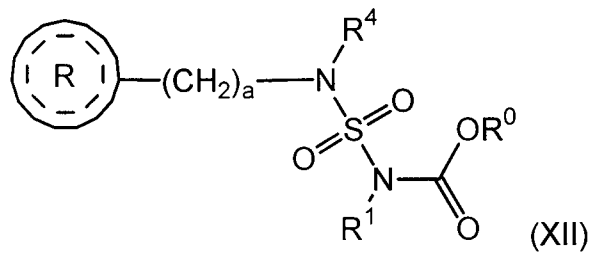
32. Un proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque el solvente orgánico aprótico se selecciona del grupo que consiste de DMF, THF y acetonitrilo.

15

33. Un proceso de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque el solvente orgánico aprótico es acetonitrilo.

34. Un proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado
20 además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de, ariloxycarbonilo, alquinoxycarbonilo y alcóxicarbonilo de C_{1-4} .

35. Un proceso de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, bencilo, p-metoxibencilo y 9 fluorenilmetilo.
- 5 36. Un proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ es $-C(O)O$ -t-butilo.
37. Un proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (XII-S) se desprotege haciendo
10 reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII-S) con un ácido.
38. Un proceso de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (XII-S) se desprotege haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII-S) con ácido clorhídrico.
15
39. Un proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (I-S), además, se recristaliza.
40. Un proceso de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado
20 además porque el compuesto de la Fórmula (I-S) se recristaliza a partir de un solvente seleccionado del grupo que consiste de agua y tolueno.
41. Un compuesto de la Fórmula (XII)



5

caracterizado porque

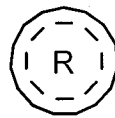
$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ es un grupo protector de nitrógeno;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

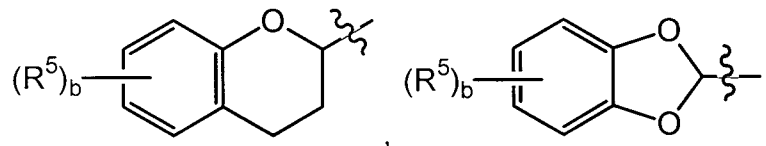
10

a es un entero de 1 a 2;

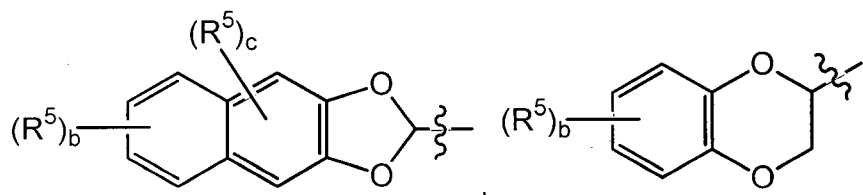


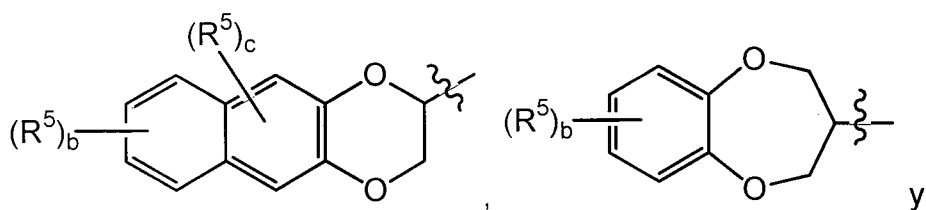
15

se selecciona del grupo que consiste de

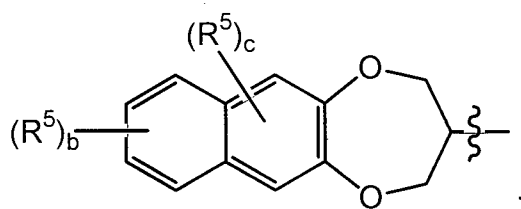


20





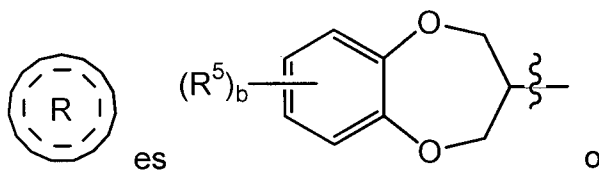
5



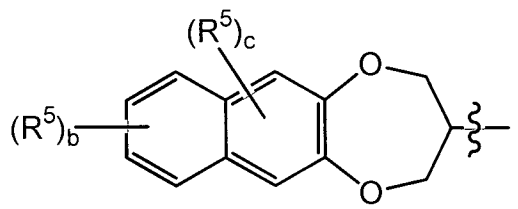
10 es un entero de 0 a 2;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro; siempre que cuando

15



20



entonces a es 1.

42. Un proceso de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque a es 1; R^4 es hidrógeno y

5



es 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo).

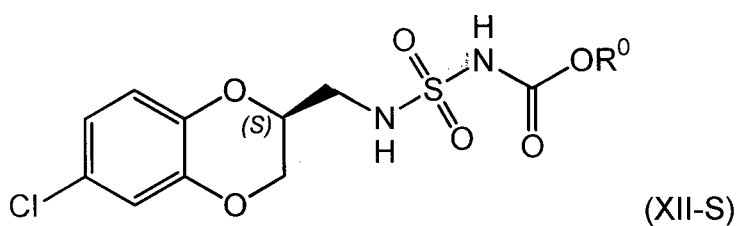
43. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de, ariloxycarbonilo, alquiloxy-carbonilo y alcóxy-carbonilo de C_{1-4} .

44. Un proceso de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, bencilo, p-metoxibencilo y 9 fluorenilmetilo.

45. Un proceso de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ es $-C(O)O$ -t-butilo.

46. Un proceso de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (I-S) se recristaliza a partir de tolueno.

47. Un compuesto de la Fórmula (XII-S)



5 caracterizado porque $-C(O)OR^0$ es un grupo protector de nitrógeno.

48. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de, ariloxycarbonilo, alquinoxycarbonilo y alcóxicarbonilo de C_{1-4} .

10

49. Un proceso de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, bencilo, p-metoxibencilo y 9 fluorenilmétilo.

15 50. Un proceso de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque $-C(O)OR^0$ es $-C(O)O$ -t-butilo.

51. Un producto preparado de conformidad con la reivindicación 1.

20 52. Un producto preparado de conformidad con la reivindicación 27.

53. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto de la reivindicación 52.

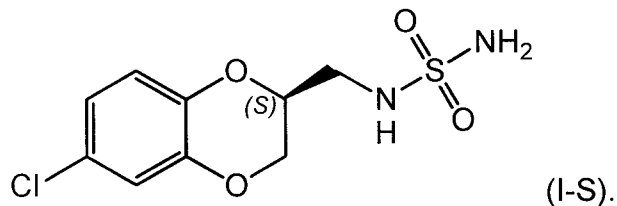
54. Una composición farmacéutica que se elabora al mezclar el producto de la reivindicación 52 y un portador farmacéuticamente aceptable.

55. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar el producto de la reivindicación 52 y un portador farmacéuticamente aceptable.

56. Un método para tratar la epilepsia y otros trastornos relacionados; el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del producto de la reivindicación 52.

57. Un método de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado además porque el trastorno es epilepsia.

58. Forma cristalina I-SA del compuesto de la Fórmula (I-S)



59. La forma cristalina I-SA de la reivindicación 58, caracterizado porque la forma cristalina I-SA tiene los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo, tal como se define para posición y espaciado d.

Posición (°2θ)	Espaciado d (Å)
4,44	19,92
15,50	5,72
17,32	5,12
18,57	4,78
19,39	4,58
19,86	4,47
20,03	4,43
20,88	4,26
21,57	4,12
21,93	4,05
22,71	3,92
23,19	3,84
23,90	3,72
24,53	3,63
25,02	3,56
26,04	3,42
26,71	3,34
26,84	3,32
28,28	3,16
29,96	2,98
30,70	2,91

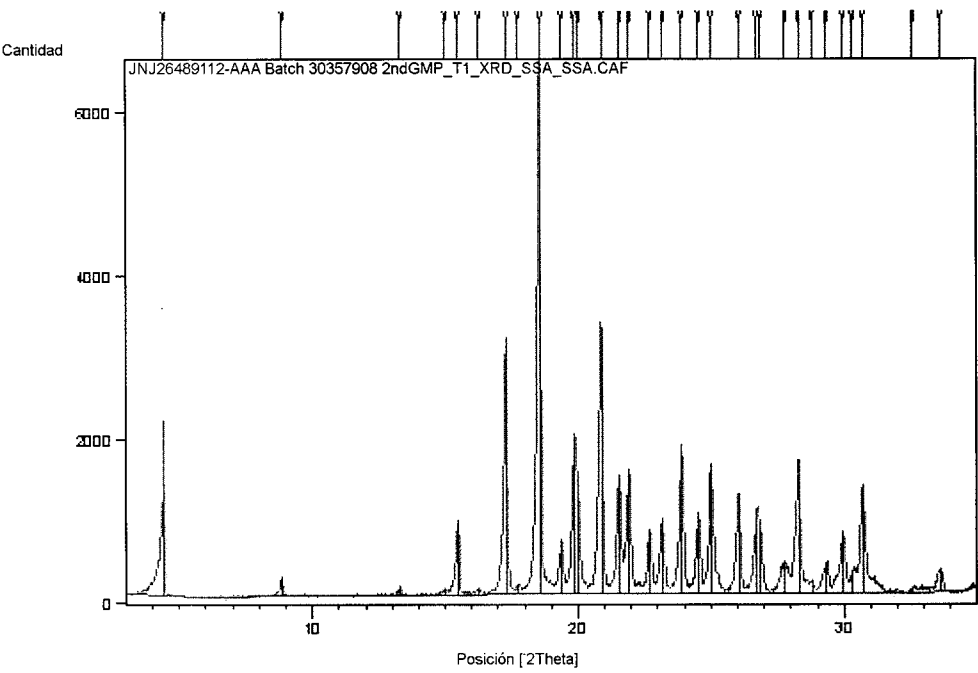


Figura 1: Espectros XRD representativos para la forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I-S)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	PCT/US08/58233
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	26 MAR 2008 (26.03.08)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.019.194 MT/FOP 20070401/0.20.5.9
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2791WOPCT
I	Title of Invention	PROCESS FOR THE PREPARATION OF BENZO-FUSED HETEROARYL SULFAMATES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	TURNHOUTSEWEG 30 BELGIUM B-B2340 BEERSE Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732 524-2976
II-9	Facsimile No.	732 524-2808
II-10	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
II-11	Applicant's registration No. with the Office	32, 501

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ABDEL-MAGID, Ahmed F.
III-1-5	Address	1383 Jasper Drive Ambler, Pennsylvania 199002 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	MEHRMAN, Steven J.
III-2-5	Address	1468 Sunflower Court Quakertown, Pennsylvania 18951 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732 524-2976
IV-1-4	Facsimile No.	732 524-2808
IV-1-5	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	
IV-2-1	Name(s)	additional agent(s) with same address as first named agent WOODROW, Hal B. (32,501)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority Claim	NONE	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	41	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	1	-
IX-7	TOTAL	59	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Hal Brent Woodrow/	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Hal B. Woodrow	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

26.03.08

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	26 MAR 2008
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 October 2009 (01.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number

WO 2009/120191 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 311/58 (2006.01) C07D 321/08 (2006.01)
C07D 317/58 (2006.01) A61K 31/357 (2006.01)
C07D 319/20 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/058233

(22) International Filing Date:

26 March 2008 (26.03.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, Belgium, B-B2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ABDEL-MAGID,
Ahmed F. [US/US]; 1383 Jasper Drive, Ambler, Pennsyl-
vania 199002 (US). MEHRMAN, Steven J. [US/US];
1468 Sunflower Court, Quakertown, Pennsylvania 18951
(US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jer-
sey 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF BENZO-FUSED HETEROARYL SULFAMATES AND CRYSTALLINE
FORM OF N-((2S)-6-CHLORO-2,3-DIHYDRO-L,4-BENZODIOXIN-2-YL) METHYL-SULFAMIDE

(57) Abstract: The present invention is directed to a process for the preparation of benzo-fused heteroaryl sulfamates, useful for
the treatment of epilepsy and related disorders according to formula (IA) and to a crystalline compound of formula (I-S). Process
for the preparation of a compound of formula (IA).

WO 2009/120191 A1

107

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/058233

International filing date (day/month/year)
26.03.2008

Priority date (day/month/year)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D311/58 C07D317/58 C07D319/20 C07D321/08 A61K31/357 A61P25/08

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

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

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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Baston, Eckhard

Telephone No. +49 89 2399-8229



108

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/058233

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/058233

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☒ complied with
 - ☐ not complied with for the following reasons:
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-50,59</u>
	No: Claims	<u>51-58</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-59</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-59</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/058233

Re Item IV.

The separate inventions/groups of inventions are:

- Claims 1-57: Process for the preparation of various benzo-fused oxygen-containing hetaryl sulfamates and products prepared by this process.
- Claims 58-59: Crystalline form of the compound I-S

They are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.1 PCT) for the following reasons:

For the purpose of unity of invention it is required to define a specific technical feature which represents a unifying contribution over the prior art. The problem to be solved by the present application can be seen in the provision of an alternative process in comparison to the prior art (compare e.g. D2, page 23). Claims 58-59 are directed to the crystalline form of a compound which is known from the prior art (D1, example 7). The inventive concept for this possibly new crystalline form could be based on e.g. improved pharmacokinetic or pharmacodynamic properties. Thus possible contributions related to claims 1-57 and claims 58-59 are directed in two different directions which do not support unity of invention (Rule 13.1 PCT).

Re Item V.

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

- D1: WO 2006/007436 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; PARKER MICHAEL N [US]; REITZ ALLEN B [U] 19 January 2006 (2006-01-19)
- D2: WO 2006/007435 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; MCCOMSEY DAVID F [US]; PARKER MICHAEL N) 19 January 2006 (2006-01-19)
- D3: WO 2006/023861 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; PARKER MICHAEL H [US]; REITZ ALLEN B [U] 2 March 2006 (2006-03-02)
- D4: WO 2007/098486 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; FAWZY NAGY [US]; REITZ ALLEN B [US]; MA) 30 August 2007 (2007-08-30)
- D5: PEDRAS ET AL: "Toward the control of *Leptosphaeria maculans*: Design, syntheses, biological activity, and metabolism of potential detoxification inhibitors of the crucifer phytoalexin brassinin" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY,

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/058233

ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 14, no. 14, 15 July 2006 (2006-07-15), pages 4958-4979, XP005458688 ISSN: 0968-0896

D6: EP-A-0 138 441 (MCNEILAB INC [US]) 24 April 1985 (1985-04-24)

D7: WEISS G ET AL: "Herstellung und Reaktionen von N-Monoalkylamidossulfonylchloriden" JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, VERLAG CHEMIE GMBH, WEINHEIM, DE, vol. 729, 1 December 1969 (1969-12-01), pages 40-51.

The subject-matter according to present claim 1 is directed to a process for the preparation of compounds which are known from D1 and D2. This process is essentially characterized by the use of a protected amine species according to formula (XI) which gives access to an intermediate (XII) which is further deprotected to the desired target molecule (IA). No document of the prior art anticipates such a process. the requirements of Art. 33(2) PCT are met for claims 1-57.

On the basis of common general knowledge (compare D7, pages 48-50) it would have been expected that the chosen reaction gives the desired molecule. However, it is not apparent why it was necessary to include a protection / deprotection step within the procedure. Thus at present an inventive step cannot be recognized over a combination of documents D1 with D7 and D2 with D7 (Art. 33(3) PCT).

Claims 51-57 are not novel (Art. 33(2) PCT), since D1 and D2 already disclose the claimed products. A preparation procedure cannot confer novelty to a product claim, since the chemical compounds are not characterized by features related to the process. The subject-matter of claim 58 is not novel, since documents D1 and D2 (example 7) already anticipate this compound.

Claim 59 is novel since the prior art does not reveal a compound with the given X-ray data.

The problem to be solved by claims 58-59 can be seen in the provision of an alternative crystalline form of compound I-S for the treatment of epilepsy. The description does not reveal any special advantages which are associated with this specific crystalline nature of the compound. The requirements of Art. 33(3) PCT are not met.

Claims 56 and 57 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/058233

product in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

113

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

114

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119097- -00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:32:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

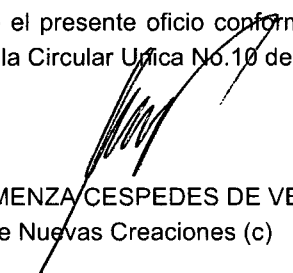
REFERENCIA	Radicación No.	10 119097
	Solicitud internacional	PCT/US2008/058233
	Fecha inicio fase nacional	26/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 1 4354

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **05 NOV. 2010**
adpa11