



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119111-00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-119111

21. EXPEDIENTE Nº

54. TÍTULO PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE
DIOXINA BENZOFUSIONADOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 319/20

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

26-10-2010



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

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **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: **BALLENTINE, Scott, A. y
REANY, Laura**

Dirección: 1985 Armstrong Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos y
333 Glenwood Avenue, Apt. 18, Quakertown, Pennsylvania 18951, Estados Unidos.

Nacionalidad o domicilio: Estadounidense.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/058247

Fecha 26 de marzo de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/120192 A3

Fecha 01 de octubre de 2009

6 **TÍTULO (54)**

**PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE DIOXINA
BENZOFUSIONADOS.** (Folios 136)

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 319/20

8 **Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

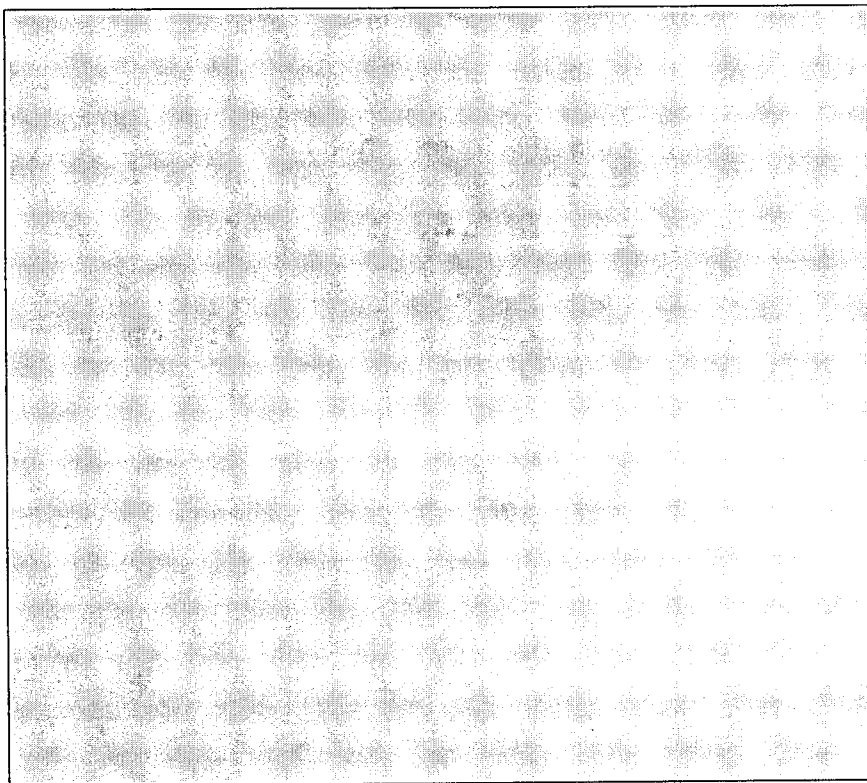
9 **Comprobante de pago No.** 10-71,071 // 10-71,072 // 10-71,108 // 10-71,109 // 10-71,148 // 10-71,149

// 10-71,150 // 10-71,151

Fecha Todos de 27 de agosto de 2010

- ☒ 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 depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros *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 - 71,071
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119111--00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

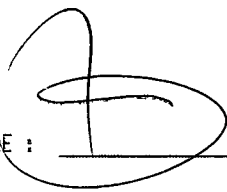
***** CONSIGNACION *****

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	50005-01-01 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. _____

P-2681 2

.....

.....

.....



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,072
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119111-00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

***** 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	50005-01-01 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. _____

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the President's annual message to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history. The letter is a masterpiece of American literature, and it is a document that is as relevant today as it was in 1862. It is a document that is a testament to the power of the written word, and it is a document that is a testament to the power of the American people.

2. The second part of the document is a letter from the Secretary of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the Secretary's annual report to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history. The letter is a masterpiece of American literature, and it is a document that is as relevant today as it was in 1862. It is a document that is a testament to the power of the written word, and it is a document that is a testament to the power of the American people.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,108
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119111-00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

***** 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	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** S.DISTINTIVO CAMBIO TITULARIDAD-	350,000.00
		TOTAL :	\$ 350,000.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,109
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119111-00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 176

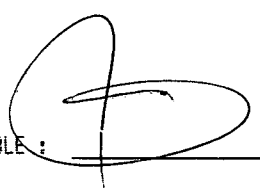
***** CONSIGNACION *****

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	*** S.DISTINTIVO CAMBIO TITULARIDAT-
		TOTAL :	\$ 350,000.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,148
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119111- -00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

***** 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	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the President's annual message to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history. The letter is a masterpiece of American literature, and it is a document that is as relevant today as it was when it was first written. It is a document that is a testament to the power of the written word, and it is a document that is a testament to the power of the American people.

2. The second part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the President's annual message to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history. The letter is a masterpiece of American literature, and it is a document that is as relevant today as it was when it was first written. It is a document that is a testament to the power of the written word, and it is a document that is a testament to the power of the American people.

3. The third part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the President's annual message to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history. The letter is a masterpiece of American literature, and it is a document that is as relevant today as it was when it was first written. It is a document that is a testament to the power of the written word, and it is a document that is a testament to the power of the American people.

4. The fourth part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the President's annual message to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history. The letter is a masterpiece of American literature, and it is a document that is as relevant today as it was when it was first written. It is a document that is a testament to the power of the written word, and it is a document that is a testament to the power of the American people.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,149

FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119111- -00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

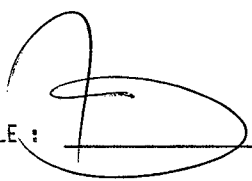
***** CONSIGNACION *****

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	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

7

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,150

FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119111- -00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

***** 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	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	200,000.00
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

8

.....

.....

.....

.....

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,151

FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119111- -00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 176

***** 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	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

1. Introduction

2.

3. Conclusion

4.

5. References

6. Appendix A

7.

8.

9. Appendix B

10.

11.

12.

13.

14. Appendix C

15.

16.

17. Appendix D

18.

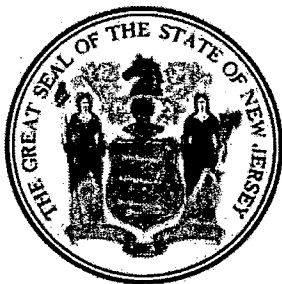
APOSTILLE

(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 read "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



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 hicieron.

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 objet 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 MAY of 2009

Signature / 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 _____
firmó de su puño
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 Expires 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)

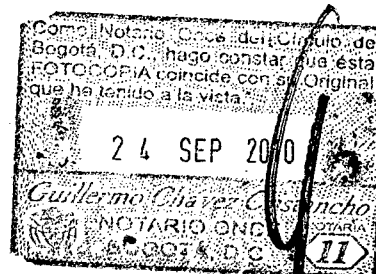
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

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.

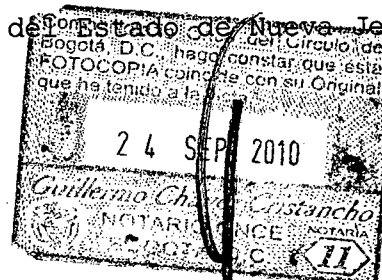
APOSTILLA

(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

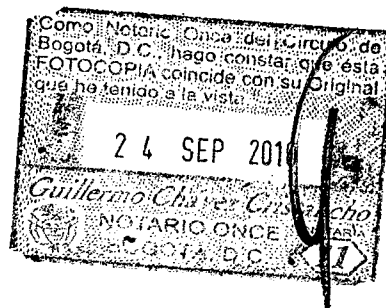
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

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

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



124

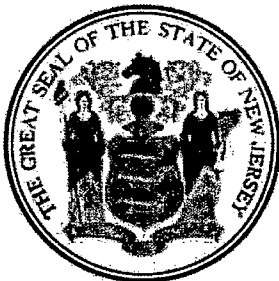
APOSTILLE

(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

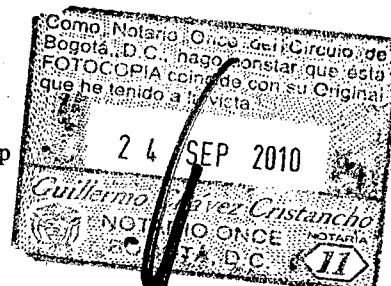
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature, likely of R. David Rousseau, written in ink.

Certificate Number: 1148251010

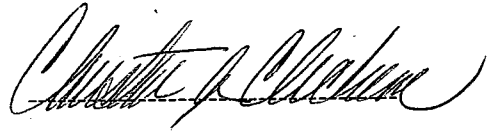
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



15

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.

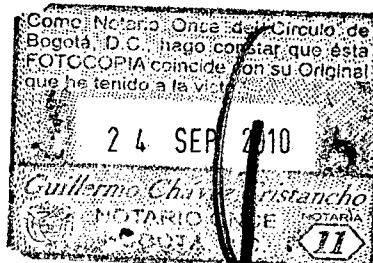


Sworn to and subscribed
before me this
18th day of July, 2009



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

17

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>

Monder
JIMENA ESCOBAR URBZ
Traductor - Intérprete Oficial
Resolución No. 032010

PO SE JUNE
RESERVA
DEL TEXTO

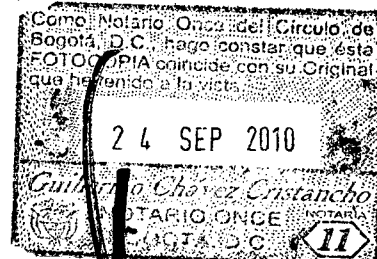
018434

JIMENA ESCOBAR

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -6 A 10:27

LA FICILIZACIONES
BOGOTA D.C.



18

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a los procesos para la preparación de derivados de heteroarilo benzofusionados, útiles para el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados. La presente invención se dirige, además, a

5 los procesos para la preparación de productos intermedios en la síntesis de derivados de heteroarilo benzofusionados.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE DIOXINA BENZOFUSIONADOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se dirige a los procesos para la preparación de derivados de heteroarilo benzofusionados, útiles para el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados. La presente invención se dirige, además, a los procesos para la preparación de productos intermedios en la síntesis de derivados de heteroarilo benzofusionados.

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
15 muchas formas y causas de epilepsia. Usando una definición de epilepsia como dos o más convulsiones espontáneas, la incidencia de epilepsia se estima en aproximadamente 0,3 a 0,5 por ciento en diferentes poblaciones de todo el mundo, con la prevalencia de epilepsia estimada en 5 a 10 personas por 1000.

Un paso esencial en la evaluación y el manejo de un paciente con una
20 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 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 conciencia sin pérdida de control postural. Las convulsiones de ausencia atípicas, por lo general, incluyen 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 abrupto sin advertencia. La fase inicial de la convulsión, por lo general, es 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, por lo general, evoluciona a la fase clónica producida por la superimposición de 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. (harrisonsonline.com, 29 de marzo de 2001)

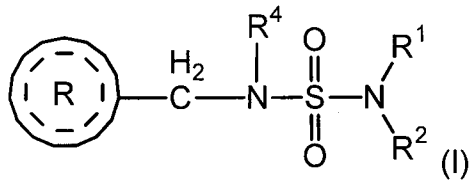
McComsey, D. y otros, en la publicación de patente de los Estados Unidos núm. 2006/0041008 A1 publicada el 23 de febrero de 2006 y McComsey, D. y otros en la publicación de patente de los Estados Unidos núm. 2005/0282887 A1 publicada el 22 de diciembre de 2005 describen compuestos de la Fórmula (I) y 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

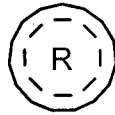
La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I)

5



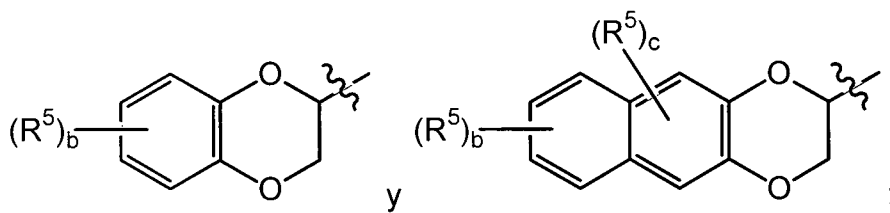
en donde

10



se selecciona del grupo que consiste de

15



20

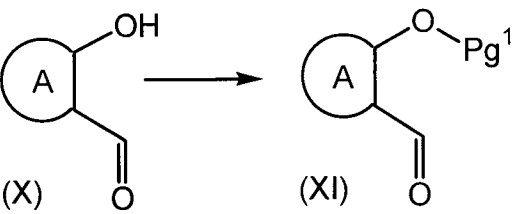
b es un entero de 0 a 4; y en donde c es un entero de 0 a 2;

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

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

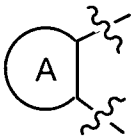
R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que
consiste de hidrógeno y alquilo inferior;
o sales farmacéuticamente aceptables de éstos; que comprende

5



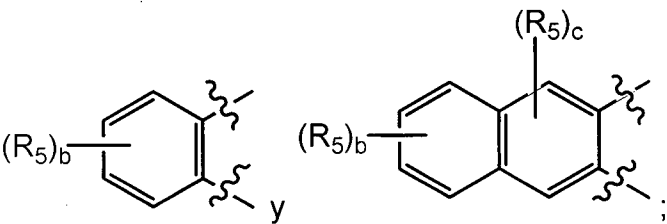
proteger un compuesto de la Fórmula (X) en donde

10

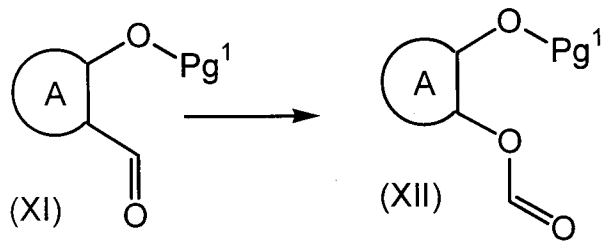


se selecciona del grupo que consiste de

15



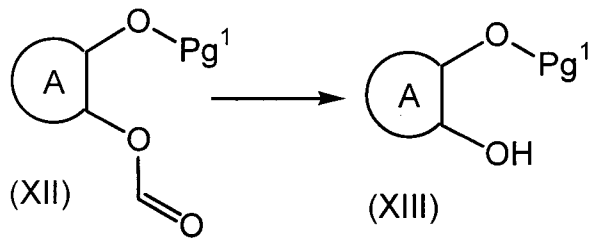
20 producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI), en donde Pg¹ es
un grupo protector del alcohol;



5

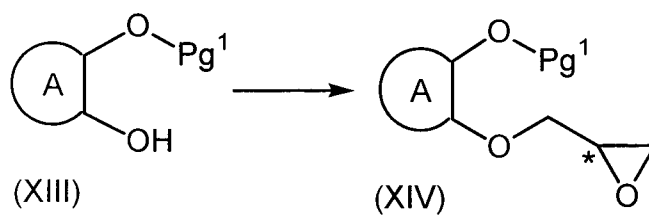
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII);

10



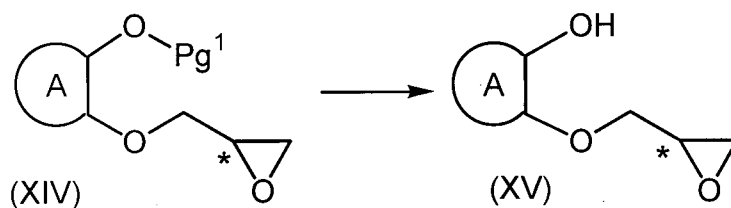
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico, en una mezcla de solventes orgánicos o en una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII);

20



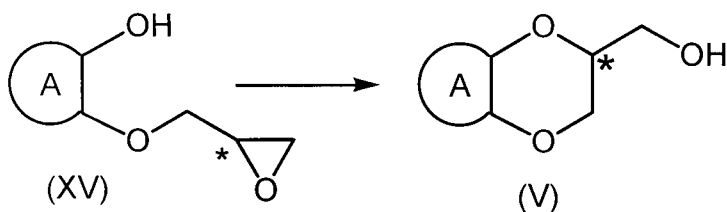
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIII) con una fuente de epoximetileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV);

5



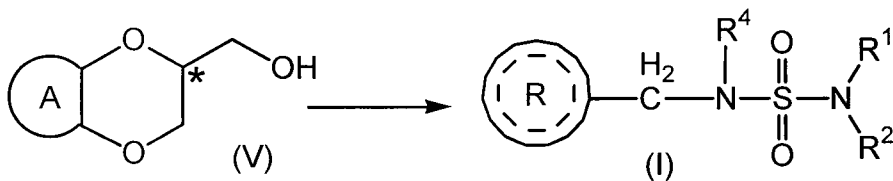
desproteger el compuesto de la Fórmula (XIV); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XV);

15



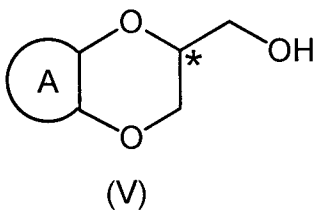
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XV) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V);

20

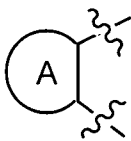


reaccionar el compuesto de la Fórmula (V); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I).

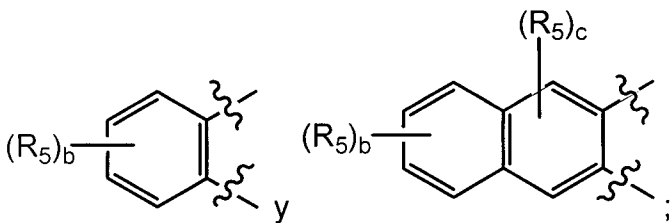
La presente invención se dirige, además, a un proceso para la preparación
5 de un compuesto de Fórmula (V)



en donde



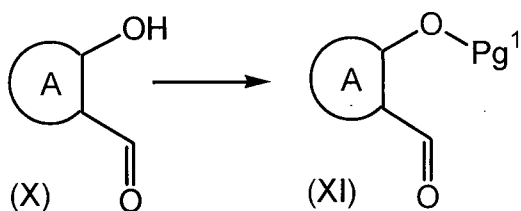
se selecciona del grupo que consiste de



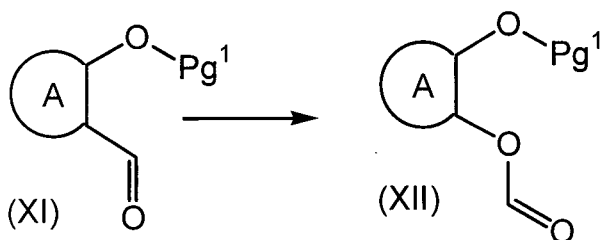
b es un entero de 0 a 4; y en donde c es un entero de 0 a 2;

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

5



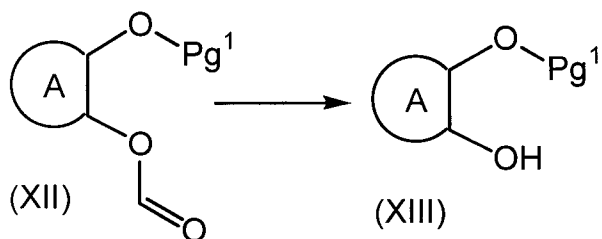
proteger un compuesto de la Fórmula (X); producir el compuesto
 correspondiente de la Fórmula (XI), en donde Pg¹ es un grupo protector del alcohol;



15

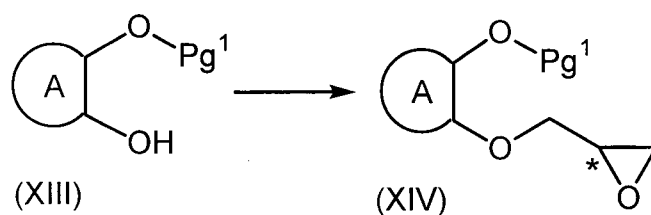
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI) con un agente oxidante; en un
 solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII);

20



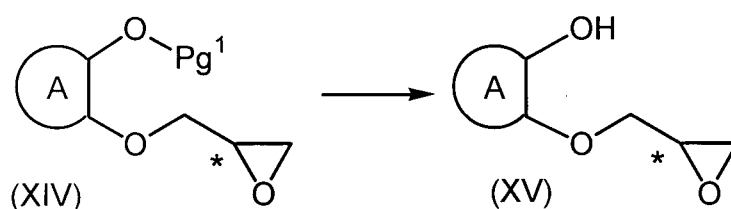
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico, en una mezcla de solventes orgánicos o en una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII);

5



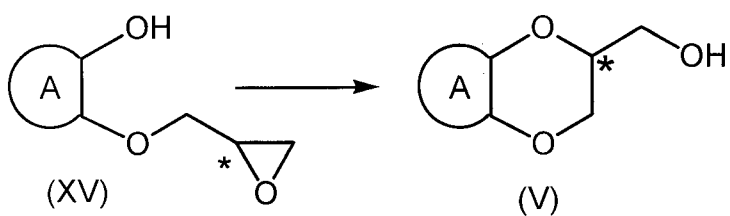
10 reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIII) con una fuente de epoximetileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV);

15



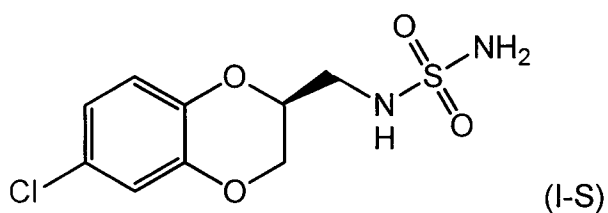
desproteger el compuesto de la Fórmula (XIV); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XV);

20



5 reaccionar el compuesto de la Fórmula (XV) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V).

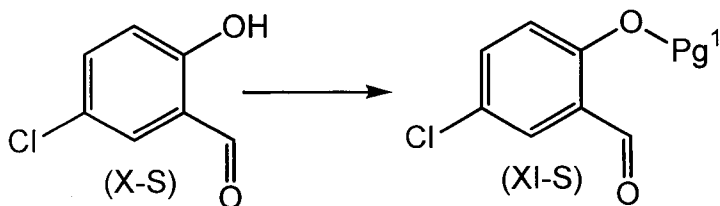
En una modalidad, la presente invención está dirigida a un proceso para
10 la preparación de un compuesto de Fórmula (I-S)



15

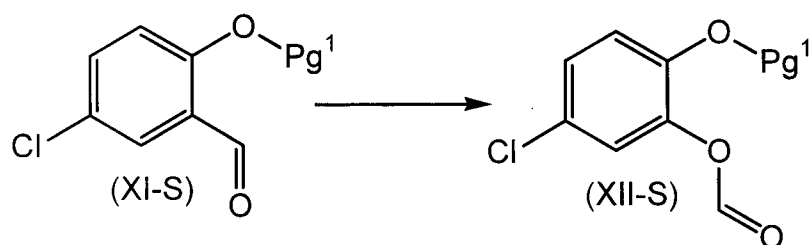
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste (en donde el compuesto de la fórmula (I-S) se conoce también como *N*-[[*(2S)*-6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil]-sulfamida); que comprende

20



proteger un compuesto de la Fórmula (X-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI-S), en donde Pg^1 es un grupo protector del alcohol;

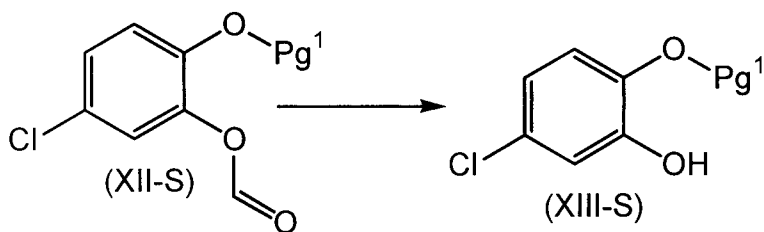
5



10

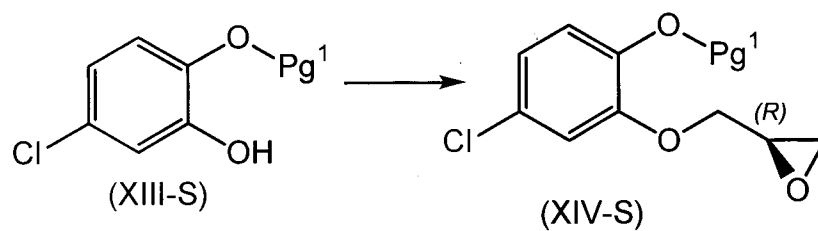
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI-S) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S);

15



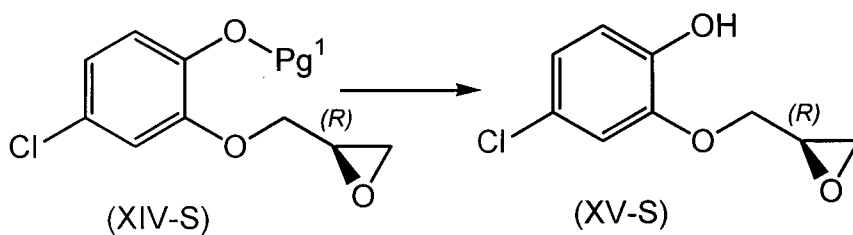
20

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico, en una mezcla de solventes orgánicos o en una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII-S);

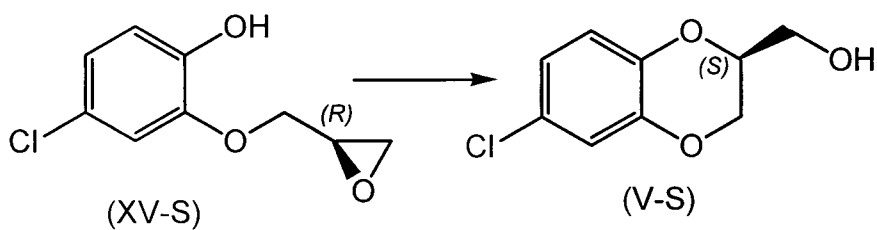


- 5 reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIII-S) con una fuente de (R)-epoxi-metileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV-S);

10

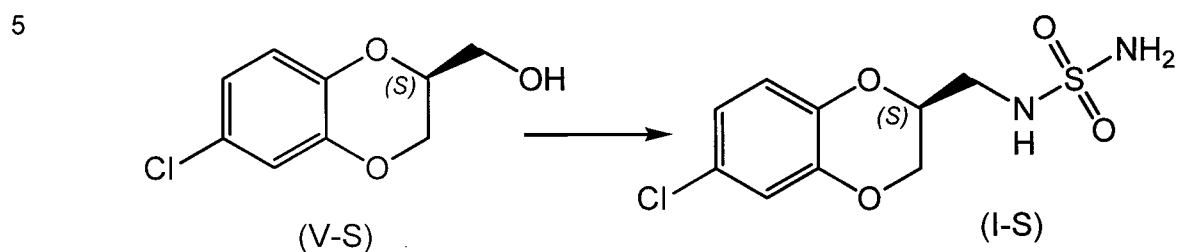


- desproteger el compuesto de la Fórmula (XIV-S); para dar el compuesto
- 15 correspondiente de la Fórmula (XV-S);



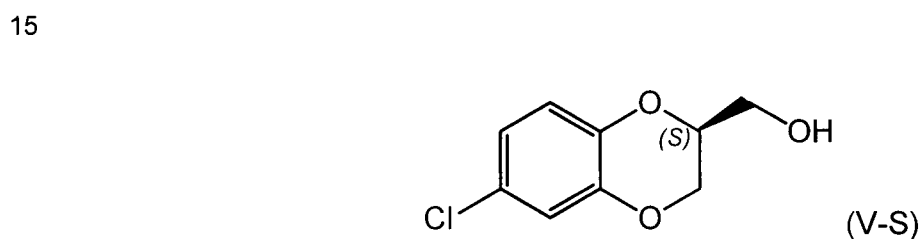
20

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XV-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S);

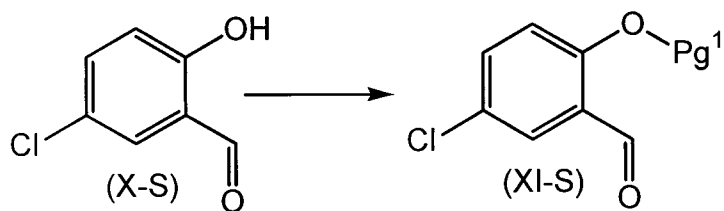


10 reaccionar el compuesto de la Fórmula (V-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S).

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (V-S)

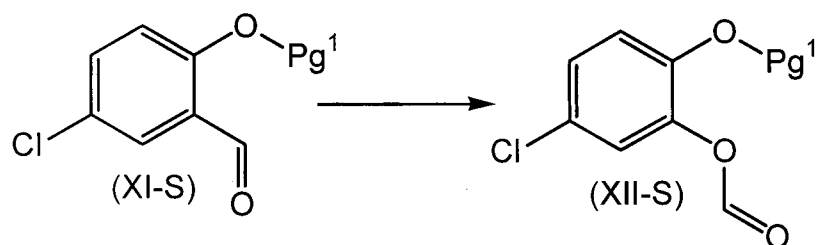


20 conocido también como (6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-(S)-
metanol; que comprende



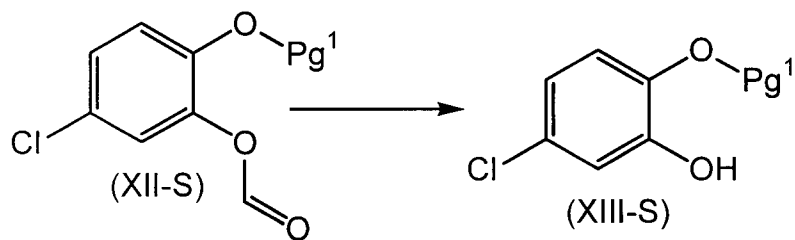
5 proteger un compuesto de la Fórmula (X-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI-S), en donde Pg¹ es un grupo protector del alcohol;

10



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI-S) con un agente oxidante; en un
 15 solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S);

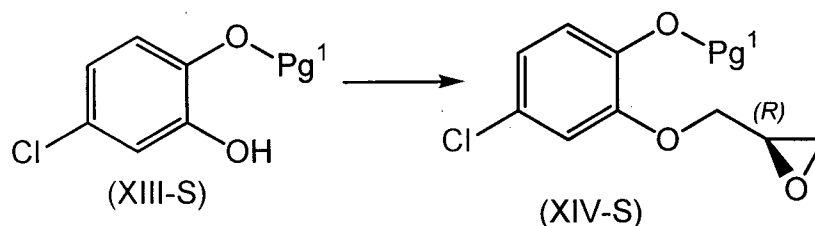
20



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico, en una mezcla de solventes orgánicos o en

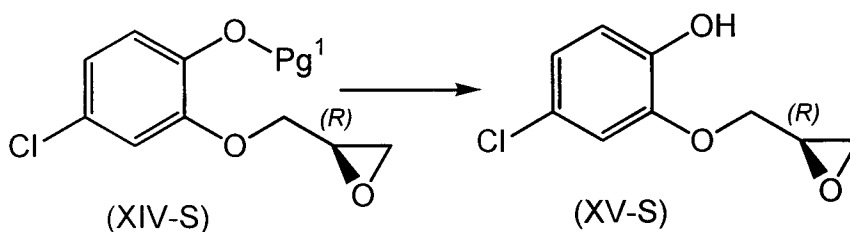
una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII-S);

5



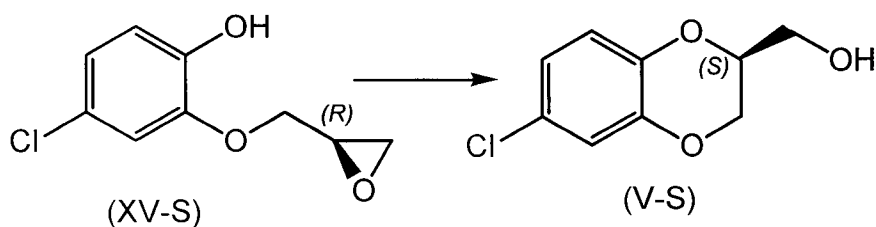
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIII-S) con una fuente de (*R*)-epoxi-metileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV-S);

15



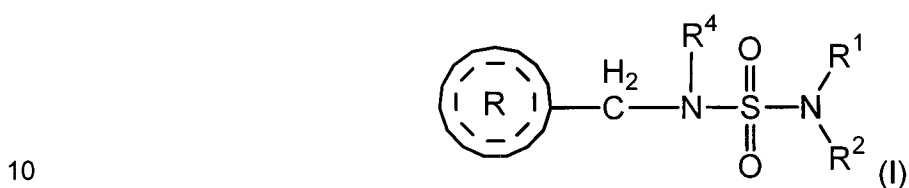
desproteger el compuesto de la Fórmula (XIV-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XV-S);

20



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XV-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S).

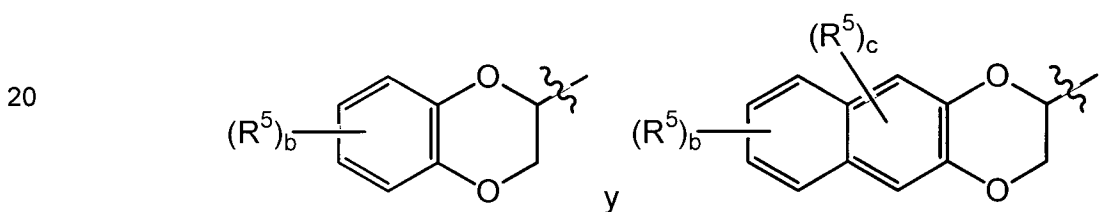
- 5 La presente invención se dirige, además, a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I)



en donde



se selecciona del grupo que consiste de



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

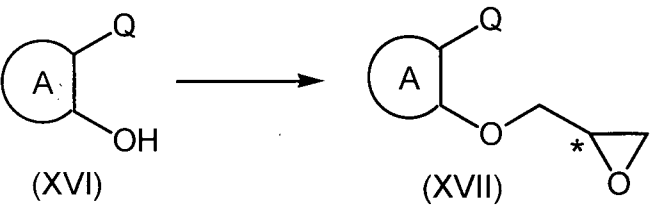
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro;

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

5 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

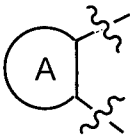
o sales farmacéuticamente aceptables de éstos; que comprende

10



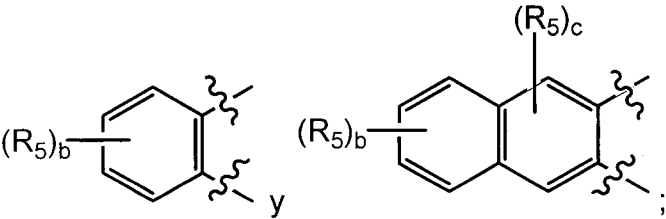
reaccionar un compuesto de la Fórmula (XVI) en donde

15



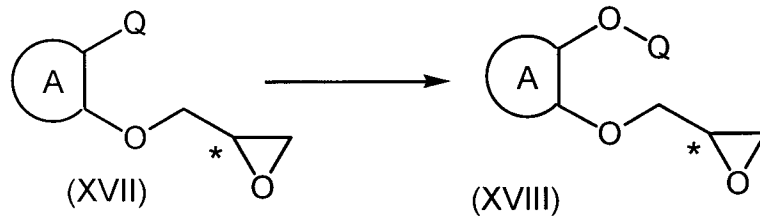
se selecciona del grupo que consiste de

20



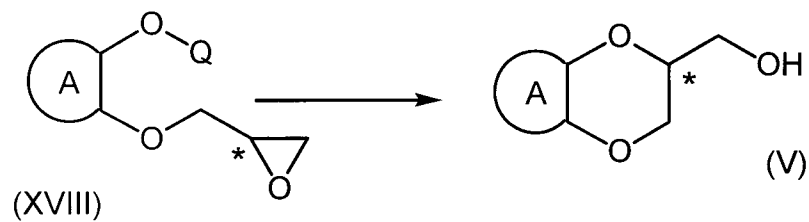
y en donde Q se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-(C_{1-4}\text{alquilo})$; con una fuente de epoxi-metileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII);

5



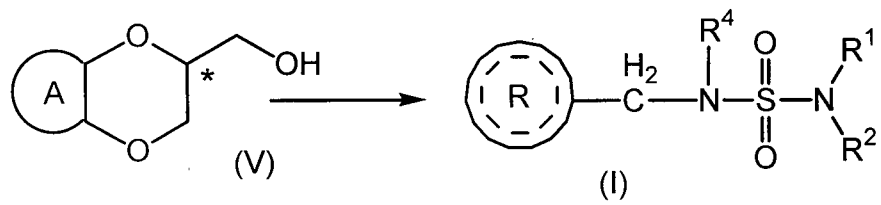
10

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVII) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVIII);



15

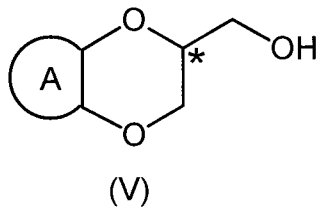
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVIII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V);



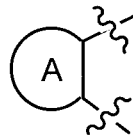
5 reaccionar el compuesto de la Fórmula (V); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I).

La presente invención se dirige, además, a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (V)

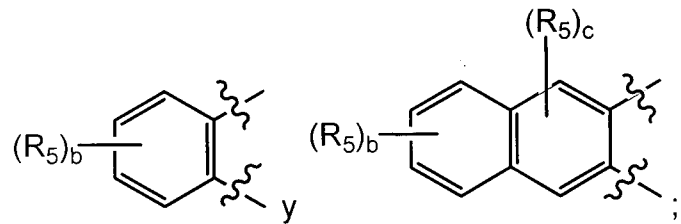
10



15 en donde

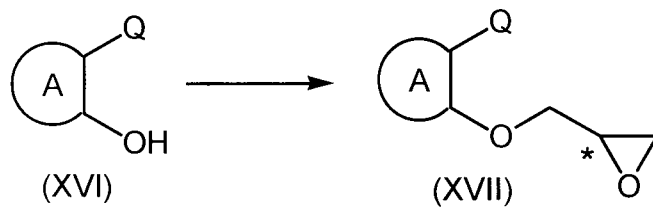


20 se selecciona del grupo que consiste de



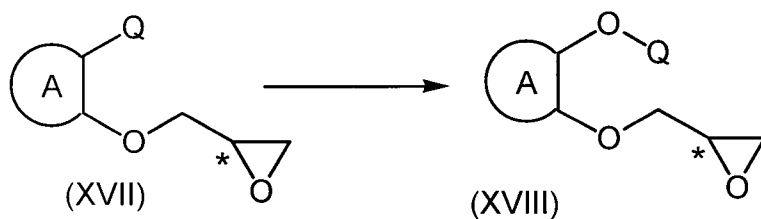
- 5 b es un entero de 0 a 4; y en donde c es un entero de 0 a 2;
 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de
 halógeno, alquilo inferior y nitro;
 que comprende

10

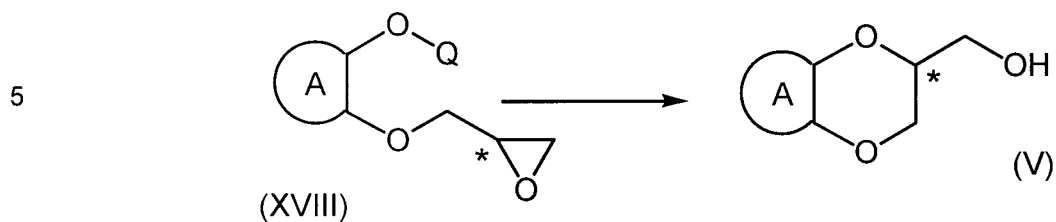


- reaccionar un compuesto de la fórmula (XVI) en donde Q se selecciona
 15 del grupo que consiste de $-C(O)-(C_{1-4} \text{alquilo})$; con una fuente de epoxi-metileno;
 en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que
 aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el
 compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII);

20



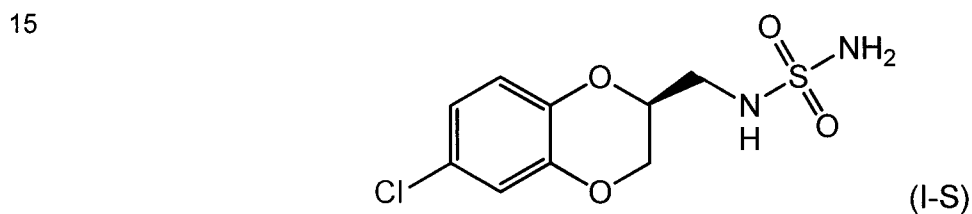
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVII) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVIII);



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVIII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V).

10

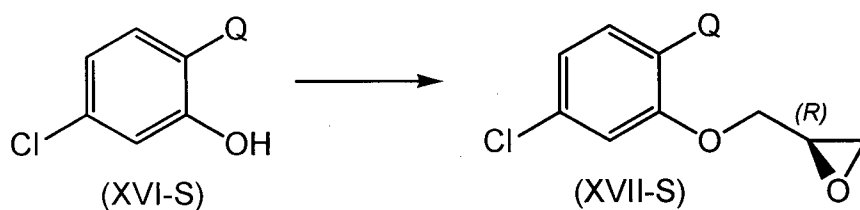
En una modalidad, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-S)



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste (en donde el compuesto de la Fórmula (I-S) se conoce también como *N*-[[(2*S*)-6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil]-sulfamida); que comprende

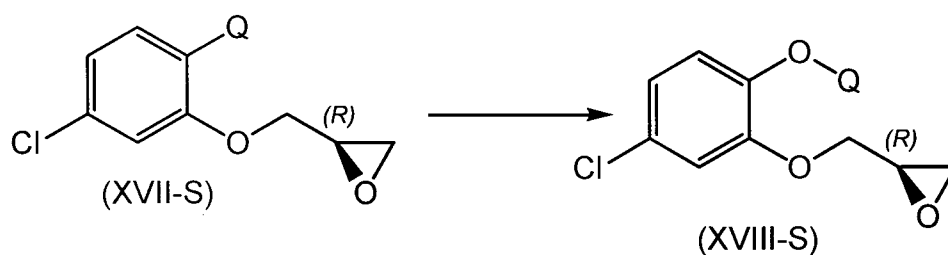
20

401



5 reaccionar un compuesto de la Fórmula (XVI-S) en donde Q se selecciona del grupo que consiste de -C(O)-(C₁₋₄alquilo); con una fuente de (R)-epoxi-metileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII-S);

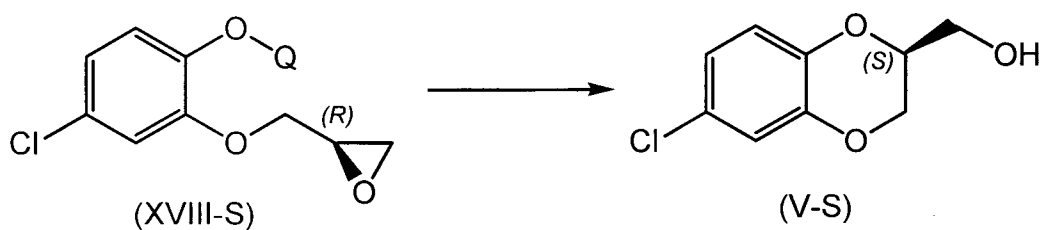
10



15

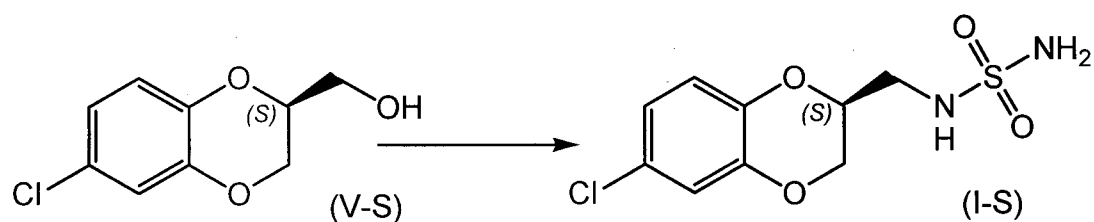
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVII-S) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVIII-S);

20



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVIII-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S);

5

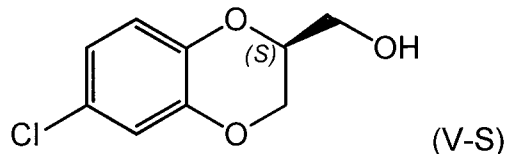


reaccionar el compuesto de la Fórmula (V-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S).

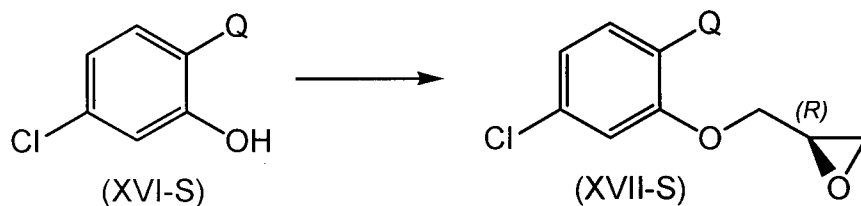
10

En otra modalidad, la presente invención se dirige a los procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (V-S)

15

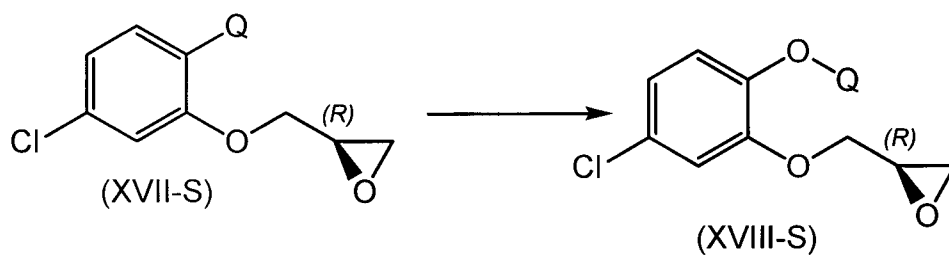


conocido también como (6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-(S)-metanol; que comprende



5 reaccionar un compuesto de la Fórmula (XVI-S) en donde Q se selecciona del grupo que consiste de -C(O)-(C₁₋₄alquilo); con una fuente de (R)-epoxi-metileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII-S);

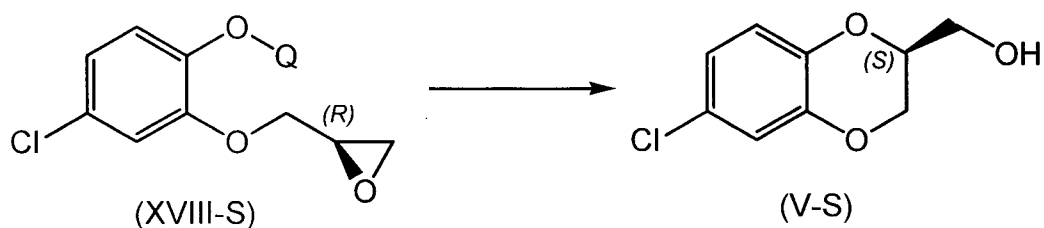
10



15

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVII-S) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVIII-S);

20

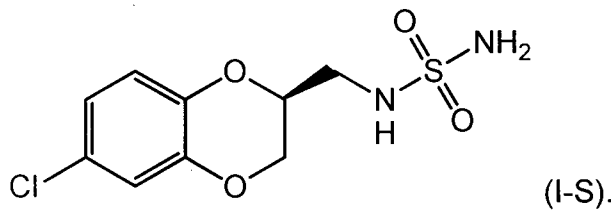


LpLp

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVIII-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S).

5 La presente invención también se dirige, además, a formas cristalinas del compuesto de la Fórmula (I-S)

10



En una modalidad, la presente invención se dirige a la forma cristalina (I-SA), como se define más adelante. En una modalidad, la presente invención se dirige a la forma cristalina (I-SB), como se define más adelante.

15

La presente invención está dirigida, además, a un producto preparado de acuerdo a los procesos descritos en la presente.

Es ilustrativo de la invención una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de las formas cristalinas como las descritas en la presente o un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica que se forma al mezclar cualquiera de las formas cristalinas como las descritas en la presente o un

producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un proceso para obtener una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de las formas cristalinas como las descritas en la presente o un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Para ejemplificar la invención, existen 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.

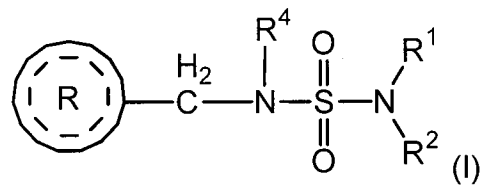
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra el espectro XRD representativo para las muestras representativas de la forma cristalina (I-SA) (marcadas b y c) y la forma cristalina (I-SB) (marcada a).

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, R², R⁴ y

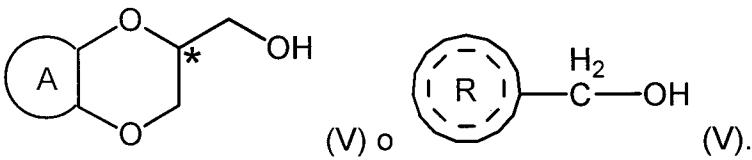
10



son como se definen en la presente. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados.

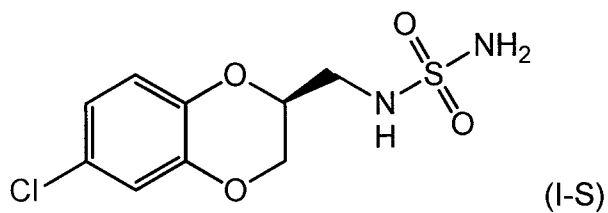
La presente invención se dirige, además, a los procesos para la preparación de compuestos de la Fórmula (V), que se puede representar en la presente por cualquiera de las siguientes fórmulas

20



Los compuestos de la Fórmula (V) son útiles como productos intermedios en la síntesis del compuestos de la Fórmula (I).

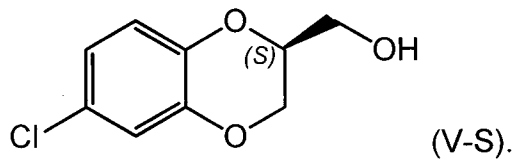
En una modalidad, la presente invención se dirige a los procesos para la
5 preparación del compuesto de la Fórmula (I-S)



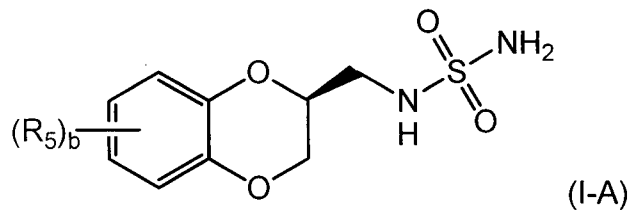
10

o sales farmacéuticamente aceptables de éstos En otra modalidad, la presente invención se dirige a los procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (V-S)

15



En una modalidad, la presente invención se dirige a los procesos para la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I-A)



5 y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde b y R⁵ son como se definen en la presente. Preferentemente, b es un entero de 0 a 2; con mayor preferencia, b es un entero de 0 a 1. Preferentemente R⁵ es halógeno, con mayor preferencia, R⁵ es cloro.

En una modalidad de la presente invención R¹ se selecciona del grupo que
 10 consiste de hidrógeno y metilo. En una modalidad de la presente invención R² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. En otra modalidad de la presente invención R¹ y R² son cada uno hidrógeno o R¹ y R² son cada uno metilo.

En una modalidad de la presente invención R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo, preferentemente, R⁴ es hidrógeno.

15 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
 20 modalidad de la presente invención b es un entero de 0 a 2 y c es 0.

En una modalidad de la presente invención R⁵ se selecciona del grupo que consiste de halógeno y alquilo inferior. En otra modalidad de la presente invención R⁵ se selecciona de cloro, fluoro, bromo y metilo.

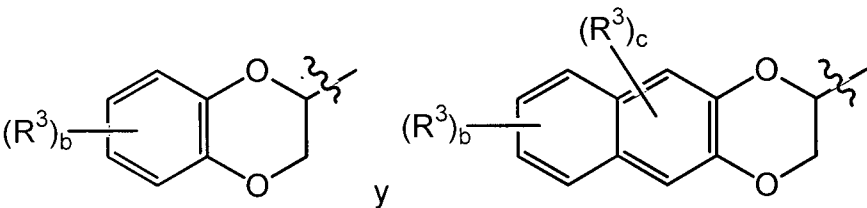
En una modalidad de la presente invención,



5

es una estructura anular seleccionada del grupo que consiste de

10



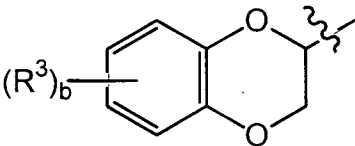
En otra modalidad de la presente invención,



15

se selecciona del grupo que consiste de

20



En una modalidad de la presente invención,

50



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

10



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).

15

En una modalidad de la presente invención,



20

se selecciona del grupo que consiste de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil),-
2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-
benzo[1,4]dioxinil), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-cloro-2,3-
dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-metil-2,3-

51

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

En otra modalidad de la presente invención,

5



se selecciona del grupo que consiste de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil),
 10 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil). En otra modalidad de la presente invención,

15



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).

20

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.

En una modalidad de la presente invención el compuesto de la Fórmula (I) está presente en una mezcla enriquecida enantioméricamente, en donde el % de enriquecimiento enantiomérico (%ee) es mayor que aproximadamente 75 %, preferentemente mayor que aproximadamente 85 %, con mayor preferencia mayor que aproximadamente 90 %, con mayor preferencia mayor que aproximadamente 95 %, con mayor preferencia mayor que aproximadamente 98 %, con la máxima preferencia mayor que aproximadamente 99 %.

Los compuestos representativos de la presente invención son los que se enumeran en las Tablas 1 y 2, a continuación. En las Tablas 1 y 2 a continuación, la columna titulada “estéreo” define la configuración estéreo en el átomo de carbono del heterociclo unido en el enlace en estrella. Donde no hay configuración, el compuesto se preparó como una mezcla de configuraciones estéreo. Donde hay una designación “R” o “S”, la configuración estéreo 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

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
6	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	NH	metilo	metilo
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
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
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

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, R¹, R², R⁴, b y R⁵, 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.

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

- 5 Como se utiliza en la presente 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-butilo, t-butilo, pentilo, y similares. A menos que se indique lo contrario, “**inferior**”, cuando se utiliza con alquilo significa
- 10 una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

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

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

- Como se utiliza en la presente 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
- 20 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 está 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 Las abreviaturas utilizadas en la especificación, especialmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

DCE	=	Dicloroetano
DCM	=	Diclorometano
DIPEA o DIEA	=	Diisopropiletilamina
DMF	=	N,N-Dimetilformamida
DMSO	=	Dimetilsulfóxido
EtOH	=	Etanol
m-CPBA	=	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
MeOH	=	Metanol
MOM	=	Metoximetilo
MTBE	=	Éter metil tert-butílico
NMP	=	N-metil-2-pirrolidinona
NMR	=	Resonancia magnética nuclear
Pd/C	=	Catalizador de paladio sobre carbono
SEM	=	2-(Trimetilsilil)etoximetilo
TEA	=	Trietilamina
THF	=	Tetrahidrofurano
THP	=	Tetrahidropiraniolo
TMS	=	Trimetilsililo
XRD	=	Difracción de rayos X

Como se utiliza en la presente 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 (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 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. 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 utiliza en la presente, 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 utiliza en la presente, 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.

Como se utiliza en la presente, 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.

- 5 Una persona con experiencia en la materia reconocerá que, 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 acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. El término
- 10 “**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 acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado.

- Una persona con experiencia en la materia reconocerá que, en la
- 15 especificación y las reivindicaciones expuestas en la presente, 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
- 20 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 utiliza 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 utiliza en la presente 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, 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 utiliza en la presente, 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 sin limitarse a, carbamatos – grupos de la Fórmula $-C(O)O-R$ en donde R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo,

bencilo, feniletilo, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$, y similares; amidas – grupos de la Fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, en donde R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula $-\text{SO}_2-\text{R}''$, en donde R'' es, por ejemplo, tolilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-

5 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.

Como se usa en la presente, a menos que se denote de otra manera, el término “**grupo protector del alcohol**” significará un grupo que puede unirse al
 10 oxígeno de un grupo hidroxilo (OH) para proteger dicho grupo hidroxilo de participar en una reacción, y que puede eliminarse fácilmente a continuación de la reacción. Los grupos de protección del alcohol adecuados incluyen, pero no se limitan a, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, etoxietil, THP, SEM, bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, alilo, y similares. Otros grupos de protección del
 15 alcohol adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, el cual se incorpora en su totalidad como referencia en la presente.

En donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden existir, en consecuencia, como enantiómeros. Cuando los
 20 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 a aproximadamente 75 %, con mayor preferencia, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico igual o mayor a aproximadamente 85 %, con mayor preferencia, a un exceso enantiomérico igual o mayor a aproximadamente 90 %, con mayor preferencia aun, a un exceso enantiomérico igual o mayor a aproximadamente 95 %, con mayor preferencia aun, a un exceso enantiomérico igual o mayor a aproximadamente 98 %, con la máxima preferencia, a un exceso enantiomérico igual o mayor a aproximadamente 99 %. Del mismo modo, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente a un exceso diastereomérico igual o mayor a aproximadamente 75 %, con mayor preferencia, el diastereómero está presenta un exceso diastereomérico igual o mayor a aproximadamente 85 %, con mayor preferencia, a un exceso diastereomérico igual o mayor a aproximadamente 90 %, con mayor preferencia aun, a un exceso diastereomérico igual o mayor a aproximadamente 95 %, con mayor preferencia aun, a un exceso diastereomérico igual o mayor a aproximadamente 98 %, con la máxima preferencia, a un exceso diastereomérico igual o mayor a 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 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.

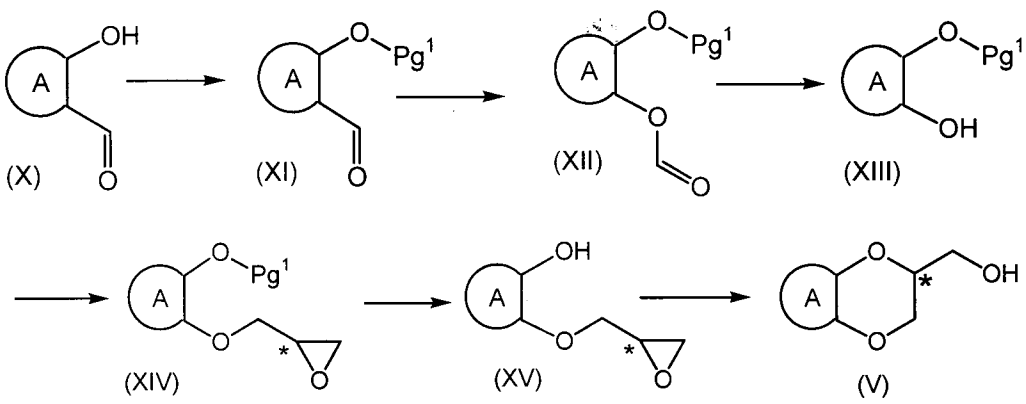
 Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos
20 de la presente invención puede ser necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse mediante grupos de protección convencionales, tales como aquellos 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 con métodos conocidos en la materia.

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 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.

La presente invención se dirige a un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (V) como se describe más detalladamente en el Esquema 1 a continuación.

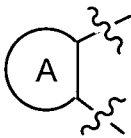
5



Esquema 1

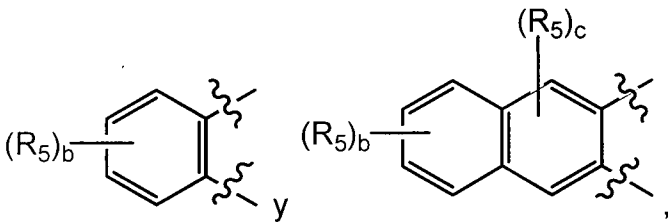
10

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (X), en donde



15

se selecciona del grupo que consiste de



20

un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos se protege por la reacción con un agente de protección adecuado (es decir, un agente

de protección estable bajo condiciones de reacción posteriores, por ejemplo. hidrólisis, oxidación) tal como bromuro de bencilo, bromuro de alilo, cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM-Cl), cloruro de t-butil-difenilsilil, bromuro de bencilo sustituido con metoxi o nitro (por ejemplo, bromuro de 4-nitro-bencilo, bromuro de 4-metoxibencilo, y similares), haluro de 1-(C₁₋₄alcoxi)metilo o haluro de 1-(C₁₋₄alcoxi)etilo, en donde el haluro es Cl, Br o I (por ejemplo, MOM-Cl, etoxietilcloruro, y similares), y similares; en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, tetrametilguanidina, TEA, y similares; preferentemente K₂CO₃; en donde la base está preferentemente presente en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, con mayor preferencia, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C, con la máxima preferencia, a una temperatura de aproximadamente 60 °C; en un solvente orgánico tal como DMF, THF, N-metilpirrolidinona, y similares; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI), en donde Pg¹ es el grupo protector del alcohol correspondiente. Por ejemplo, en donde el agente de protección es bromuro de bencilo, Pg¹ es bencilo; en donde el agente de protección es bromuro de alilo, Pg¹ es alilo; en donde el agente de protección es MOM-Cl, Pg¹ es metoxi metil éter (MOM). Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que los grupos de protección adicionales y métodos para incorporar dichos grupos de protección se conocen en la técnica, como por ejemplo, los descritos en T.W.

Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, el cual se incorpora en su totalidad como referencia en la presente.

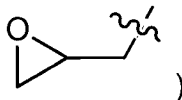
El compuesto de la Fórmula (XI) reacciona con un agente oxidante adecuadamente seleccionado tal como m-CPBA, ácido perbenzoico, ácido peracético, peroxiftalato de monomagnesio y similares, preferentemente m-CPBA; en donde el agente oxidante está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 1 equivalente molar, preferentemente aproximadamente 1 a 2 equivalentes molares; en un solvente orgánico tal como DCE, DCM, cloroformo, acetonitrilo, NMP, y similares, preferentemente DCM; preferentemente, a aproximadamente la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII).

El compuesto de la Fórmula (XII) reacciona con una base orgánica o inorgánica tal como NaOCH_3 , terc-butóxido de potasio, carbonato sódico, bicarbonato potásico, y similares, preferentemente NaOCH_3 ; en donde la base está presente, preferentemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, con mayor preferencia en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares; en un solvente orgánico o mezcla de estos tal como metanol, etanol, propanol, una mezcla de THF y un alcohol, y similares, o en una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; preferentemente en un alcohol, con mayor preferencia en metanol; preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, con mayor

preferencia a aproximadamente la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII).

El compuesto de la Fórmula (XIII) reacciona con una fuente de epoxi-metileno (es decir,

5



tal como glicidil-*m*-nosilato, glicidil-tosilato, epiclorohidrina, epibromohidrina,
 10 y similares, preferentemente glicidil-*m*-nosilato o glicidil-tosilato, preferentemente una fuente de epoxi-metileno enantioméricamente enriquecido, con mayor preferencia (*R*)-glicidil-*m*-nosilato o (*R*)-glicidil-tosilato; en donde la fuente de epoxi-metileno está preferentemente presente en una cantidad en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, con
 15 mayor preferencia presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares, con mayor preferencia en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalente molar; en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, KH, y similares, preferentemente K_2CO_3 ; en donde la base
 20 inorgánica está presente, preferentemente, en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la

temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, con mayor preferencia, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, con la máxima preferencia, a una temperatura de aproximadamente 40 °C; en un solvente orgánico tal como DMF, THF, N-metilpirrolidinona, y similares,

- 5 preferentemente DMF; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV).

El compuesto de la Fórmula (XIV) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XV). Por ejemplo, en donde el compuesto de la Fórmula (XIV) Pg¹ es bencilo, alilo, y similares, el compuesto de la Fórmula (XIV) puede desprotegerse por reacción con

10 hidrógeno o una fuente de hidrógeno, preferentemente con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C, Pt, Pd(sulfuro)/C, y similares; en donde el gas de hidrógeno se introduce a una presión en el intervalo de aproximadamente 69 kPa (10 psi) a aproximadamente 103 kPa (15 psi); en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, THF, acetato de isopropilo, 2-metil-THF, metil-t-butil éter,

15 etanol, y similares. En donde Pg¹ es SEM o un grupo protector del sililo, el compuesto de la Fórmula (XIV) puede desprotegerse por reacción con una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio, y similares, en un solvente orgánico tal como THF, y similares. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que los métodos adicionales para eliminar los grupos de protección se

20 conocen en la técnica, como por ejemplo, los descritos en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

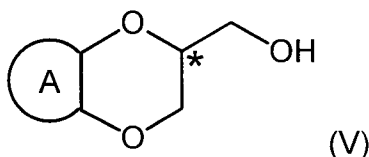
Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que el(los) reactivo(s) seleccionados para la desprotección del compuesto de la Fórmula

(XIV) se selecciona(n) para que sean sustancialmente no reactivos para el grupo epoxi en el compuesto de la Fórmula (XIV).

El compuesto de la Fórmula (XV) reacciona con una base orgánica o inorgánica tal como NaOCH_3 , terc-butóxido de potasio, carbonato sódico, y similares, preferentemente NaOCH_3 ; en donde la base está preferentemente presente en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; en un solvente orgánico tal como metanol, etanol, THF, acetonitrilo, y similares, preferentemente metanol; preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V).

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que cuando la fuente de epoxi-metileno es enantioméricamente enriquecida con uno de los enantiómeros, entonces con la abertura del epóxido, el compuesto de la Fórmula (V) se prepara como el compuesto enantioméricamente enriquecido correspondiente. Por ejemplo, en donde (*R*)-glicidil-m-nosilato o (*R*)-glicidil tosilato enantioméricamente enriquecido reacciona con el compuesto de la Fórmula (XIII), entonces el proceso según es descrito en el Esquema 1 anterior dio el compuesto correspondiente de la Fórmula (V)

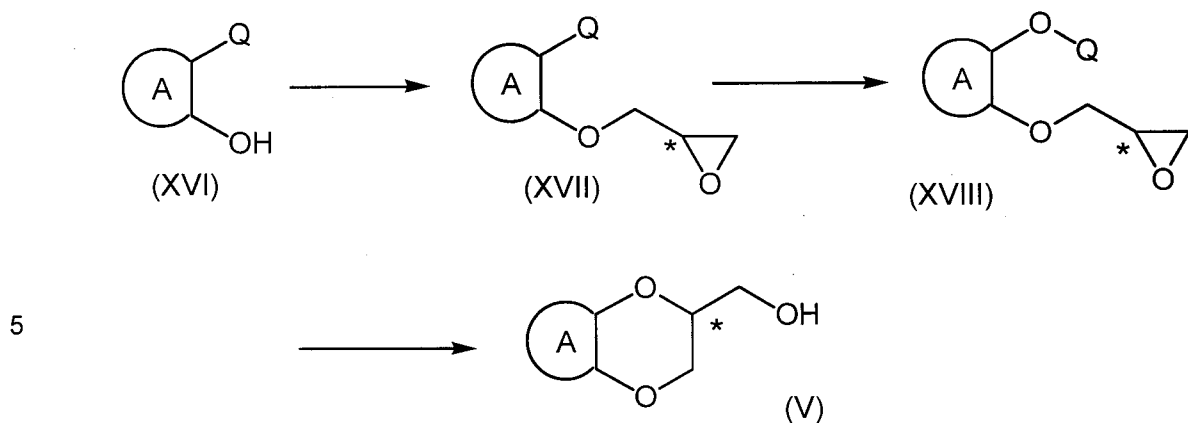
20



como el enantiómero (S) enantioméricamente enriquecido en la posición en estrella ("*").

Preferentemente, el proceso como es descrito en el Esquema 1 anterior se aplica a la preparación de los compuestos de la fórmula (V) en donde cada R⁵ es
5 distinto del nitro. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que en donde uno o más de los grupos R⁵ son nitro, el compuesto de la Fórmula (V) se puede preparar a partir del compuesto de la Fórmula (V) correspondiente, en donde el grupo sustituyente en la posición a la cual se desea uno o más grupos nitro es hidrógeno, por la conversión de dicho(s) hidrógeno(s) al (a los) grupo(s) nitro
10 correspondiente(s) de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por la reacción con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico, una mezcla de ácido nítrico y ácido acético o por la reacción con nitrato de potasio y ácido sulfúrico.

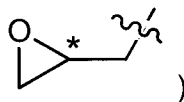
La presente invención se dirige, además, a un proceso para la
15 preparación de compuestos de la Fórmula (V), como se describe más detalladamente en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula
 10 (XVI) en donde Q se selecciona del grupo que consiste de -C(O)-(C₁₋₄alquilo), en
 donde el C₁₋₄ alquilo es preferentemente un C₁₋₄alquilo primario, con mayor
 preferencia -C(O)-CH₃, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado
 por métodos conocidos reacciona con una fuente de epoxi-metileno (es decir,

15



tal como glicidil-*m*-nosilato, glicidil-tosilato, epiclorohidrina, epibromohidrina,
 y similares, preferentemente glicidil-*m*-nosilato o glicidil-tosilato, preferentemente
 20 fuente de epoxi-metileno enantioméricamente enriquecido, con mayor preferencia
 (*R*)-glicidil-*m*-nosilato o (*R*)-glicidil-tosilato; en donde la fuente de epoxi-metileno
 está preferentemente presente en una cantidad en una cantidad en el intervalo de
 aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, con mayor

preferencia presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares, con mayor preferencia en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalente molar; en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH , KH , y similares, preferentemente K_2CO_3 ; en donde la base inorgánica está presente, preferentemente, en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, con mayor preferencia, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, con la máxima preferencia, a una temperatura de aproximadamente 40 °C; en un solvente orgánico tal como DMF, THF, N-metilpirrolidinona, y similares, preferentemente DMF; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII).

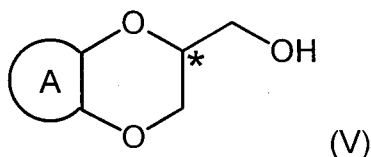
El compuesto de la Fórmula (XVII) reacciona con un agente oxidante adecuadamente seleccionado tal como m-CPBA, ácido perbenzoico, ácido peracético, peroxifalato de monomagnesio y similares, preferentemente m-CPBA; en donde el agente oxidante está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 1 equivalente molar, preferentemente aproximadamente 1 a 2 equivalentes molares; en un solvente orgánico tal como DCE, DCM, cloroformo, acetonitrilo, NMP, y similares, preferentemente DCM; preferentemente, a aproximadamente la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente

de la Fórmula (XVIII). En donde Q es $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_3)$ el compuesto de la Fórmula (XVII) reacciona bajo condiciones distintas con el peroxifitalato de monomagnesio en DMF.

El compuesto de la Fórmula (XVIII) reacciona con una base orgánica o inorgánica tal como NaOCH_3 , terc-butóxido de potasio, carbonato sódico, y
 5 similares, preferentemente NaOCH_3 ; en donde la base está preferentemente presente en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; en un solvente orgánico tal como metanol, etanol, THF, acetonitrilo, y similares, preferentemente metanol; preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente; para
 10 dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V).

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que cuando la fuente de epoxi-metileno es enantioméricamente enriquecida con uno de los enantiómeros, entonces con la abertura del epóxido, el compuesto de la Fórmula (V) se prepara como el compuesto enantioméricamente enriquecido
 15 correspondiente. Por ejemplo, en donde (*R*)-glicidil-m-nosilato o (*R*)-glicidil-tosilato enantioméricamente enriquecido reacciona con el compuesto de la Fórmula (XIII), entonces el proceso como es descrito en el Esquema 2 anterior da el compuesto correspondiente de la Fórmula (Va)

20

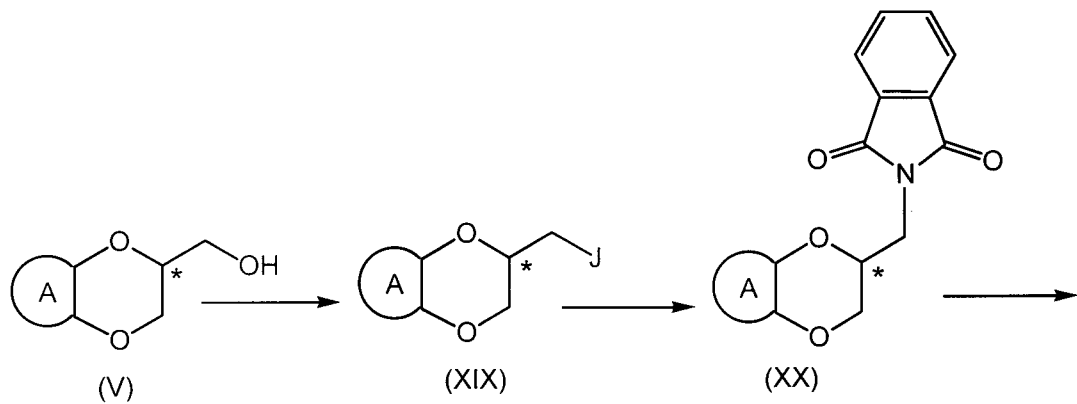


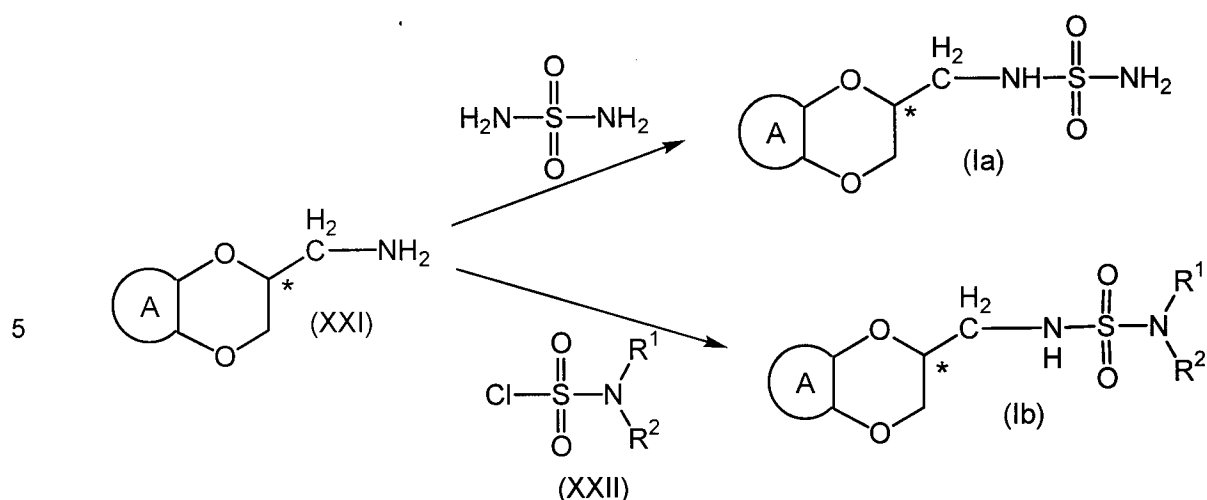
como el enantiómero (S) enantioméricamente enriquecido en la posición en
estrella ("*").

El compuesto de la Fórmula (V) puede reaccionar, además, de acuerdo
5 con métodos conocidos (por ejemplo, como se describió en McComsey, D., et al.
en la publicación de la patente de los Estados Unidos US 2006/0041008 A1,
publicada el 23 de febrero de 2006; McComsey, D., et al. en la publicación de la
patente de los Estados Unidos US 2005/0282887 A1, publicada el 22 de
diciembre de 2005) para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I).

10 Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^4 es hidrógeno se
pueden preparar de acuerdo con los procesos esquematizados en el Esquema 3.

15





10 En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (V), preparado como, por ejemplo, se esquematiza en el Esquema 1 ó 2 anterior, se activa, de acuerdo con un método conocido, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIX), en donde J es un grupo de salida adecuado, como tosilato, Cl, Br, I, mesilato, triflato, y similares.

15 El compuesto de la Fórmula (XIX) reacciona con una sal de ftalimida tal como ftalimida de potasio, ftalimida de sodio, y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO, acetonitrilo, y similares, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo de desde 50 °C a aproximadamente 200 °C, con mayor preferencia, en donde el solvente orgánico es DMF, DMSO y similares, a temperatura en el

20 intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C y en donde el solvente orgánico es acetonitrilo, y similares, a aproximadamente la temperatura de reflujo, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XX).

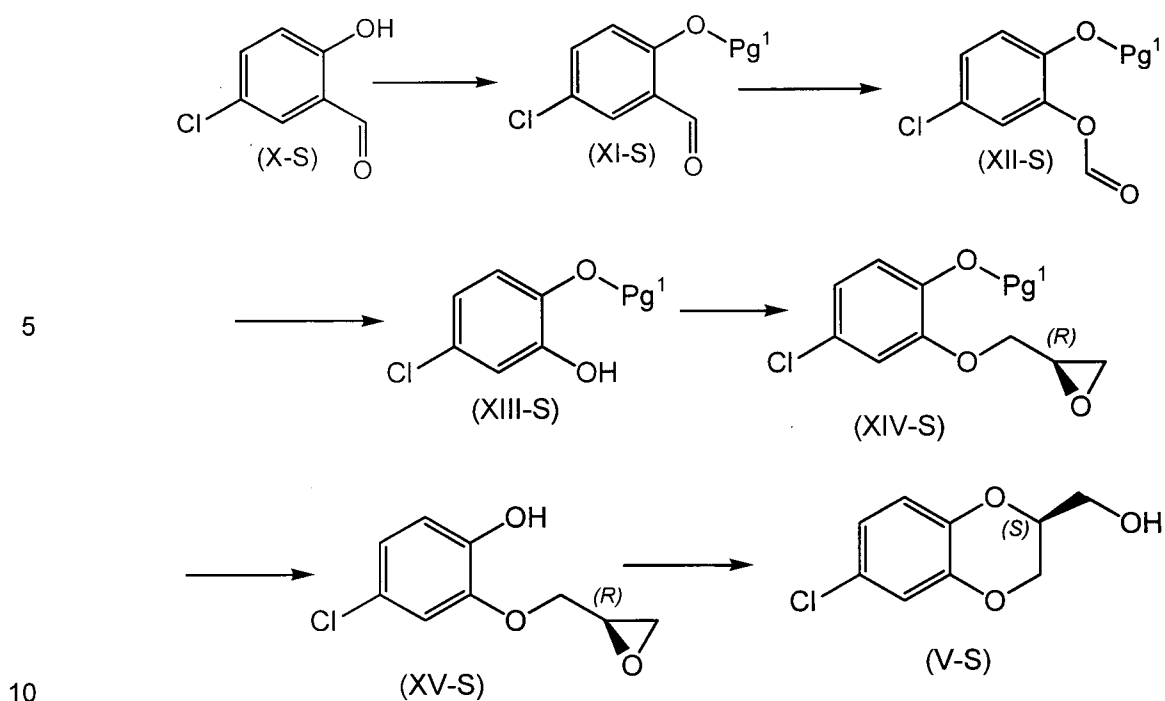
El compuesto de la Fórmula (XX) reacciona con N_2H_4 , un compuesto conocido, en un solvente orgánico tal como etanol, metanol, y similares, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$, con mayor preferencia, aproximadamente la temperatura de reflujo, y similares, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XXI).

El compuesto de la Fórmula (XXI) reacciona con sulfamida ($\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-NH}_2$), un compuesto conocido, preferentemente en donde la sulfamida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes, en un solvente orgánico tal como THF, dioxano, y similares, preferentemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$, con mayor preferencia a aproximadamente la temperatura de reflujo, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (Ia), un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno.

Alternativamente, el compuesto de la Fórmula (XXI), reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (XXII), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO, y similares, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (Ib).

20

En una modalidad, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula (V-S), como se esquematiza en el Esquema 4 a continuación.



Esquema 4

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (X-S), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos se

15 protege por la reacción con un agente de protección adecuado (es decir, un agente de protección estable bajo las condiciones de reacción posteriores, por ejemplo. hidrólisis, oxidación) tal como bromuro de bencilo, bromuro de alilo, cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM-Cl), cloruro de t-butil-difenilsilil, bromuro de bencilo

sustituido con metoxi o nitro (por ejemplo, bromuro de 4-nitro-bencilo, bromuro de

20 4-metoxibencilo, y similares), haluro de 1-(C₁₋₄alcoxi)metil o haluro de 1-(C₁₋₄alcoxi)etil, en donde el haluro es Cl, Br o I (por ejemplo, MOM-Cl, etoxietilcloruro, y similares), y similares; en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, tetrametilguanidina, TEA, y similares; preferentemente

K_2CO_3 ; en donde la base está preferentemente presente en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, con mayor preferencia, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C, con la máxima preferencia, a una temperatura de aproximadamente 60 °C; en un solvente orgánico tal como DMF, THF, N-metilpirrolidinona, y similares; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI-S), en donde Pg^1 es el grupo protector del alcohol correspondiente. Por ejemplo, en donde el agente de protección es bromuro de bencilo, Pg^1 es bencilo; en donde el agente de protección es bromuro de alilo, Pg^1 es alilo; en donde el agente de protección es MOM-Cl, Pg^1 es metoxi metil éter. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que los grupos de protección adicionales y métodos para incorporar dichos grupos de protección se conocen en la técnica, como, por ejemplo, los descritos en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, el cual se incorpora en su totalidad como referencia en la presente.

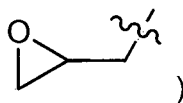
El compuesto de la Fórmula (XI-S) reacciona con un agente oxidante adecuadamente seleccionado tal como m-CPBA, ácido perbenzoico, ácido peracético, peroxifitalato de monomagnesio y similares, preferentemente m-CPBA; en donde el agente oxidante está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 1 equivalente molar, preferentemente aproximadamente 1 a 2 equivalentes molares; en un solvente orgánico tal como DCE, DCM, cloroformo,

acetonitrilo, NMP, y similares, preferentemente DCM; preferentemente, a aproximadamente la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S).

El compuesto de la Fórmula (XII-S) reacciona con una base orgánica o inorgánica tal como NaOCH₃, terc-butóxido de potasio, carbonato sódico, bicarbonato potásico, y similares, preferentemente NaOCH₃; en donde la base se encuentra presente, preferentemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, con mayor preferencia en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares; en un solvente orgánico o mezcla de éstos tal como metanol, etanol, propanol, una mezcla de THF y un alcohol, y similares, o en una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; preferentemente en un alcohol, con mayor preferencia en metanol; preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, con mayor preferencia a aproximadamente la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII-S).

El compuesto de la Fórmula (XIII) reacciona con una fuente de (*R*)-epoximetileno (es decir,

20



tal como (*R*)-glicidil-*m*-nosilato, (*R*)-glicidil-tosilato, (*R*)-epiclorohidrina, (*R*)-epibromohidrina, y similares, preferentemente (*R*)-glicidil-*m*-nosilato o (*R*)-glicidil-tosilato; en donde la fuente de epoxi-metileno está preferentemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, con mayor preferencia presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares, con mayor preferencia en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalente molar; en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, KH, y similares, preferentemente K_2CO_3 ; en donde la base inorgánica está presente, preferentemente, en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, con mayor preferencia, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, con la máxima preferencia, a una temperatura de aproximadamente 40 °C; en un solvente orgánico tal como DMF, THF, N-metilpirrolidinona, y similares, preferentemente DMF; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV-S).

El compuesto de Fórmula (XIV-S) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XV-S). Por ejemplo, en donde el compuesto de la Fórmula (XIV-S) Pg^1 es bencilo, alilo, y similares, el compuesto de la Fórmula (XIV-S) puede desprotegerse por reacción con

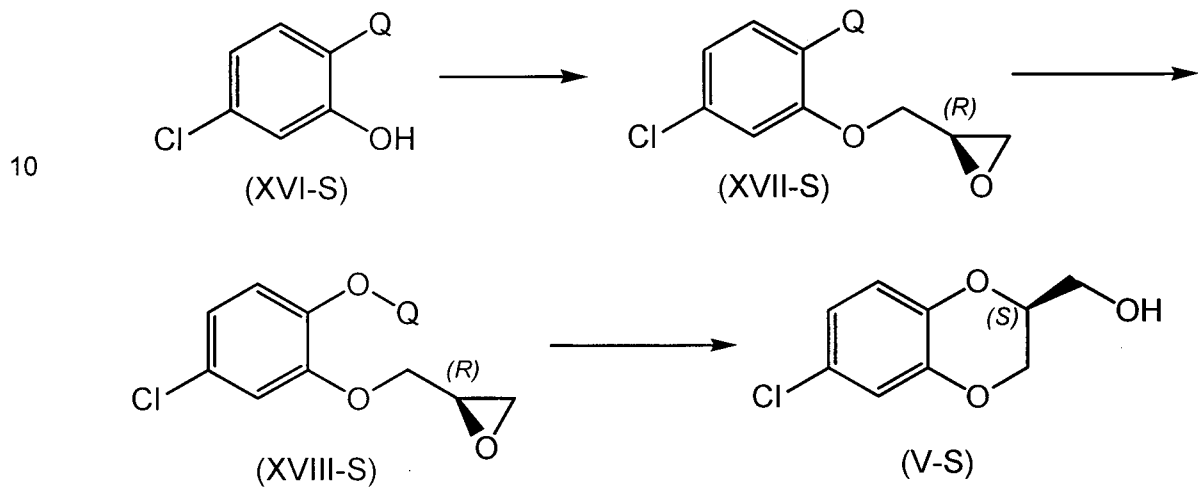
hidrógeno o una fuente de hidrógeno, preferentemente con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C, Pt, Pd(sulfuro)/C, y similares; en donde el gas de hidrógeno se introduce a una presión en el intervalo de aproximadamente 69 kPa (10 psi) a aproximadamente 103 kPa (15 psi); en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, THF, acetato de isopropilo, 2-metil-THF, metil-t-butil éter, etanol, y similares. En donde Pg¹ es SEM o un grupo protector del sililo, el compuesto de la Fórmula (XIV-S) puede desprotegerse por reacción con una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio, y similares, en un solvente orgánico tal como THF, y similares. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que los métodos adicionales para eliminar los grupos de protección se conocen en la técnica, como por ejemplo, los descritos en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que el(los) reactivo(s) seleccionados para la desprotección del compuesto de la Fórmula (XIV-S) se selecciona para que sean sustancialmente no reactivos para el grupo epoxi en el compuesto de la Fórmula (XIV-S).

El compuesto de la Fórmula (XV-S) reacciona con una base orgánica o inorgánica tal como NaOCH₃, terc-butóxido de potasio, carbonato sódico, y similares, preferentemente NaOCH₃; en donde la base está preferentemente presente en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; en un solvente orgánico tal como metanol, etanol, THF, acetonitrilo, y similares, preferentemente

metanol; preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S).

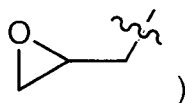
En una modalidad, la presente invención se dirige a un proceso para la
5 preparación del compuesto de la Fórmula (V-S), como se esquematiza en el Esquema 5 a continuación.



15

Esquema 5

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula
(XVI-S) en donde Q se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-(C_{1-4}\text{alquilo})$, en
donde el C_{1-4} alquilo es preferentemente un C_{1-4} alquilo primario, con mayor
20 preferencia $-C(O)-CH_3$, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado
por métodos conocidos reacciona con una fuente de (R)-epoxi-metileno (es decir,



tal como (*R*)-glicidil-*m*-nosilato, (*R*)-glicidil-tosilato, (*R*)-epiclorohidrina, (*R*)-
 5 epibromohidrina, y similares, preferentemente (*R*)-glicidil-*m*-nosilato o (*R*)-glicidil-
 tosilato; en donde la fuente de epoxi-metileno está preferentemente presente en
 una cantidad en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a
 aproximadamente 5 equivalentes molares, con mayor preferencia presente en una
 cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes
 10 molares, con mayor preferencia en una cantidad en el intervalo de
 aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalente molar; en presencia de
 una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, KH, y similares,
 preferentemente K_2CO_3 ; en donde la base inorgánica está presente,
 preferentemente, en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente
 15 molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; a una temperatura mayor
 que aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una
 temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a
 aproximadamente 100 °C, con mayor preferencia, a una temperatura en el intervalo
 de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, con la máxima preferencia,
 20 a una temperatura de aproximadamente 40 °C; en un solvente orgánico tal como
 DMF, THF, N-metilpirrolidinona, y similares, preferentemente DMF; para dar el
 compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII-S).

83

El compuesto de la Fórmula (XVIII-S) reacciona con un agente oxidante adecuadamente seleccionado tal como m-CPBA, ácido perbenzoico, ácido peracético, peroxifitalato de monomagnesio y similares, preferentemente m-CPBA; en donde el agente oxidante está presente en una cantidad de al menos
5 aproximadamente 1 equivalente molar, preferentemente aproximadamente 1 a 2 equivalentes molares; en un solvente orgánico tal como DCE, DCM, cloroformo, acetonitrilo, NMP, y similares, preferentemente DCM; preferentemente, a aproximadamente la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVIII-S). En donde Q es $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_3)$ el
10 compuesto de la Fórmula (XVII-S) reacciona bajo condiciones distintas con el peroxifitalato de monomagnesio en DMF.

El compuesto de la Fórmula (XVIII-S) reacciona con una base orgánica o inorgánica tal como NaOCH_3 , terc-butóxido de potasio, carbonato sódico, y similares, preferentemente NaOCH_3 ; en donde la base está preferentemente
15 presente en una cantidad igual o mayor a aproximadamente 1 equivalente molar, con mayor preferencia una cantidad en exceso; en un solvente orgánico tal como metanol, etanol, THF, acetonitrilo, y similares, preferentemente metanol; preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S).

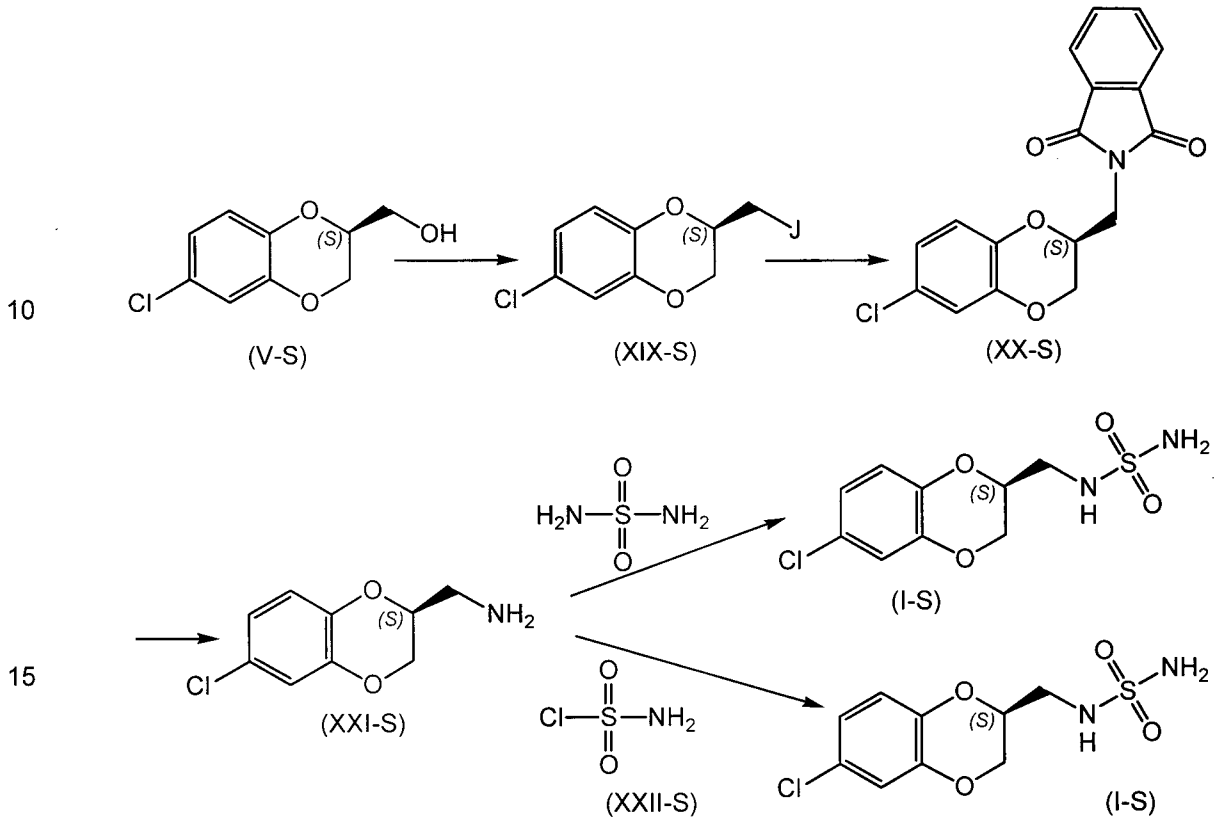
20 El compuesto de la Fórmula (V-S) puede reaccionar, además, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S) de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, como se describió en McComsey, D., et al. en la publicación de la patente de los Estados Unidos US 2006/0041008 A1, publicada el 23 de febrero,

84

2006; McComsey, D., et al. en la publicación de la patente de los Estados Unidos US 2005/0282887 A1, publicada el 22 de diciembre de 2005).

Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I-S) se puede preparar de acuerdo con el proceso esquematizado en el Esquema 6, a continuación.

5



15

Esquema 6

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (V-S), preparado como por ejemplo se esquematiza en el Esquema 1, 2, 4 ó 5 anterior, se activa, de acuerdo con un método conocido, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIX-S), en donde J es un grupo de salida adecuado, tal como tosilato, Cl, Br, I, mesilato, triflato, y similares.

85

El compuesto de la Fórmula (XIX-S) reacciona con una sal de ftalimida tal como ftalimida de potasio, ftalimida de sodio, y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO, acetonitrilo, y similares, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo de desde 50 °C a aproximadamente 200 °C, con mayor preferencia, en donde el solvente orgánico es DMF, DMSO y similares, a temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C y en donde el solvente orgánico es acetonitrilo, y similares, a aproximadamente la temperatura de reflujo, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XX-S).

El compuesto de la Fórmula (XX-S) reacciona con N_2H_4 , un compuesto conocido, en un solvente orgánico tal como etanol, metanol, y similares, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, con mayor preferencia, a aproximadamente la temperatura de reflujo, y similares, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XXI-S).

El compuesto de la Fórmula (XXI-S) reacciona con sulfamida ($\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-NH}_2$), un compuesto conocido, preferentemente en donde la sulfamida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes, en un solvente orgánico tal como THF, dioxano, y similares, preferentemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, con mayor preferencia a aproximadamente la temperatura de reflujo, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S).

Alternativamente, el compuesto de la Fórmula (XXI-S), reacciona con el compuesto de la Fórmula (XXII-S), un compuesto conocido, conocido también

como cloruro de sulfamoilo, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO, y similares, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S).

5 La presente invención se dirige, además, a formas cristalinas del compuesto de la Fórmula (I-S), en lo adelante referido como forma cristalina (I-SA) y (I-SB). Las formas cristalinas del compuesto de la Fórmula (I-S) se pueden caracterizar por sus espectros de difracción de rayos X de polvo (PXRD) correspondientes.

 En una modalidad, las formas cristalinas del compuesto de la Fórmula (I-S) se
10 pueden caracterizar por sus picos de PXRD correspondientes, en donde los picos tienen una intensidad relativa igual o mayor a aproximadamente 10 % de intensidad relativa; preferentemente, en donde los picos tienen una intensidad relativa de mayor que o igual a 25 % de intensidad relativa. En una modalidad, la forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I-S) podría caracterizarse por sus correspondientes picos
15 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 caracterizarse por sus correspondientes picos de PXRD, en donde los picos se definen por su posición ($^{\circ}2\theta$) y espaciado d (Å).

 Los espectros de XRD de polvo se midieron para las muestras
20 representativas de las formas cristalinas del compuesto de la Fórmula (I-S) con picos según se relacionan en las Tablas 2 y 3 a continuación. Los espectros PXRD se midieron usando un detector X-Celerator, explorando 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°/segundo, voltaje de instrumento de 45 kV y una configuración de corriente de 40 mA.

La forma cristalina (I-SA) se puede preparar por ejemplo, como es descrito en el Ejemplo 13 a continuación. El punto de fusión de la forma cristalina (I-SA) se midió para una muestra representativa y mostró un punto de fusión inicial de 98,6 °C y uno de 100,8 °C. La forma cristalina (I-SA) se puede caracterizar por sus picos de XRD de polvo, como se relaciona en la Tabla XRD-1 a continuación.

Tabla 2: Forma (I-SA)

Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad relativa %
4,50	19,62	42
15,57	5,69	13
17,38	5,10	45
18,63	4,76	100
19,97	4,45	14
20,96	4,24	22
21,62	4,11	20
22,01	4,04	11
23,97	3,71	13
25,08	3,55	21
26,91	3,31	13
28,35	3,15	12
30,76	2,91	12

10

La forma cristalina (I-SB) se puede preparar por re-cristalización del compuesto de la Fórmula (I-S) a partir de agua, de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo como es descrito en el Ejemplo 14 a continuación. El

punto de fusión de la forma cristalina (I-SA) se midió para una muestra representativa y mostró un punto de fusión inicial de 100,7 °C y uno de 102,8 °C. La forma cristalina (I-SB) se puede caracterizar por sus picos de XRD de polvo, como se relaciona en la Tabla 3 a continuación.

5

Tabla 3: Forma (I-SB)

Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad relativa %
4,48	19,74	100
8,91	9,92	19
13,36	6,62	7
17,84	4,97	6
18,61	4,77	4
22,33	3,98	5
26,86	3,32	28

La Figura 1 ilustra los patrones de difracción de rayos X de polvo correspondientes a las siguientes muestras: (a) el escáner más alto corresponde a una muestra representativa de la forma cristalina (I-SB); (b) los escáneres medio e inferior corresponden a dos muestras separadamente preparadas de la forma cristalina (I-SA).

10

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 composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la

15

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 ello, para las preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes 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 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 utilizando portadores acuosos junto con aditivos adecuados.

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 intramuscular. Al preparar

las composiciones en forma de dosis oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Por ello, 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 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 capa entérica y ser revestidas mediante técnicas normales. Para parenterales, el vehículo usualmente comprenderá 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 apropiados, y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente, 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 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 dependiendo del requerimiento de los pacientes, la severidad de la condición que va a ser tratada y el compuesto que se va a emplear. El uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica puede emplearse.

Preferentemente, estas composiciones tienen la forma de unidades de dosificación tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o rociadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sub-lingual 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 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, 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 utilizar 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.

- 5 El método para tratar epilepsia o trastornos relacionados descrito en la presente invención también puede realizarse utilizando 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,
- 10 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
- 15 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
- 20 administración parenteral incluyen soluciones emulsiones y suspensiones estériles.

De forma ventajosa, 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
5 administración transdérmica, la administración de dosis, por supuesto, será
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,
10 agua, y similares. Más aún, cuando se desee o sea necesario, también se pueden
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
15 oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio,
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,
20 acacia, metil-celulosa, y similares. Para administración parenteral son
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 acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales para preparar compuestos, tal portador puede tomar una amplia 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 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, 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 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 10.000 mg por adulto humano, por día, o en cualquier intervalo comprendido en

éste. 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, 500 y 1000 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 aproximadamente 500,0 mg/kg a aproximadamente 300,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo de éste. Preferentemente, el intervalo se encuentra entre 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 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo de éste. 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 utilizado, 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 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 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.

- 5 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.

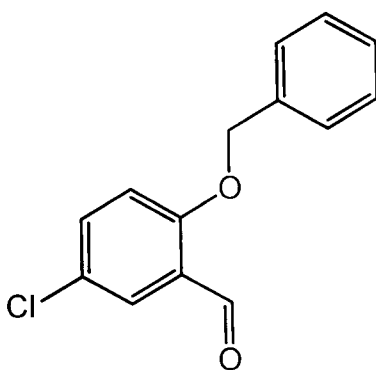
En los ejemplos que siguen, se enumeran algunos productos de síntesis por haber sido aislados como residuos. El experto en la materia comprenderá que el término “**residuo**” no limita el estado físico en el que el producto fue aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una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

15

Ejemplo 1

2-Benciloxi-5-cloro-benzaldehído

20

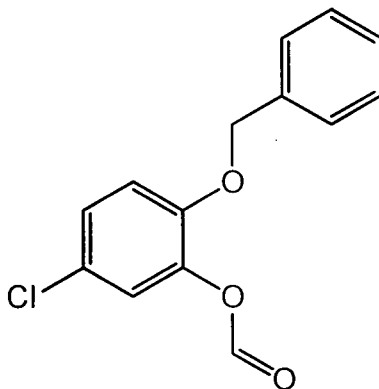


Un matraz de tres cuellos de 2 l (equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, y un termopar) se cargó con 5-clorosalicilaldehído (7,23 g, 0,147 mol), bromuro de bencilo (25,1 g, 0,147 mol), carbonato potásico (20,3 g, 0,147 mol), y *N,N*-dimetilformamida (650 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C por 18 h (durante la noche). La mezcla de reacción se vertió en agua (700 ml) y después se extrajo con éter etílico (3 x 300 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron para dar un producto crudo. El producto crudo se disolvió en 1:1 heptano-diclorometano y se cargó en un Biotage 75S (200 g gel de sílice) y se eluyó con heptano (1 l), después 1:9 (3 l), y 3:7 (2 l) acetato de etilo-heptano para dar el compuesto del título como un sólido

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 10,48 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H).

Ejemplo 2

Ácido fórmico, 2-benciloxi-5-cloro-fenil éster

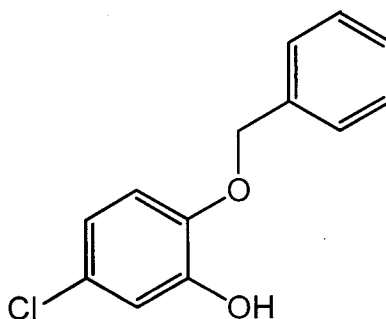


En un matraz de un cuello de 1 l (equipado con agitador magnético, y entrada de nitrógeno, se cargaron 2-benciloxi-5-cloro-benzaldehído (8, 28,1 g, 0,114 mol) y diclorometano (360 ml). A esta solución se añadió m-CPBA (~75 %, 31,4 g, 0,137 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 17 h (durante la noche) para dar una suspensión acuosa blanca. El sólido blanco se eliminó por filtración, y después el filtrado se lavó con 10 % (p/p) de bisufito de sodio (200 ml) y cada fase se probó por papel de almidón-yoduro para ver si quedaba algún oxidante. Esta prueba fue negativa y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró para dar el producto crudo, como un sólido. El producto crudo se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 8,25 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H).

Ejemplo 3

2-Benciloxi-5-cloro-fenol



Un matraz de un cuello (equipado con agitador magnético, y una entrada de nitrógeno), se cargó con ácido fórmico crudo, 2-benciloxi-5-cloro-fenil éster (9,

28 g, 0,107 mol), metóxido de sodio (25 % (p/p) en metanol, 26,5 ml, 0,123 mol), y metanol (175 ml). La mezcla de reacción se agitó por 18 h (durante la noche). La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite rojo que se particionó entre cloruro amónico saturado (200 ml) y éter etílico (200 ml). Lo acuoso se extrajo con éter etílico (100 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite. El producto se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

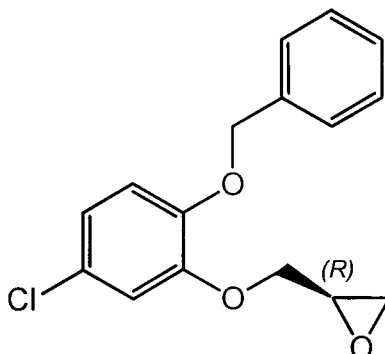
¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,41 (m, 5H), 6,95 (d, J = 1,8Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,09 (s, 2H).

10

Ejemplo 4

(R)-2-(2-benciloxi-5-cloro-fenoximetil)-oxirano

15



20

En un matraz de tres cuellos de 500 ml, (equipado con una barra agitadora magnética, termopar, y una entrada de nitrógeno) se cargaron 2-benciloxi-5-cloro-fenol (10, 11,3 g, 48,2 mmol), (R)-glicidil *m*-nitrofenilsulfonato (11,3 g, 43,8 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (200 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C por

101

12h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico 1M (ac), salmuera (3 x 100 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron *al vacío* para dar el producto crudo como un aceite. El aceite se disolvió en 1:1 heptano-diclorometano y se cargó en un cartucho Isco (120 g gel de sílice) y se eluyó para dar el compuesto del título como un aceite.

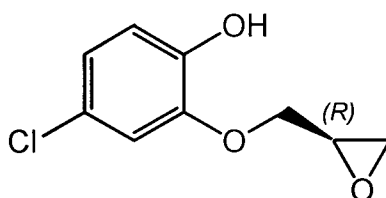
^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 7,38 (m, 5H), 6,94 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,28 (dd, $J = 11,4, 3,3\text{ Hz}$, 1H), 4,01 (dd, $J = 11,3, 5,5\text{ Hz}$, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,89 (dd, $J = 5,1, 4,9\text{ Hz}$, 1H), 2,77 (dd, $J = 5,0, 2,6\text{ Hz}$, 1H).

10

Ejemplo 5

(R)-4-cloro-2-oxiranilmetoxi-fenol

15



20

Una botella de reacción Parr se cargó con 5 % de paladio sobre carbono (seco, 1,0 g), (R)-2-(2-benciloxi-5-cloro-fenoximetil)-oxirano (11, 11,7 g, 40,2 mmol), y acetato de etilo (250 ml). La mezcla de reacción se agitó en un agitador Parr a temperatura ambiente bajo 34-48 kPa (5-7 psi) de gas de hidrógeno por 2,5 h. El catalizador se eliminó por filtración y el acetato de etilo se eliminó *al vacío* para dar

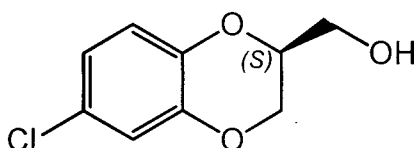
el compuesto del título como un aceite que solidificó al detenerse la reacción. El producto se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 6,87 (m, 3H), 6,09 (bs, 1H), 4,25 (dd, $J = 11,4$, 2,6 Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 11,3$, 5,7 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,96 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 5,2$, 2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 6

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

10



Un matraz de un cuello (equipado con agitador magnético, y un entrada de nitrógeno), se cargó con (*R*)-4-cloro-2-oxiranilmetoxi-fenol (12, 8,1 g, 40,4 mmol), metóxido de sodio (25 % (p/p) en metanol, 10,5 ml, 48,4 mmol), y metanol (90 ml). La reacción se agitó por 18 h (durante la noche). La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite rojo que se particionó entre agua (250 ml) y éter etílico (200 ml). La capa acuosa se extrajo con éter etílico (2 x 100 ml), y los orgánicos combinados se lavaron con hidróxido sódico acuoso 1M (150 ml), salmuera (2 x 100 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron para dar producto crudo. El producto crudo se disolvió en diclorometano y se cargó en un Biotage 40M (90 g gel de sílice) y se eluyó con diclorometano (250 ml) y 1:19 acetato de etilo-diclorometano (1 l) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (19415-132A).

Punto de fusión: 73 – 75 °C.

Rotación óptica: $[\alpha]_D = -58,0^\circ$ (c 1,99, MeOH, 23 °C)

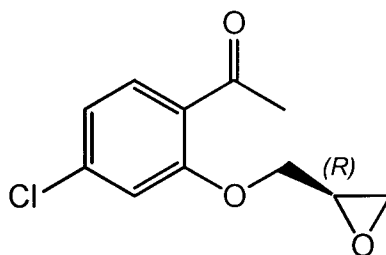
^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 6,82 (m, 3H), 4,30 (dd, $J = 11,1, 2,2$ Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 11,2, 7,4$ Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 1,95 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H).

5

Ejemplo 7

(R)-1-(4-cloro-2-oxiranilmetoxi-fenil)-etanona

10



En un matraz de cuatro cuellos de 22 l, (equipado con un agitador magnético, termopar, tapón de teflón, y una entrada de argón) se cargaron 4-cloro-2-hidroxi-acetofenona (13, 687,2 g, 4,03 mol) y *N,N*-dimetilformamida (14,0 l). A esta solución se añadió carbonato potásico (613 g, 4,43 mol) y (*R*)-glicidil *m*-nitrofenilsulfonato (1,045 kg, 4,03 mol). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C por 20 h (durante la noche) y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en dos porciones. Cada porción se vertió en agua (9 l) se extrajo con metil *terc*-butil éter (3 x 2 L) y éter etílico (2l). Las dos fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 4 l), se secaron (MgSO_4), y se concentraron *al vacío* para dar el producto crudo, el cual se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 11,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 10,8, 6,1$ Hz, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,96 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 5,1, 2,7$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

5 Una porción pequeña del producto preparado como se describió anteriormente se cromatografió (Isco silica – 40 g) para dar un polvo blanco:

MP: 79–80 °C.

Rotación óptica: $[\alpha]_D = -19,4^\circ$ (c 2,02, MeOH, 23 °C).

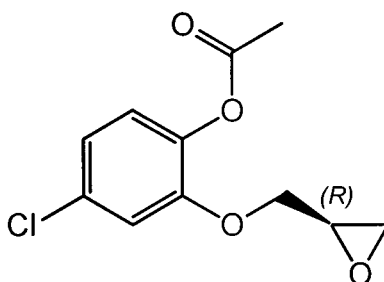
MS de Alta Resolución: (como $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Cl}$, $\text{M}^{+\text{H}}$): Calculado: 227,48;

10 Medido: 227,05

Ejemplo 8

Ácido(*R*)-acético, 4-cloro-2-oxiranilmetoxi-fenil éster

15



20

En un matraz de cuatro cuellos de 22 l (equipado con agitador mecánico, dos tapones, y un condensador con una entrada de argón), se cargaron (*R*)-1-(4-cloro-2-oxiranilmetoxi-fenilo)-etanona (14, 815 g, 3,60 mol) y diclorometano (8,8 l). A esta solución se añadió m-CPBA (~75 % oxidante Lancaster, 993 g,

4,31 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo suave por 22 h durante 3 días (el calor se aplicó solamente con supervisión). Después, se añadió m-CPBA (100 g, ~0,36 mol) adicional y se continuó a reflujo por 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar después durante la noche para dar una suspensión
 5 acuosa blanca con el enfriamiento. El sólido blanco se eliminó por filtración y el filtrado se dividió en cuatro porciones. Cada porción se lavó con 10 % (p/p) de bisulfito de sodio (1l) y las dos fases se probaron por papel de almidón-yoduro para ver si quedaba algún oxidante. Esta prueba fue negativa y la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 250 ml) y las fases orgánicas
 10 combinadas (cuatro porciones) se lavaron con bicarbonato sódico saturado (3 x 500 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron para dar un producto crudo, el cual se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 6,96 (m, 3H), 4,25 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 5,6 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,88 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).
 15

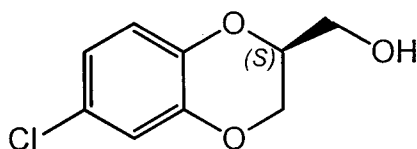
Una porción pequeña del producto crudo preparado como se describió anteriormente se cromatografió (Isco silica – 12 g) para dar un aceite claro:

Rotación óptica: [α]_D = –8,29° (c 2,05, MeOH, 23 °C).

MS de Alta Resolución: (como C₁₁H₁₁O₃Cl, M⁺): Calculado: 242,03;
 20 Medido: 242,03

Ejemplo 9

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



Un matraz de cuatro cuellos de 2 l (equipado con agitador mecánico, dos
 5 tapones, y una entrada de nitrógeno), se cargó con ácido (*R*)-acético, 4-cloro-2-oxiranilmetoxi-fenil éster (15, 1,019 kg impuro, asumido 874 g, 3,60 mol), metóxido de sodio (25 % (p/p) en metanol, 972 ml, 4,50 mol), y metanol (6,0 l). La mezcla de reacción se agitó por 20 h (durante la noche) y después se trató con hidróxido
 10 sódico acuoso 3 M (500 ml) y se agitó por 6 días adicionales. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite rojo que se diluyó con agua a un volumen de 4,0 l. Este material se dividió en dos porciones y cada fase acuosa se extrajo con metil *terc*-butil éter (2 x 1,0 l) y éter etílico (1 l). Las fases orgánicas se lavaron con 10 % bisulfito sódico acuoso (500 ml), bicarbonato sódico saturado (500 ml), salmuera (2 x 500 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron para dar producto
 15 crudo. El producto crudo se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 6,89 (m, 1H), 6,2 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 11,3, 2,2 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 12,0, 4,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 12,1, 5,4 Hz, 1H).

Una porción pequeña del producto crudo preparado como se describió
 20 anteriormente se cromatografió (Isco silica – 12 g) para dar un sólido blanco:

Punto de fusión: 79–81 °C.

Rotación óptica: [α]_D = –58,2° (c 2,05, MeOH, 23 °C);

HPLC quiral: Chiralpak AS-H, Hexano/IPA (97:3), R_t = 16,095 min, >99 %ee.

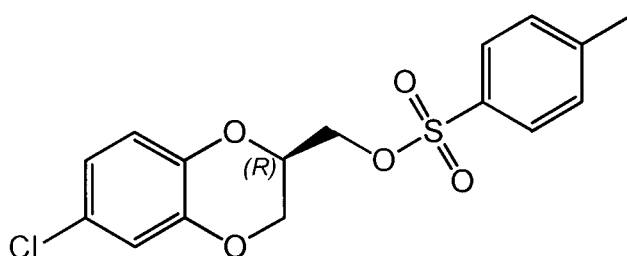
107

MS de Alta Resolución: (como $C_9H_9O_3Cl$, M^+): Calculado: 200,02: Medido: 200,02

Ejemplo 10

5 Ácido (*R*)-toluen-4-sulfónico, 6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il-
metil éster

10



A un matraz de cuatro cuellos de 12 l (equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, y dos tapones) se cargaron (*S*)-(6-cloro-2,3-dihidro-
 15 benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol (2, 300 g, 1,50 mol) y 4,5 l de tetrahidrofurano/diclorometano (9:1). Esta solución se trató con *N*-metilmorfolina (362 ml, 3,29 mol), *N,N*-dimetilaminopiridina (36,4 g, 0,298 mol), y *p*-toluenosulfonil cloruro (341 g, 1,79 mol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a
 temperatura ambiente por 10 días (la reacción se completó después de ~4 días). La
 20 mezcla de reacción se filtró para eliminar hidrocloruro de amina y se dividió en dos porciones. Cada porción se agitó con 20 % bicarbonato potásico acuoso (3 l) por 2,5 h. Después, cada porción se extrajo con *i*-propil acetato (2 x 1,5 l) y los orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico 2 M (2 x 1 l), bicarbonato sódico

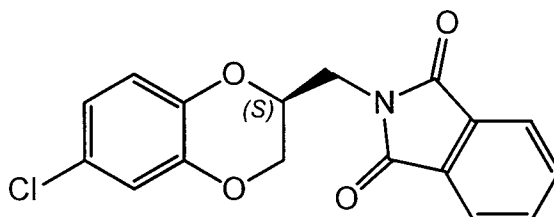
saturado (2 x 1 l), salmuera (500 ml), y se secaron (MgSO₄). La mezcla resultante se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se disolvió en diclorometano/heptano (1:3) y se cargó en un Biotage 150l (5 kg gel de sílice) y se eluyó (207 kPa (30 psi)) con heptano (8 l), 1:9 acetato de etilo-heptano (24 l), 15:85 acetato de etilo-heptano (48 l), y 1:2 acetato de etilo-heptano (18 l) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 11,3, 6,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,5, 6,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 1H).

Rotación óptica: [α]_D = -34,73° (c 2,02, MeOH, 23 °C).

Ejemplo 11

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



Un matraz de cuatro cuellos de 12 l (equipado con agitador mecánico, condensador de aire superior con una entrada de nitrógeno, y dos tapones) se cargó con ácido (*R*)-tolueno-4-sulfónico, 6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster (3, 443 g, 1,25 mol), ftalimida de potasio (301 g, 1,62 mol), y *N,N*-

dimetilformamida (5 l). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C por 2 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente durante 16 h (durante la noche). La mezcla de reacción se diluyó en agua (6 l) y se agitó por 2,5 h. El sólido blanco resultante se recogió por filtración al vacío y se secó en un horno al vacío a 55 °C para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 7,84 (m, 4H), 6,98 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,49 (qd, J = 6,1, 2,2, 1H), 4,36 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 11,9, 2,5 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H).

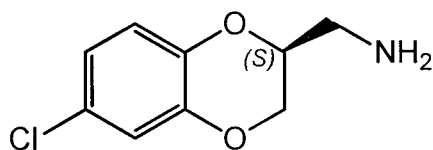
Punto de fusión: 126–127 °C.

10

Ejemplo 12

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

15



20

Un matraz de cuatro cuellos de 12 l (equipado con agitador mecánico, condensador de agua superior con una entrada de nitrógeno, y dos tapones) se cargó con (S)-2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (4, 370 g, 1,12 mol), hidrazina (65,2 ml, 2,08 mol), y etanol (4 l). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1,5 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M (2 l) y se filtró. El filtrado se concentró para eliminar etanol y después se basificó con

hidróxido sódico 3 M (1 l) y se extrajo con éter etílico (2 l, después 2 x 1 l). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 600 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco, el cual se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 6,95 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,37 (dd, $J = 11,5, 2,6$, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,98 (dd, $J = 10,9, 7,7$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 12,7, 5,4$, 1H), 2,77 (dd, $J = 12,7, 6,1$, 1H).

Punto de fusión: 70–71 °C.

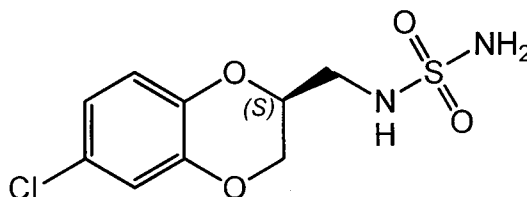
Rotación óptica: $[\alpha]_D = -81,0^\circ$ (c 2,00, MeOH, 23 °C).

10

Ejemplo 13

(S)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida

15



20

Un matraz de cuatro cuellos de 12 l (equipado con agitador mecánico, condensador de agua superior con una entrada de nitrógeno, y dos tapones) se cargó con (S)-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (5, 214 g, 1,07 mol), sulfamida (412 g, 4,29 mol), y acetato de *iso*-propilo (4 l). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por un total de 15 h durante 3 días y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió

111

en un baño de hielo y los residuos se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de *iso*-propilo. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico 1 M (3 l), se secó (MgSO_4), y se concentró para dar el producto crudo. La porción completa del producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se absorbió sobre gel de sílice (600 g) y se cargó en un módulo de inducción de muestras Biotage, y después se eluyó en un Biotage 150M (2,5 g gel de sílice) por medio del uso de heptano (2 l), 1:9 acetato de etilo-heptano (4 l), 3:7 acetato de etilo-heptano (12 l), y 1:1 acetato de etilo-heptano (16 l) para dar el producto junto con las fracciones mezcladas. Las fracciones mezcladas se cromatografiaron otra vez en un Biotage 75L (800 g sílica) por medio del uso de heptano (1 l), 1:9 acetato de etilo-heptano (2 l), 3:7 acetato de etilo-heptano (6 l), y 1:1 acetato de etilo-heptano (8 l) para dar un producto adicional. Los dos lotes de producto se combinaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco.

El compuesto del título preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en este Ejemplo dio la forma (I-SA).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6,98 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,89 (m, 3H), 6,67 (bs, 2H), 4,36 (dd, $J = 11,7, 1,6$, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,00 (dd, $J = 11,5, 6,8$ Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,11 (m, 1H).

Punto de fusión: 99–100 °C.

Rotación óptica: $[\alpha]_D = -57,6^\circ$ (c 2,14, MeOH, 23 °C).

HPLC quiral: Chiralpak AD-H, Hex(0,1 % TEA)/IPA (80:20), $R_t = 11,407$ min, >99 %ee.

Análisis elemental para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$:

112

Calculado: %C 38,78, %H 3,98, %Cl 12,72, %N 10,05, %S 11,51.

Medido: %C 38,81, %H 3,74, %Cl 12,83, %N 9,93, %S 11,53.

Ejemplo 14

5 Recristalización del agua de (S)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida

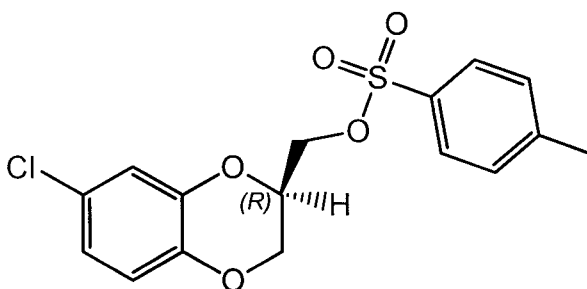
Se añadió agua destilada (5 ml) a (S)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (0,050 g) en un tubo de ensayo y la mezcla resultante se calentó. Se observó que el sólido blanco se disuelve en el agua antes
10 de que el agua ebuliera. Cuando el agua se enfrió, el material goteó por fuera como una suspensión y formó cristales blancos similares a agujas durante dos horas. Los cristales se filtraron, se enjuagaron con agua, se secaron con aire, y se recogieron para dar la forma cristalina (I-SB) como se definió en la presente.

15

Ejemplo 15

Ácido (R)-tolueno-4-sulfónico, (7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il-metil éster

20



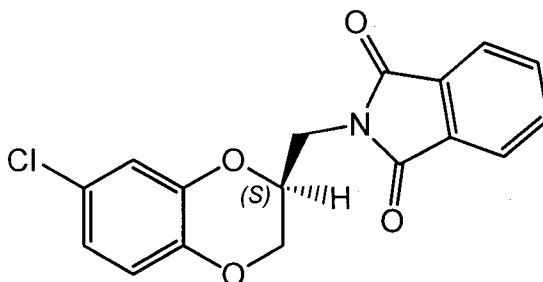
El (S)-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metanol $\{[\alpha]_D = -35,6^\circ$
 (c=1,45, EtOH), 7,12 g, 35,4 mmol}, preparado de acuerdo con el método
 descrito en A. M. Birch et al. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 42, 3342-
 3355, se disolvió en piridina (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla
 5 resultante se añadió cloruro de p-toluenosulfonil (6,68 g, 35,5 mmol) y la mezcla
 de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20h. La mezcla de reacción
 después se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 1N (750 ml). La mezcla
 de reacción se extrajo con éter dietílico (3x, 200 ml). El éter dietílico combinado
 se lavó con HCl 1N (2x, 250 ml), agua, salmuera (2x) y se secó (MgSO₄) y
 10 evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,76
 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,21 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 6,2, 11,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 16

15 (S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona

20



El ácido (R)-tolueno-4-sulfónico, (7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-
 metil éster (10,65 g), preparado como en el Ejemplo 15 anterior) se combinó con

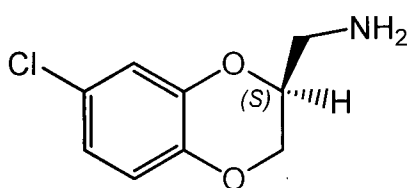
114

ftalimida de potasio (8,90 g, 48 mmol) en DMF (100 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo por 1 h, y después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada con agitación vigorosa (750 ml) y se agitó 30 min. El sólido blanco resultante se filtró y se lavó varias veces con agua, después se secó al vacío (16h) para dar el compuesto del título como un sólido pulverulento blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,89 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 4,29 (dd, $J = 2,3, 11,6$ Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,89 (dd, $J = 5,4, 14,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 17

(S)-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina



15

El (S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (8,1 g, 24,6 mmol; preparado como en el Ejemplo 16 anterior) se combinó con hidrazina (1,57 g, 49 mmol) en EtOH (120 ml) y se calentó a reflujo por 2 h, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió después HCl 1N a pH 2.0 y la mezcla resultante se agitó por 45 min. El sólido blanco resultante se filtró y se lavó varias veces con EtOH fresco y el sólido se desechó. El filtrado se evaporó al vacío para dar un sólido, el cual se particionó entre éter dietílico y NaOH acuoso diluido. La solución de éter dietílico

JIS

se lavó una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite viscoso claro.

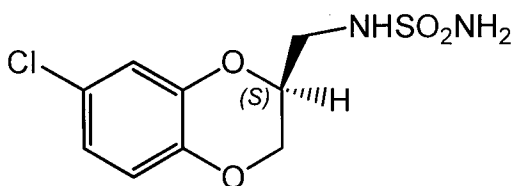
MS 200 (MH^+)

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,90 (dd, $J = 1,54, 1,1$ Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,26 (dd, $J = 11,2, 2,2$ Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,98 (dd, $J = 11,3, 7,5$ Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 1,25 (bd s, NH_2)

Rotación óptica $[\alpha]_D = -54,2^\circ$ ($c = 1,55$, CHCl_3)

Ejemplo 18

10 (S)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto de la Fórmula (I-S))



15 (S)-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (4,7 g, 23,5 mmol) y sulfamida (4,51 g, 47 mmol) se refluyeron en dioxano (125 ml) por 3 h, y después se enfriaron hasta temperatura ambiente, se filtraron y evaporaron al vacío para dar un sólido. El sólido (producto crudo) se purificó por cromatografía rápida en columna (DCM:MeOH 20:1) para dar un sólido blanco, el cual se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

mp 118-119 °C

MS 277 (M-1)

Rotación óptica $[\alpha]_D = -40,0^\circ$ (c = 1,20, MeOH)

^1H NMR (DMSOd6) δ 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H, NH₂), 4,35 (m, 2H), 4,01 (m, 1 H), 3,15 (m, 2 H)

- 5
- Análisis químico:

Calculado: C, 38,78; H, 3,98; N, 10,05; S, 11,51

Medido: C, 38,83; H, 3,88; N, 10,08; S, 11,31

Ejemplo 19

10

Formulación líquida

El compuesto de la Fórmula (I-S), preparado, por ejemplo, como se describió anteriormente, se formuló de acuerdo con métodos conocidos en formulaciones líquidas de 25 mg y 100 mg, respectivamente, con componentes como se relaciona en la Tabla 4 a continuación.

15

Tabla 4: 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 20. Ejemplo predictivo

517

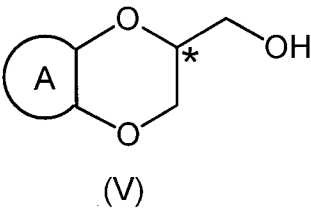
Como una modalidad específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 9 se formularon con suficiente lactosa dividida finamente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para completar el tamaño de una cápsula dura de gel de tamaño O.

- 5 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 modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES:

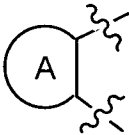
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (V)

5



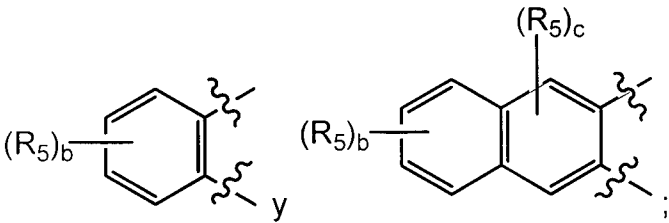
caracterizado porque

10



se selecciona del grupo que consiste de

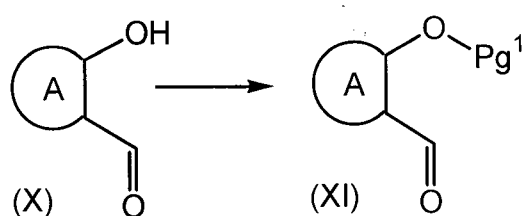
15



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

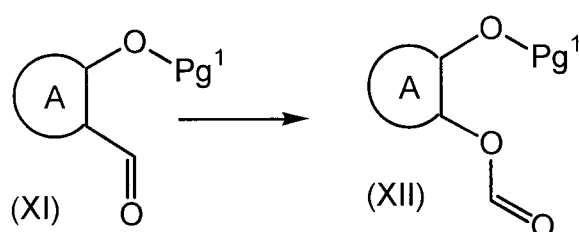
20

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste de
halógeno, alquilo inferior y nitro;
que comprende



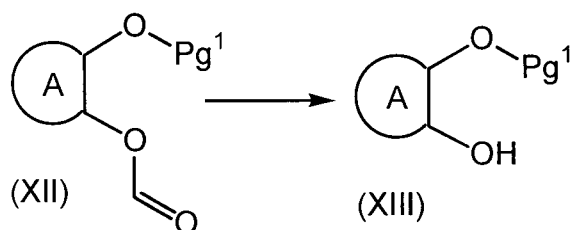
- 5 proteger un compuesto de la Fórmula (X); producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI), caracterizado porque Pg^1 es un grupo protector del alcohol;

10



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII);

15

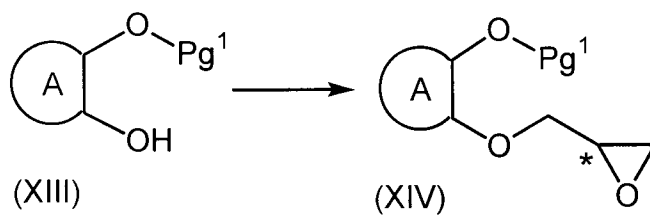


20

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico, en una mezcla de solventes orgánicos o en

una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII);

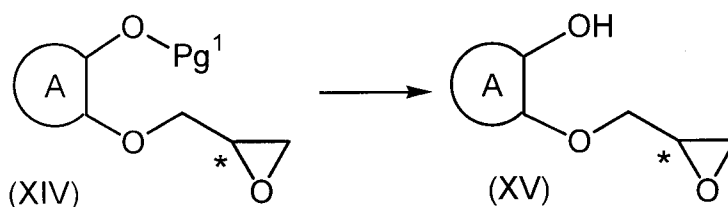
5



10

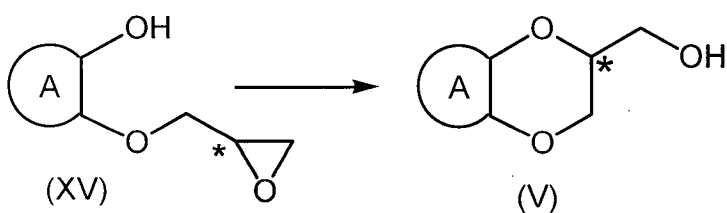
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIII) con una fuente de epoximetileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV);

15



desproteger el compuesto de la Fórmula (XIV); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XV);

20

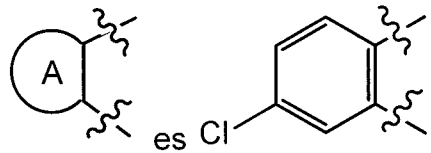


reaccionar el compuesto de la Fórmula (XV) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V).

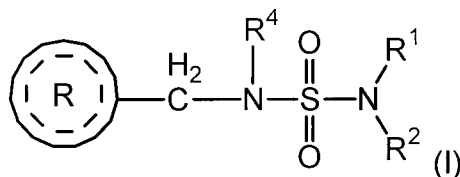
- 5 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque Pg^1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo, alilo, 2-(trimetilsilil)etoximetil, t-butil-difenilsilil, 4-nitro-bencilo, 4-metoxibencilo, metoximetil y etoxietil.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado además
10 porque Pg^1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo y alilo.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque el agente oxidante es m-CPBA.
- 15 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica que reacciona con el compuesto de la Fórmula (XII) es $NaOCH_3$.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además
20 porque la fuente de epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de glicidil-*m*-nosilato y glicidil-tosilato.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fuente de epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de (*R*)-glicidil-*m*-nosilato y (*R*)-glicidil tosilato.
- 5 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (XIV) se desprotege al reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIV) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica que reacciona con el compuesto de la
- 10 Fórmula (V) es NaOCH₃.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque

15



20



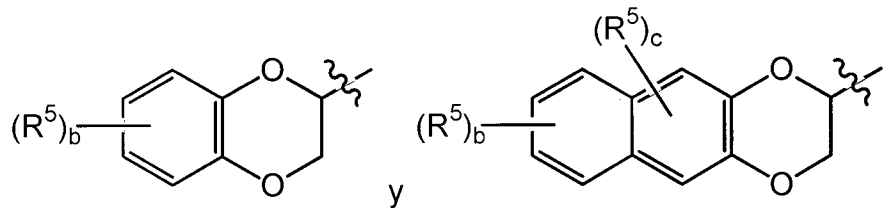
caracterizado porque

123



se selecciona del grupo que consiste de

5



10

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;

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

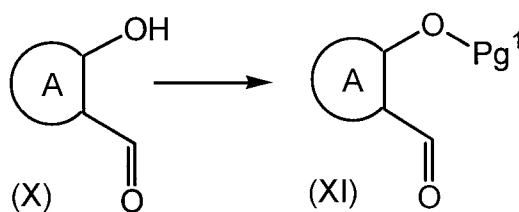
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que

15 consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

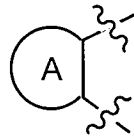
o sales farmacéuticamente aceptables de éstos;

que comprende

20

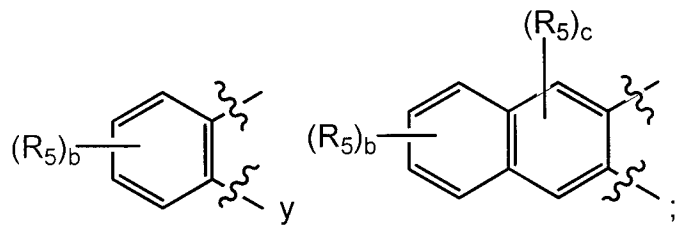


proteger un compuesto de la Fórmula (X), caracterizado porque



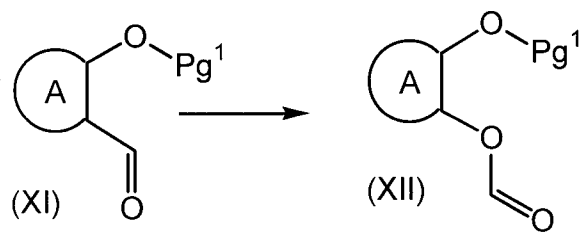
se selecciona del grupo que consiste de

5



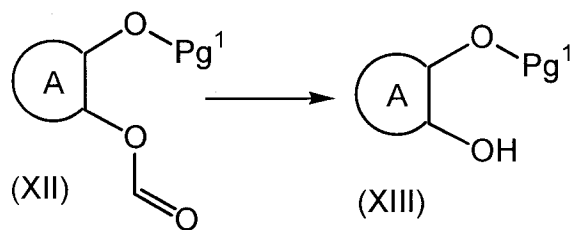
10 producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI), caracterizado porque Pg^1 es un grupo protector del alcohol;

15



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII);

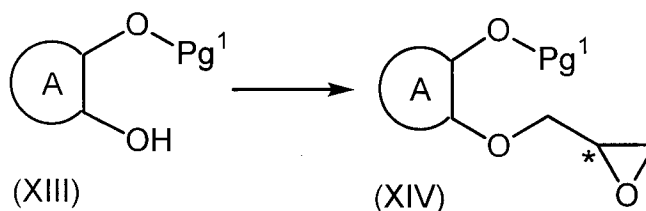
20



125

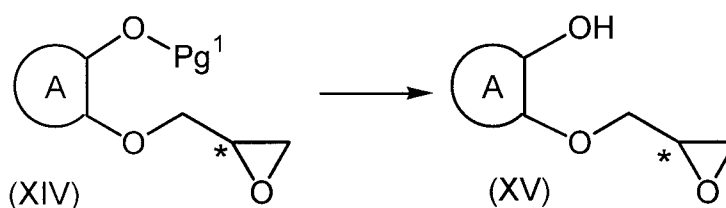
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico, en una mezcla de solventes orgánicos o en una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII);

5



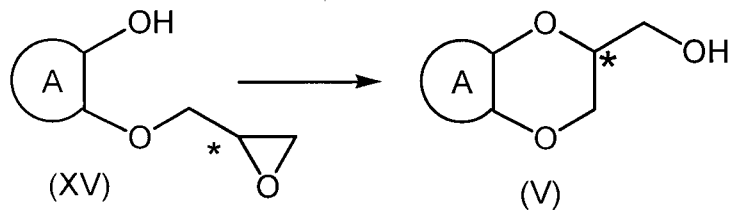
10 reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIII) con una fuente de epoximetileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV);

15

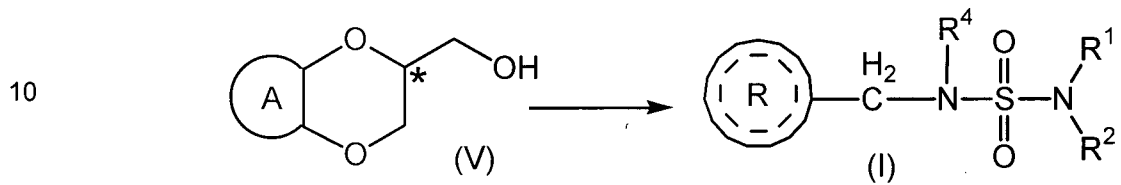


desproteger el compuesto de la Fórmula (XIV); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XV);

20



- 5 reaccionar el compuesto de la Fórmula (XV) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V).



- reaccionar el compuesto de la Fórmula (V); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I).

15

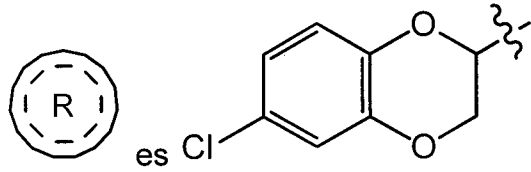
12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado además porque PG^1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo, alilo, 2-(trimetilsilil)etoximetil, t-butil-difenilsilil, 4-nitro-bencilo, 4-metoxibencilo, metoximetil y etoxietil.

- 20 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado además porque Pg^1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo y alilo.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado además porque el agente oxidante es m-CPBA.
15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica que reacciona con el compuesto de la Fórmula (XII) es NaOCH₃.
16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado además porque la fuente de epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de glicidil-*m*-nosilato y glicidil-tosilato.
17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado además porque la fuente de epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de (*R*)-glicidil-*m*-nosilato y (*R*)-glicidil tosilato.
18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (XIV) se desprotege al reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIV) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno.
19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica que reacciona con el compuesto de la Fórmula (V) es NaOCH₃.

20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque

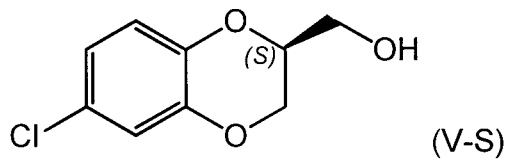
5



R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.

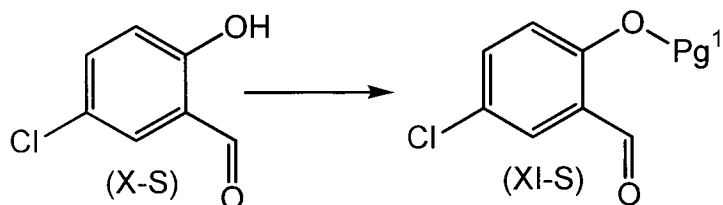
21. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (V-S)

10



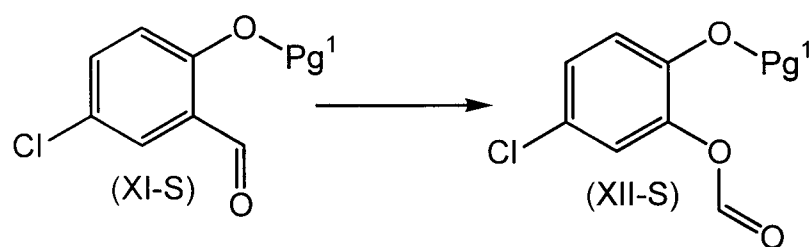
que comprende

15



20

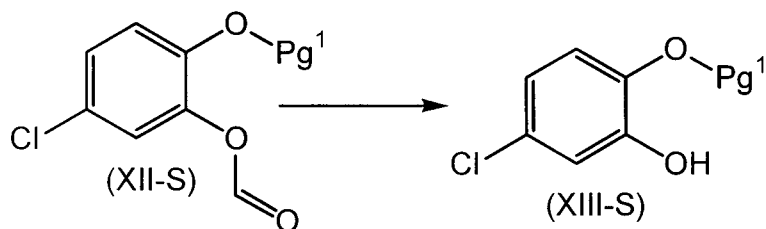
proteger un compuesto de la Fórmula (X-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI-S), caracterizado porque Pg^1 es un grupo protector del alcohol;



5

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI-S) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S);

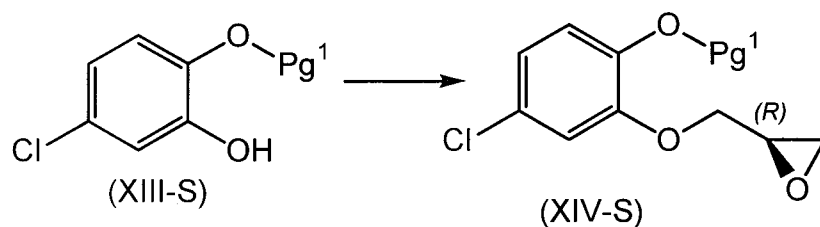
10



15

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico, en una mezcla de solventes orgánicos o en una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII-S);

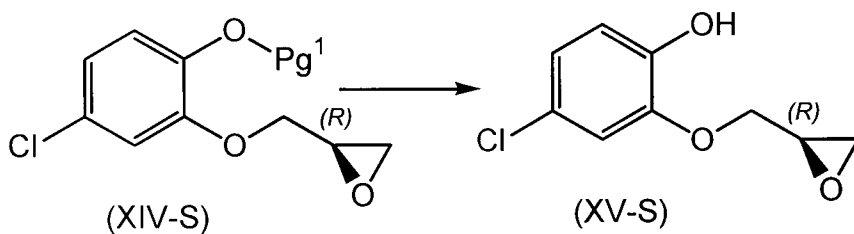
20



130

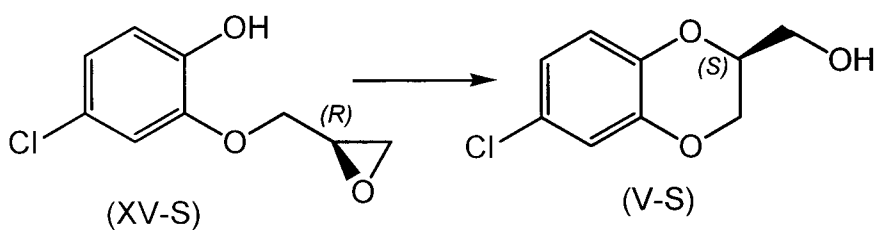
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIII-S) con una fuente de (*R*)-epoximetileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV-S);

5



10 desproteger el compuesto de la Fórmula (XIV-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XV-S);

15



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XV-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S).

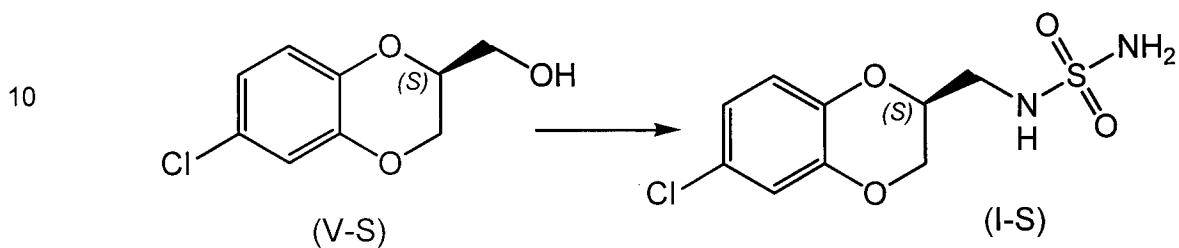
20

131

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado además porque Pg^1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo, alilo, 2-(trimetilsilil)etoximetil, t-butil-difenilsilil, 4-nitro-bencilo, 4-metoxibencilo, metoximetil y etoxietil.
- 5 23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado además porque Pg^1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo y alilo.
24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado además porque el agente oxidante es m-CPBA.
- 10 25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica que reacciona con el compuesto de la Fórmula (XII-S) es NaOCH_3 .
- 15 26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado además porque la fuente de (*R*)-epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de (*R*)-glicidil-*m*-nosilato y (*R*)-glicidil tosilato.
- 20 27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula (XIV-S) se desprotege al reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIV) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno.

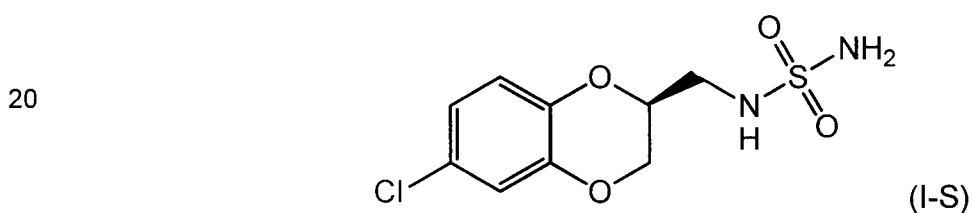
28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica que reacciona con el compuesto de la Fórmula (V-S) es NaOCH₃.

- 5 29. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I-S) caracterizado porque comprende el proceso de conformidad de la reivindicación 21; y porque comprende, además,

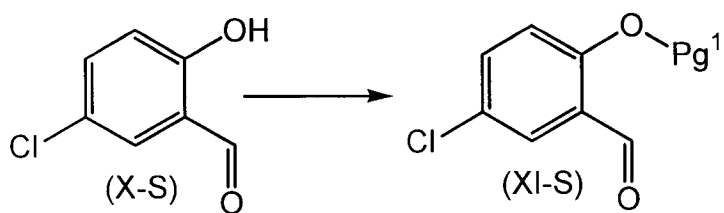


- 15 reaccionar el compuesto de la Fórmula (V-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S)

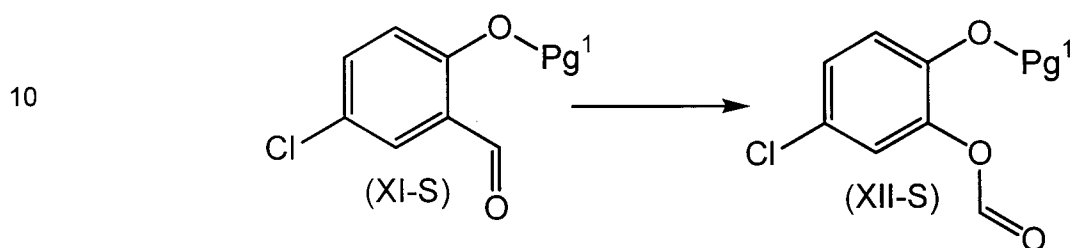
30. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I-S)



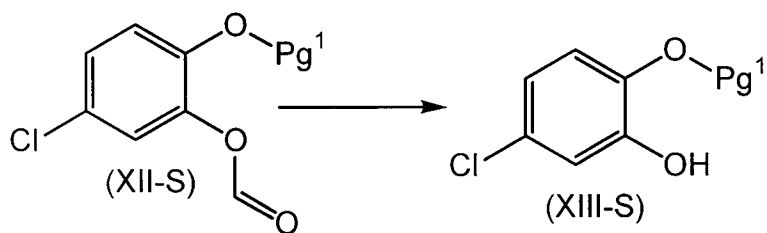
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, el proceso comprende



- 5 proteger un compuesto de la Fórmula (X-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI-S), caracterizado porque Pg¹ es un grupo protector del alcohol;



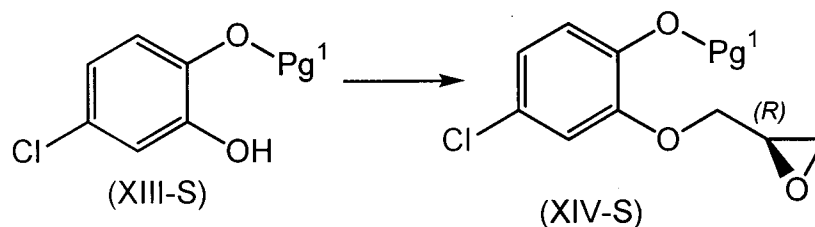
- 10 reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI-S) con un agente oxidante; en un
15 solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S);



- 20 reaccionar el compuesto de la Fórmula (XII-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico, en una mezcla de solventes orgánicos o en una

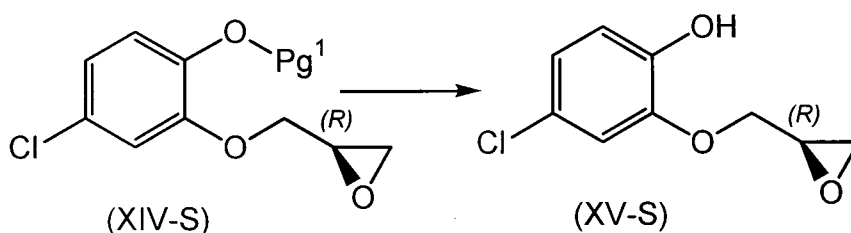
mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIII-S);

5



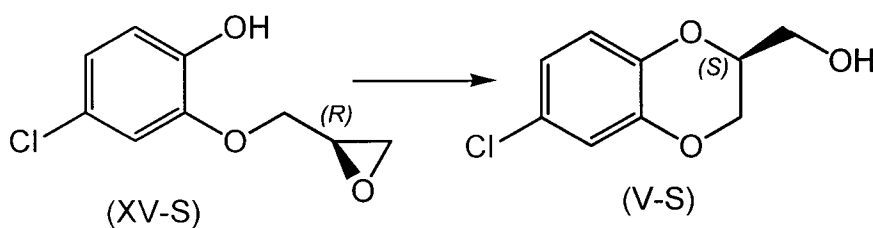
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIII-S) con una fuente de (*R*)-epoximetileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que
 10 aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XIV-S);

15



desproteger el compuesto de la Fórmula (XIV-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XV-S);

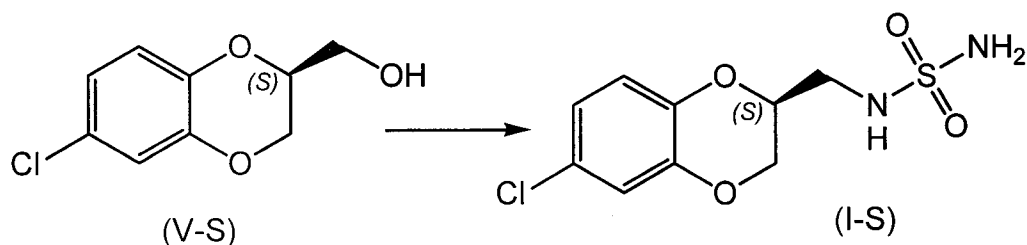
20



135

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XV-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S);

5



10

reaccionar el compuesto de la Fórmula (V-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S)

31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado además porque Pg^1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo, alilo, 2-(trimetilsilil)etoximetil, t-butil-difenilsilil, 4-nitro-bencilo, 4-metoxibencilo, metoximetil y etoxietil.

32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizado además porque Pg^1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo y alilo.

20 33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado además porque el agente oxidante es m-CPBA.

34. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica que reacciona con el compuesto de la Fórmula (XII-S) es NaOCH_3 .
- 5 35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado además porque la fuente de (*R*)-epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de (*R*)-glicidil-*m*-nosilato y (*R*)-glicidil tosilato.
36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado además porque
10 el compuesto de la Fórmula (XIV-S) se desprotege al reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIV) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno.
37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica que reacciona con el compuesto de la
15 Fórmula (V-S) es NaOCH_3 .
38. Un producto caracterizado porque se prepara de acuerdo con el proceso de la reivindicación 11.
- 20 39. Un producto caracterizado porque se prepara de acuerdo con el proceso de la reivindicación 30.

40. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto de la reivindicación 39.

41. Una composición farmacéutica caracterizada porque se elabora al mezclar el producto de la reivindicación 39 y un portador farmacéuticamente aceptable.

42. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar el producto de la reivindicación 39 y un portador farmacéuticamente aceptable.

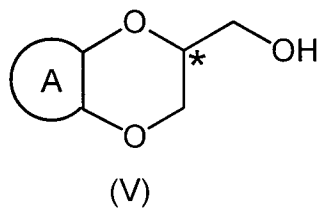
10

43. 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 39.

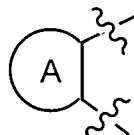
44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, caracterizado además porque el trastorno es epilepsia.

45. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (V)

20



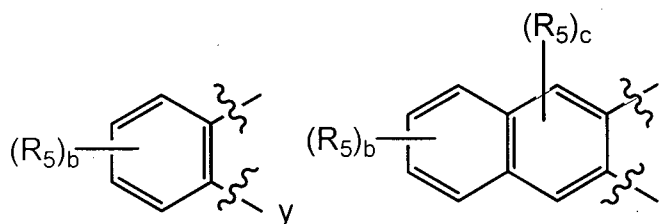
en donde



5

se selecciona del grupo que consiste de

10



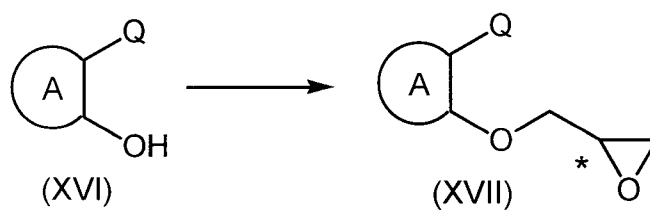
b es un entero de 0 a 4; y en donde c es un entero de 0 a 2;

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

halógeno, alquilo inferior y nitro;

15

que comprende

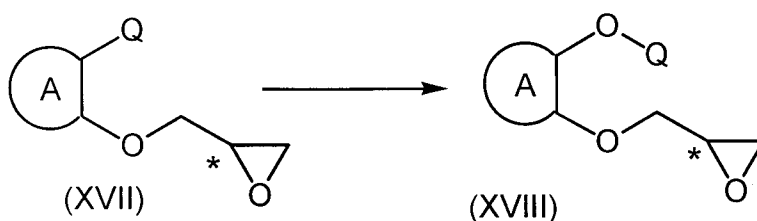


20

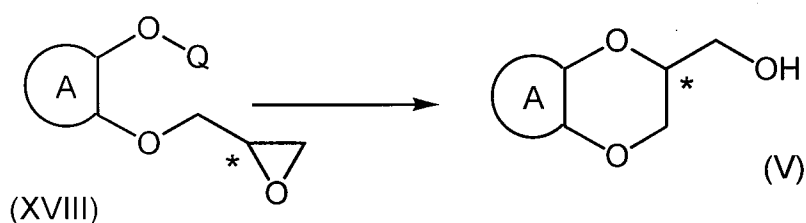
reaccionar un compuesto de la Fórmula (XVI), caracterizado porque Q se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-(C_{1-4}\text{alquilo})$; con una fuente de

epoxi-metileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII);

5



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVII) con un agente oxidante; en un
10 solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVIII);



15

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVIII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V).

20 46. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado además porque Q es $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$.

47. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado además porque la fuente de epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de glicidil-*m*-nosilato y glicidil-tosilato.

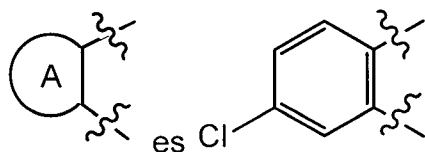
5 48. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 47, caracterizado además porque la fuente de epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de (*R*)-glicidil-*m*-nosilato y (*R*)-glicidil tosilato.

49. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado además
10 porque el agente oxidante es *m*-CPBA.

50. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado además porque el ácido orgánico o inorgánico que reacciona con el compuesto de la Fórmula (XVIII) es NaOCH₃.

15

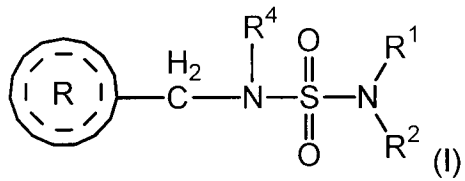
51. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado además porque



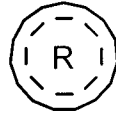
20

52. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I)

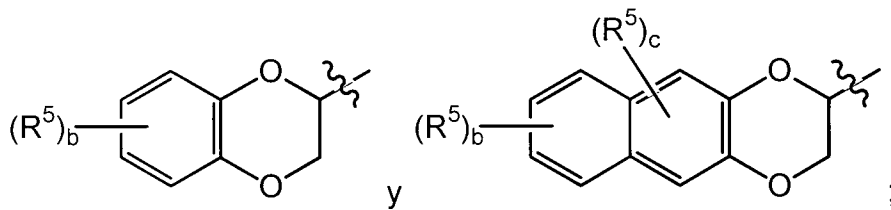
J41



5 caracterizado porque



10 se selecciona del grupo que consiste de



15

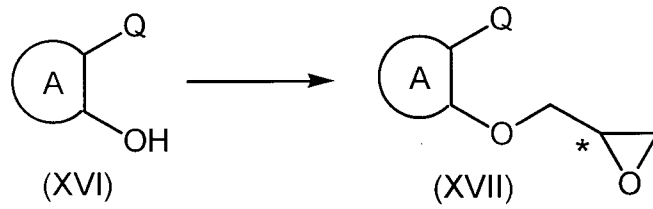
b es un entero de 0 a 4; y caracterizado porque c es un entero de 0 a 2;

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

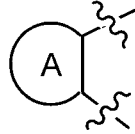
R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

20 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

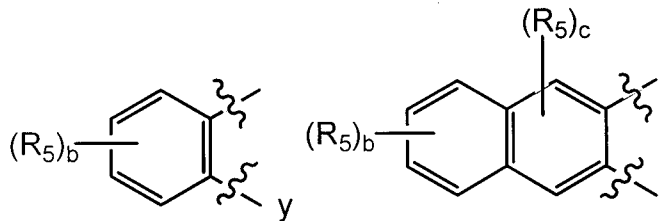
o sales farmacéuticamente aceptables de éstos; que comprende



5 reaccionar un compuesto de la Fórmula (XVI), caracterizado porque

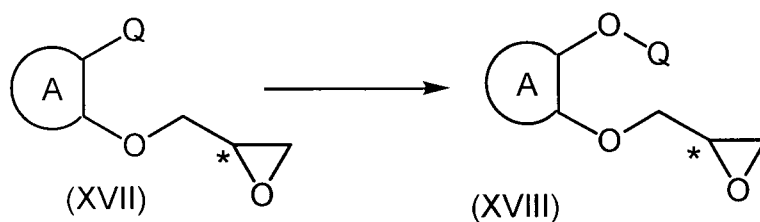


10 se selecciona del grupo que consiste de

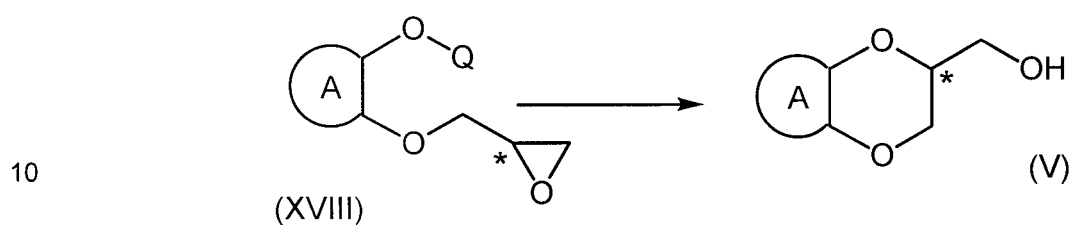


15

y caracterizado porque Q se selecciona del grupo que consiste de -C(O)-(C₁₋₄alquilo); con una fuente de epoxi-metileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII);



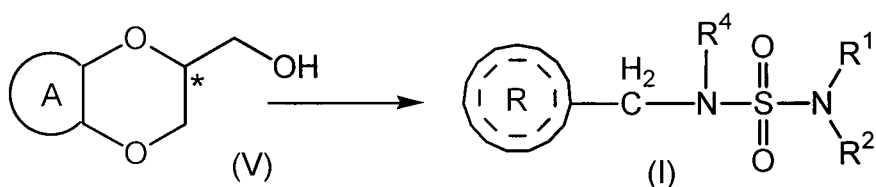
- 5 reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVII) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVIII);



10

- reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVIII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V);

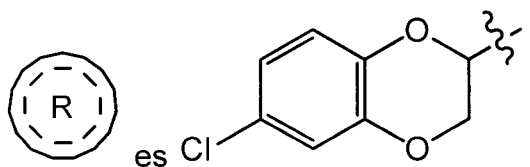
15



- 20 reaccionar el compuesto de la Fórmula (V); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I).

53. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 52, caracterizado además porque Q es $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$.
54. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 52, caracterizado además porque la fuente de epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de glicidil-*m*-nosilato y glicidil-tosilato.
55. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado además porque la fuente de epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de (*R*)-glicidil-*m*-nosilato y (*R*)-glicidil tosilato.
56. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 52, caracterizado además porque el agente oxidante es *m*-CPBA.
57. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 52, caracterizado además porque el ácido orgánico o inorgánico que reacciona con el compuesto de la Fórmula (XVIII) es NaOCH_3 .
58. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 52, caracterizado además porque

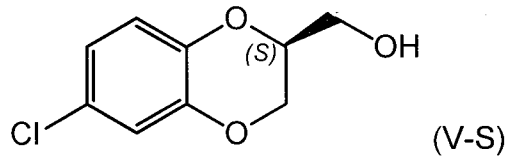
20



R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.

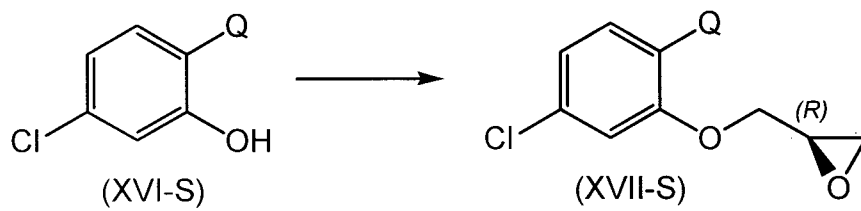
59. Un proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula (V-S)

5



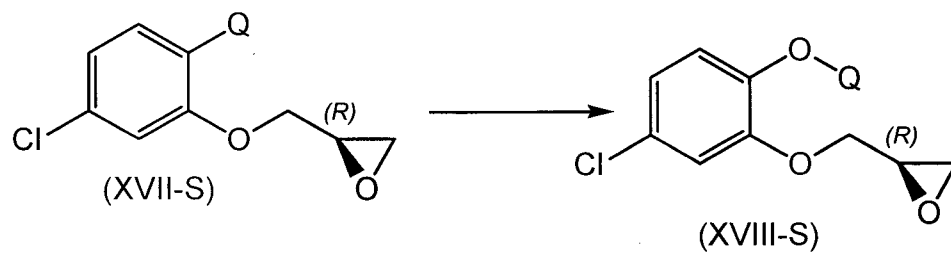
que comprende

10

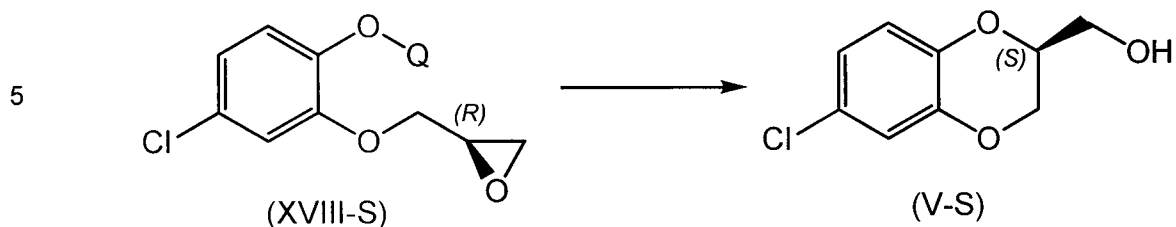


reaccionar un compuesto de la Fórmula (XVI-S), caracterizado porque Q
se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-(C_{1-4}\text{alquilo})$; con una fuente de
(R)-epoxi-metileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura
mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico;
para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII-S);

20



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVII-S) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVIII-S);



reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVIII-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S).

10

60. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado además porque Q es $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$.

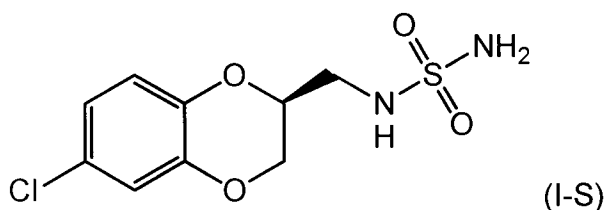
15 61. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado además porque la fuente de (R)-epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de (R)-glicidil-*m*-nosilato y (R)-glicidil tosilato.

62. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado además porque el agente oxidante es m-CPBA.

20

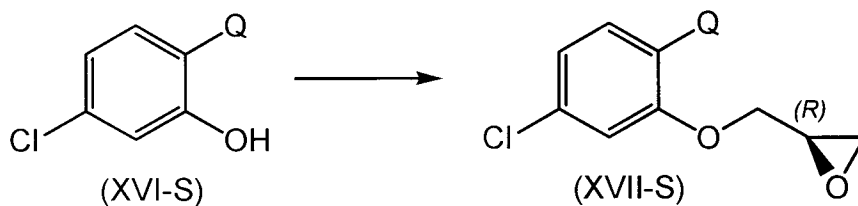
63. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado además porque el ácido orgánico o inorgánico que reacciona con el compuesto de la Fórmula (XVIII-S) es NaOCH_3 .

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



10

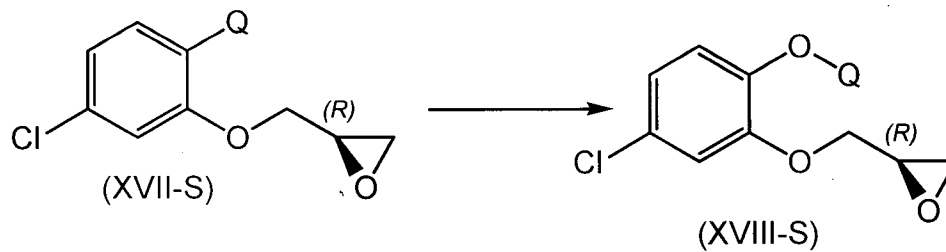
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, el proceso comprende



15

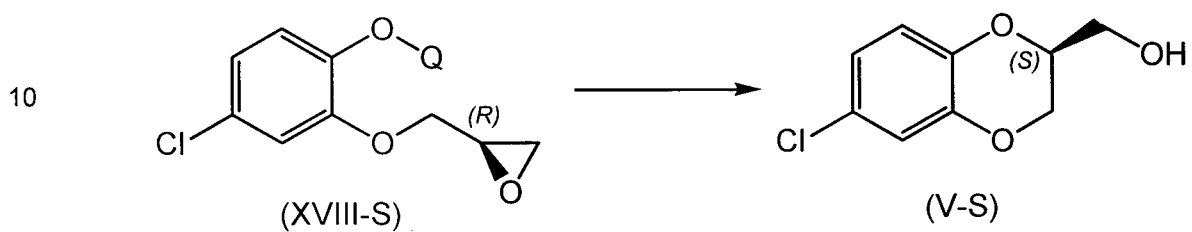
reaccionar un compuesto de la Fórmula (XVI-S), caracterizado porque Q se selecciona del grupo que consiste de $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$; con una fuente de (R)-epoxi-metileno; en presencia de una base inorgánica; a una temperatura mayor que aproximadamente la temperatura ambiente; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVII-S);

20



5

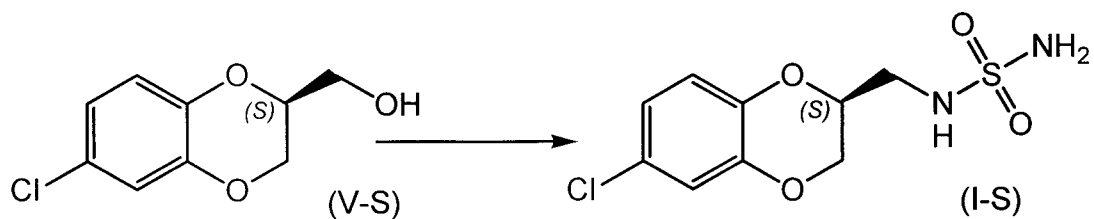
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVII-S) con un agente oxidante; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (XVIII-S);



10

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XVIII-S) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (V-S);

15

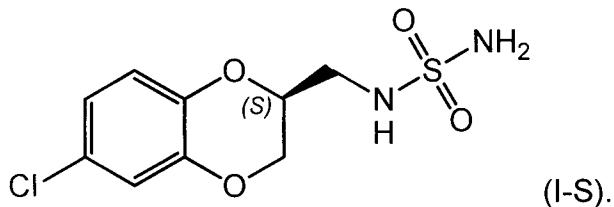


20

reaccionar el compuesto de la Fórmula (V-S); para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S)

65. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 64, caracterizado además porque Q es $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$.
66. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 64, caracterizado además porque la fuente de (*R*)-epoxi-metileno se selecciona del grupo que consiste de (*R*)-glicidil-*m*-nosilato y (*R*)-glicidil tosilato.
67. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 64, caracterizado además porque el agente oxidante es *m*-CPBA.
- 10 68. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 64, caracterizado además porque el ácido orgánico o inorgánico que reacciona con el compuesto de la Fórmula (XVIII-S) es NaOCH_3 .
- 15 69. Un producto caracterizado porque se prepara de acuerdo con la reivindicación 52.
70. Un producto caracterizado porque se prepara de acuerdo con la reivindicación 64.
- 20 71. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto de la reivindicación 70.

72. Una composición farmacéutica que se elabora al mezclar el producto de la reivindicación 70 y un portador farmacéuticamente aceptable.
73. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar el producto de la reivindicación 70 y un portador farmacéuticamente aceptable.
74. 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 70.
75. El método de acuerdo con la reivindicación 74, caracterizado además porque el trastorno es epilepsia.
76. Forma cristalina I-SA del compuesto de la Fórmula (I-S)



77. La forma cristalina I-SA, caracterizada porque en la forma cristalina I-SA tiene los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo

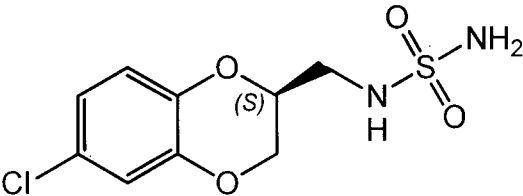
Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]
----------------	-----------------

151

4,50	19,62
15,57	5,69
17,38	5,10
18,63	4,76
19,97	4,45
20,96	4,24
21,62	4,11
22,01	4,04
23,97	3,71
25,08	3,55
26,91	3,31
28,35	3,15
30,76	2,91

78. Forma cristalina I-SB del compuesto de la Fórmula (I-S)

5



79. La forma cristalina I-SB de acuerdo con la reivindicación 78, caracterizada además porque la forma cristalina I-SA tiene los siguientes picos de difracción

10 de rayos X de polvo:

Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]
4,48	19,74
8,91	9,92
13,36	6,62

17,84	4,97
18,61	4,77
22,33	3,98
26,86	3,32

80. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto de la reivindicación 76.
- 5 81. Una composición farmacéutica que se elabora al mezclar el producto de la reivindicación 76 y un portador farmacéuticamente aceptable.
82. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar el producto de la reivindicación 76 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10
83. 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 76.
- 15
84. El método de acuerdo con la reivindicación 83, caracterizado además porque el trastorno es epilepsia.
85. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto de la reivindicación 78.
- 20

86. Una composición farmacéutica que se elabora al mezclar el producto de la reivindicación 78 y un portador farmacéuticamente aceptable.
87. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso
5 comprende mezclar el producto de la reivindicación 78 y un portador farmacéuticamente aceptable.
88. Un método para tratar la epilepsia y otros trastornos relacionados; el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad
10 terapéuticamente eficaz del producto de la reivindicación 78.
89. El método de acuerdo con la reivindicación 88, caracterizado además porque el trastorno es epilepsia.

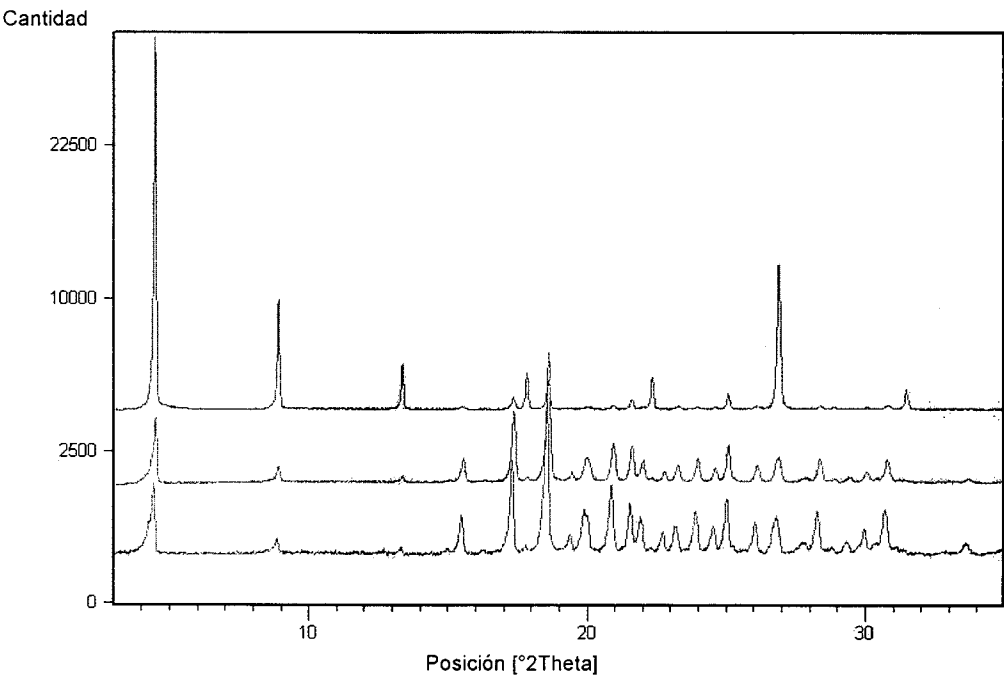


Figura 1: El espectro XRD representativo para la forma cristalina (I-SA) (marcadas b y c) y la forma cristalina (I-SB) (marcada a)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/US08/58247
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	PRD2792USNP
I	Title of Invention	PROCESS FOR THE PREPARATION OF BENZO-FUSED HETEROARYL DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JASSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 2340 2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732 524-2782
II-9	Facsimile No.	732 524-2134
II-10	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com

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)	BALLENTINE, Scott A.
III-1-5	Address	1985 Armstrong Drive Lansdale, Pennsylvania 19446 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)	REANY, Laura
III-2-5	Address	333 Glenwood Avenue Apt. 18 Quakertown, PA 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)	
		additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	WOODROW, Hal B. (32,501)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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.		
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	64	—
IX-3	Claims	22	—
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	1	—
IX-7	TOTAL	92	
	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	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Hal Brent Woodrow/
X-1-1	Name	JASSEN PHARMACEUTICA, N.V.
X-1-2	Name of signatory	Hal B. Woodrow
X-1-3	Capacity	Proxy Holder

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
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)

(10) International Publication Number
WO 2009/120192 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 319/20 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/058247

(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): **JASSEN PHARMACEUTICA, N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30 2340, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BALLENTINE, Scott, A.** [US/US]; 1985 Armstrong Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US). **REANY, Laura** [US/US]; 333 Glenwood Avenue, Apt. 18, Quakertown, PA 18951 (US).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip, S.** et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 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:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF BENZO-FUSED HETEROARYL DERIVATIVES

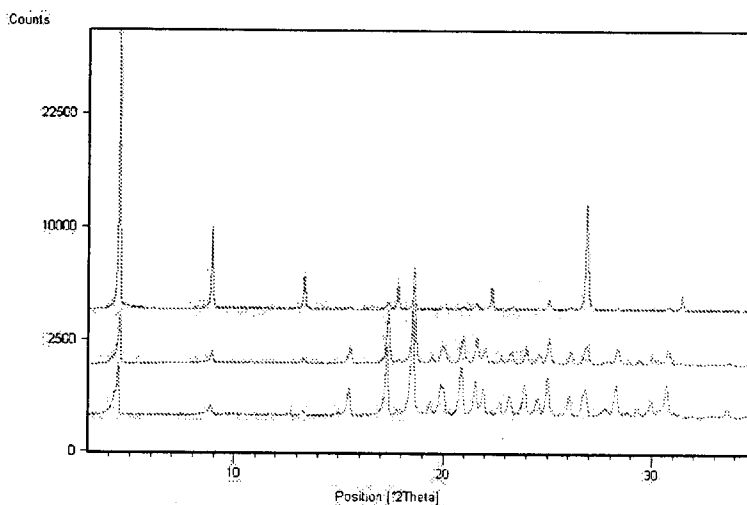


Figure 1: Representative XRD Spectra for Crystalline Form (I-SA) (labeled b and c) and Crystalline form (I-SB) (labeled a)

(57) Abstract: The present invention is directed to processes for the preparation of benzo-fused heteroaryl derivatives, useful for the treatment of epilepsy and related disorders. The present invention is further directed to processes for the preparation of intermediates in the synthesis of the benzo-fused heteroaryl derivatives.

160

(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)

(10) International Publication Number
WO 2009/120192 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 319/20 (2006.01) **A61P 25/08** (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/058247

(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): **JASSEN PHARMACEUTICA, N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30 2340, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BALLENTINE, Scott, A.** [US/US]; 1985 Armstrong Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US). **REANY, Laura** [US/US]; 333 Glenwood Avenue, Apt. 18, Quakertown, PA 18951 (US).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip, S.** et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 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))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
21 January 2010

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF BENZO-FUSED DIOXIN DERIVATIVES

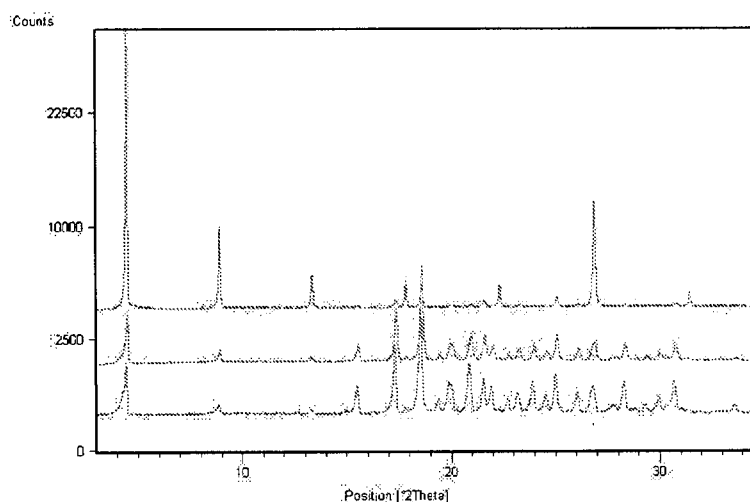


Figure 1: Representative XRD Spectra for Crystalline Form (I-SA) (labeled b and c) and Crystalline form (I-SB) (labeled a)

(57) Abstract: The present invention is directed to processes for the preparation of benzo-fused heteroaryl derivatives, useful for the treatment of epilepsy and related disorders. The present invention is further directed to processes for the preparation of intermediates in the synthesis of the benzo-fused heteroaryl derivatives.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/058247

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D319/20 A61K31/357 A61P25/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/007435 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; MCCOMSEY DAVID F [US]; PARKER MICHAEL N) 19 January 2006 (2006-01-19) Schemes 1 and 9	1-75
X	example 7	76-89
Y	EP 0 498 770 A (CIBA GEIGY AG [CH]) 12 August 1992 (1992-08-12) page 8, line 24 - page 9, line 6; example 1	1-75
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954 the whole document	76-89

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

3 November 2009

Date of mailing of the international search report

23/11/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/058247

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

163

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-75

Processes for the preparation of 2-hydroxymethyl-substituted benzo[1,4]dioxin intermediates of formula (V) and (V-S) and to processes further including the conversion of said intermediates to N-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl sulfamide derivatives of formula (I) and (I-S) as well as related subject-matter

2. claims: 76-89

Crystalline forms of the compound (I-S) and related subject-matter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/058247

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006007435 A	19-01-2006	AR 049398 A1	26-07-2006
		AU 2005262496 A1	19-01-2006
		BR PI0512242 A	19-02-2008
		CA 2570606 A1	19-01-2006
		CN 101006072 A	25-07-2007
		CR 8858 A	14-01-2009
		EC SP067093 A	26-01-2007
		EP 1768970 A1	04-04-2007
		JP 2008503487 T	07-02-2008
		NI 200600306 A	27-11-2007
		US 2006041008 A1	23-02-2006
		ZA 200700430 A	30-07-2008
EP 0498770 A	12-08-1992	AU 1054192 A	13-08-1992
		CA 2060788 A1	09-08-1992
		IE 920415 A1	12-08-1992
		JP 4338386 A	25-11-1992
		US 5120758 A	09-06-1992

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

RECEIVED

NOV 25 2009

J & J PAT. DKT. SECTION

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/JS2008/058247

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. C07D319/20 A61K31/357 A61P25/08

Applicant
JASSEN 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
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Stroeter, Thomas

Telephone No. +49 89 2399-8088



166

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/058247

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:

167

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/058247

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:
see separate sheet
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>1-68</u>
	No: Claims	<u>69-89</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-89</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-89</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

168

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/058247

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

169

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

International application No.

PCT/US2008/058247

Re Item IV

Lack of unity of invention

The present application is directed to two separate groups of inventions:

(1) Claims 1-75: Processes for the preparation of 2-hydroxymethyl-substituted benzo[1,4]dioxin intermediates of formula (V) and (V-S) and to processes further including the conversion of said intermediates to N-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl sulfamide derivatives of formula (I) and (I-S) as well as related subject-matter

(2) Claims 76-89: Crystalline forms of the compound (I-S) and related subject-matter

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

The problem to be solved by the subject-matter of group (1) can be seen in the provision of an alternative process for the preparation of compounds of formula (V) or (V-S) as intermediates for the known preparation of compounds of formula (I) or (I-S) in comparison to the prior art WO2006/007435 (D1, scheme 9) whereas the subject-matter of group (2) is directed to the problem of providing crystalline forms of a compound which is known from the prior art (D1, example 7).

The claimed subject-matter of each group forms part of a solution to the corresponding technical problem and the contributions therein which are possibly made over the prior art are:

re group (1): modification of the synthetic route to a known intermediate

re group (2): different solid phase of a known compound

Consequently, these contributions diverge in different directions and thus do not support unity of invention (Rule 13.1 PCT).

170

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

International application No.

PCT/US2008/058247

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 The present application is directed to processes for the preparation of 2-hydroxymethyl-substituted benzo[1,4]dioxin intermediates and to processes further including their conversion to N-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl sulfamide agents which are useful for the treatment of epilepsy. The present application is further directed to crystalline forms of a certain sulfamide end-product.
- 2 Claims 74, 75, 83, 84, 88 and 89 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions 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 product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.
- 3 For the assessment on novelty and inventive step, reference is made to the following documents:

D1: WO 2006/007435 A (JANSSEN PHARMACEUTICA) 19 January 2006
D2: EP-A-0 498 770 (CIBA GEIGY AG) 12 August 1992
D3: CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, vol. 198, 1 January 1998, pages 163-208
- 3.1 The compounds of formula (I) and (V) are disclosed in D1 but are produced via a different method including the direct conversion of a 1,2-dihydroxybenzole with 2,3-oxopropyltosylate (Scheme 9). The synthetic routes of the presently claimed processes are mentioned in D2 (page 8, lines 24-34 and page 8, line 41 - page 9, line 6) whereas the exemplified compounds taking part in said processes are differently substituted on the benzene unit. Since no document of the prior art discloses the presently claimed processes, the requirements of Art. 33(2) PCT are met for claims 1-68.

However, on the basis of the teaching of D2 it would have been expected that the

171

two synthetic routes disclosed therein also give the desired intermediate (V) of D1 when applied as alternative routes. Thus at present an inventive step cannot be recognized for claims 1-68 over a combination of documents D1 and D2 (Art. 33(3) PCT).

- 3.2 Claims 69-75 are not novel (Art. 33(2) PCT), since D1 already discloses the claimed products of present claims 69 and 70 as well as the further related subject-matter of present claims 71-75, see claims 1-7, 9, 12 and 13 of D1. A preparation procedure cannot confer novelty to a product claim, since the chemical compounds are not characterized by features related to the process.

In other words, The compounds claimed in claims 69 and 70 are not novel since they are structurally known. Said compounds produced via the novel present processes are not rendered novel by the fact that they e.g. may have lesser impurities than the same compounds prepared by prior art methods since the amount of impurities is not a novel feature. It must be stated that if a chemical compound and its process of preparation is disclosed in the prior art then this compound is disclosed in all degrees of purity as desired by the skilled man.

- 3.3 D1 discloses compound I-S in solid form, the corresponding pharmaceutical composition and its medical use e.g. in the treatment of epilepsy. Since no analytical data is given in D1 for this form (X-ray) no comparison can be made with the presently claimed forms to assess the question of novelty. At present, the requirements of Art. 33(2) do not appear to be fulfilled for claims 76-89 (Art. 33(2) PCT).

Even if it could be shown for the presently claimed forms that they indeed represent different crystalline states to the one disclosed in D1, a particular technical effect due to such a difference is at present not evident in the light of the application. In view of D1 the problem underlying the application is seen in the provision of a further compound for the treatment of epilepsy.

The biological activity of a compound depends primarily on its molecular structure. To reach its target it will be at some point in solution, e.g. in body fluids, where all differences among solid state forms disappear. The skilled person would thus expect that all polymorphs of the compound in question are active against epilepsy.

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

International application No.

PCT/US2008/058247

at least to a certain extend.

According to the common general knowledge the systematic investigation of a compound on polymorphism is routine practice in the pharmaceutical industry. It is also known that most substances when investigated for a sufficiently long time will reveal more than one polymorph (D3, paragraph bridging pages 165-166). Furthermore, the methods to screen for polymorphs are well known in the art (D3, chapter 3.1).

The skilled person being interested in the therapeutic use of I-S would thus routinely screen for its polymorphs. If such routine work yields another solid state form, e.g. the present forms I-SA or I-SB or any other form, then its provision is an obvious solution of the problem as defined above. Hence, in the absence of any substantiated unexpected effect of the claimed forms in comparison with I-S of D1, no inventive step would be acknowledged for the present claims 76-89 (Art. 33(3) PCT).

- 4 The subject-matter of the present claims 1-89 is industrially applicable and thus fulfils the requirements of Article 33(4) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

The requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT are not met since the most relevant background art D1 and D2 has not been identified in the description.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 Claim 30 appears to be encompassed by the scope of present claim 29. It must therefore be considered to be a dependent claim. Any dependent claim must include a reference to the claim upon which it is dependent in order to fulfill the requirements of Rule 6.4 (a) PCT.

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

International application No.

PCT/US2008/058247

- 2 Claims 76 and 78 relate to forms I-SA and I-SB of the depicted compound I-S. However, the term "form I-SA (or I-SB)" has no clear and well recognised meaning to designate a specific form of compound I-S, because a generally accepted standard notation for polymorphs does not exist (cf. Bernstein, Polymorphism in Molecular Crystals 2002, page 8, chapter 1.2.3, line 3). Said claims are thus not clearly defined (Article 6 PCT). In this context it is reminded that an unclear term neither can be allowed in the claim if it is essential having regard to the invention, nor to distinguish the claimed invention from the prior art.

Unclearness also arises due to a discrepancy between claims 76 and 78 versus example 18 with regard to formula I-S which in said claims is the 6-chloro-substituted compound and in said example is the 7-chloro-substituted compound.

- 3 In claims 77 and 79 the forms I-SA and I-SB are defined in terms of XRPD parameters. These parameters are only meaningful in combination with the method of measuring them, inter alia the respective instrument and wavelength of the X-ray radiation (e.g. Cu K alpha 1, Cu K alpha 2, Cu K alpha (weighted mean), Mo K alpha). In the present case, neither from the claim nor the description it is evident how these parameters are to be determined. Claims 77 and 79 are thus not clearly defined (Article 6 PCT). In addition, the application does not disclose the invention sufficiently clear and complete for it to be carried out by the skilled artisan (Article 5 PCT), i.e. in as far as the measurement method of the XRPD parameters of claims 77 and 79 are concerned.

174

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

175

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.

Veillez 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.



No. 10-119111- -00000-0000

Fecha: 2010-09-27 15:37:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

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 ☐