

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-8248

21. EXPEDIENTE Nº _____

54. TÍTULO SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS ANTICONVULSIVOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C 07 D 493 / 14 , A61 P 25 / 08

71. SOLICITANTE Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.

DOMICILIO Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C. ENERO , 2004

QF CS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 008248 00

Radicación : 04008248 00000000
Fecha (MES): 2004-02-03 16:04:45
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 94

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: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**

Dirección: U.S. Route 202,
Nacionalidad o Domicilio: Raritan, New Jersey 08869-0602, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución : Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: 717-849-8554 Fax: 717-849-8541

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/21016 Fecha Julio 3, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/006467 A1 Fecha Enero 23, 2003

6

TÍTULO (54) SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS ANTICONVULSIVOS.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 493/14, A61P 25/09

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Julio 9, 2001

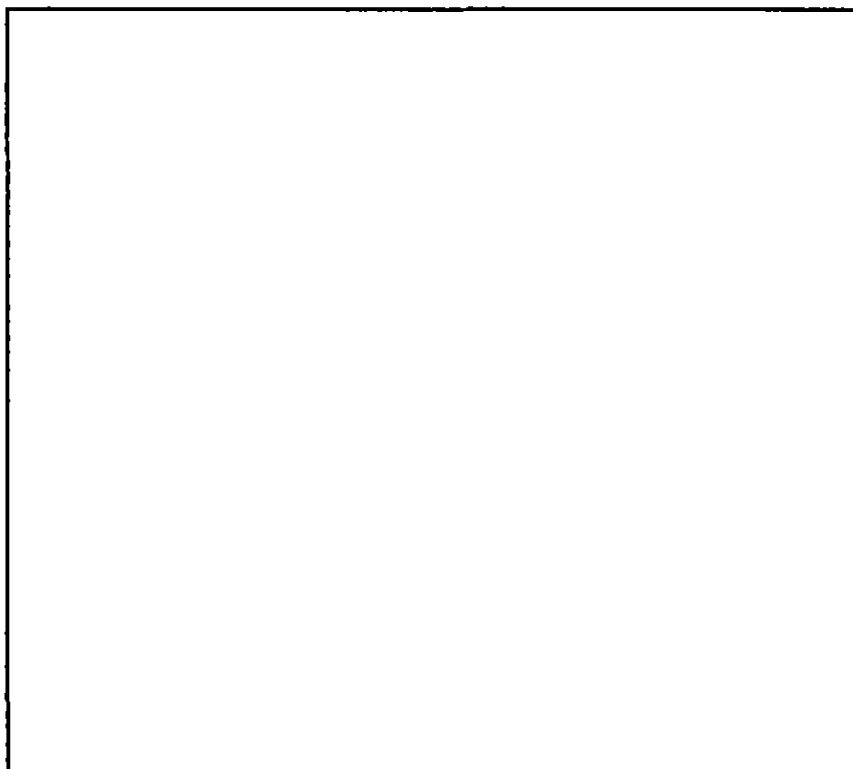
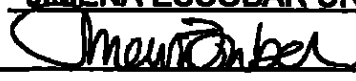
(31) Número de Solicitud

60/303,962

9

Comprobante de pago No. 03 - 88.865 // 04 - 2.482 **Fecha** 5/12/03 // 14/01/04

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 19.164
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 19.164
- ☒ 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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2622/PCT

S.M. COMUNICACION Y SERVICIO
Radicación : 04000245 00000000 Folios: 94
Fecha (ACB): 2004-02-03 15:04:45
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRC1 411 PRESENTA
Dependencia: 2320 DIVISION DE CLASIFICACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 88,865
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8992547	03/12/2003	16,213,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3622

NIT : 800176089-2

REGISTRO Y LICENCIAS
Radicación : 04002248 00000000
Fecha (REC): 2004-02-03 16:24:45
Folios: 94
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: EPOD DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 2,482
FECHA : ENERO 14 DE 2004

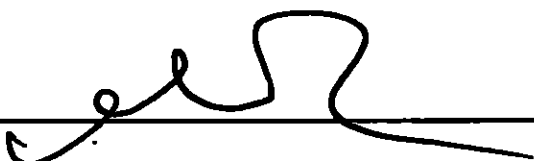
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4991329	13/01/2004	755,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR	22,000.
		TOTAL :	\$ 22,000.

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

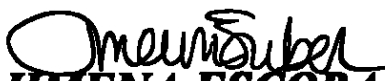
1.) **ABDEL-MAGID, Ahmed**
 (1383 JasperDrive, Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América);

2.) **MARYANOFF, Cynthia**
 (4029 Devonshire Drive, Forest Grove, Pennsylvania 18922, Estados Unidos de América).

5

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC,
sociedad constituida de conformidad con las leyes de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en
U.S. Route 202, Raritan, New Jersey 08869-0602,
Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada "**SALES NOVEDOSAS DE
DERIVADOS ANTICONVULSIVOS**".

Clase: C07D 493/14


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

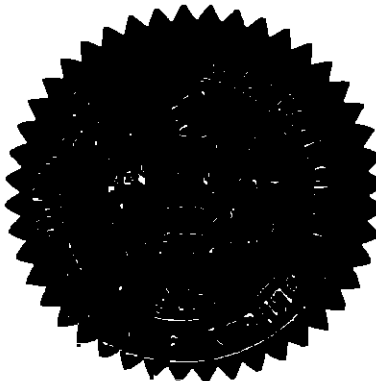
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 22ND DAY OF JANUARY 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A188453
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

ORT 1639 COL(L)

CERTIFICATION

I hereby certify that I have compared the attached document with the original, and that such said document is a true copy of the original Assignment document as filed in the U.S. Patent Office in connection with USSN 60/303,962 filed JULY 9, 2001.

A handwritten signature in cursive script, reading "Christina A. Clickner", is written over a horizontal line.

**Christina A. Clickner
(Notary Public of New Jersey)
My Commission Expires:
March 2, 2005**

PATENTS ONLY

Commissioner of Patent and Trademarks:

Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies): Ahmed Abdel-Magid Cynthia Maryanoff Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No	2. Name and address of receiving party(ies): Name: Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. Street Address: U.S. Route #202 City: Raritan State: NJ Zip: 08869 Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No
3. Nature of conveyance: ☒ Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☐ Other _____ Execution Date: April 10, 2002	
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: A. Patent Application No.(s) B. Patent No.(s) S.N. 60/303,962 (filed July 9, 2001) Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Philip S. Johnson, Esq. Chief Patent Counsel Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933-7003	6. Total number of applications & patents involved: 1 7. Total fee (37 CFR 3.41) \$40.00 ☒ Authorized to be charged to Deposit Account 8. Deposit Account Number: 10-0750/ORT-1467/BCC
9. Statement and signature <i>To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and my attached copy is a true copy of the original document.</i> Steven P. Berman April 11, 2002 Name of Person Signing Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 4	

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:

Box Assignments
Commissioner of Patent and Trademarks
Washington, D.C. 20231

A S S I G N M E N T

Serial No. 60/303,962
Filed July 9, 2001

WHEREAS, Ahmed Abdel-Magid, residing at 1383 Jasper Drive, Ambler, PA 19002 and Cynthia Maryanoff, residing at 4029 Devonshire Drive, Forest Grove, PA 18922 respectively (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

NOVEL ANTICONVULSANT DERIVATIVE SALTS,

for which they have on this day executed an application for Letters Patent of the United States; and

WHEREAS, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., a corporation of the State of Delaware, (hereinafter called "Assignee"), is desirous of acquiring Assignors' entire right, title, and interest therein:

NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN that for and in consideration of the sum of One Dollar and other valuable considerations to them moving, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, and transferred, and do hereby sell, assign and transfer unto said Assignee their entire right, title and interest in and to all said inventions and discoveries disclosed in said application whose identification above by serial number and filing date, when available is hereby authorized, and in and to said application, all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, United States and foreign, that may be granted for said inventions and discoveries, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors if this Assignment and sale had not been made;

And Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue said Letters Patent in accordance with this Assignment;

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above

4

described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

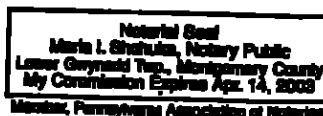
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this *fourth* day of *April*, 2002.


 _____ (L.S.)
 Ahmed Abdel-Magid

STATE OF *Pennsylvania*
) ss.
 COUNTY OF *Montgomery*

BE IT REMEMBERED, That on this *10th* day of *April*, 2002, before me, a Notary Public, personally appeared Ahmed Abdel-Magid, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.


 Notary Public



Cynthia Maryanoff (L.S.)
Cynthia Maryanoff

BE IT REMEMBERED, That on this 10th day of April, 2002, before me, a Notary Public, personally appeared Cynthia Maryanoff, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to her the contents thereof, she did acknowledge that she signed, sealed, and delivered the same as her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Maria T. Shelnute
Notary Public



RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se relaciona con sales novedosas farmacéuticamente aceptables de derivados anticonvulsivos, procedimientos
5 para la preparación de las mismas y composiciones farmacéuticas que contienen tales sales, útiles en el tratamiento de epilepsia.

10

15

20

DR

P04/3F

SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS ANTICONVULSIVOS

INTERREFERENCIA A SOLICITUD RELACIONADA

5 Esta solicitud reclama prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos número de serie 60/303,962 presentada el 9 de julio del 2001, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

10

La presente invención se relaciona con sales novedosas farmacéuticamente aceptables de derivados anticonvulsivos, procedimientos para la preparación y composiciones farmacéuticas que contienen tales sales.

15

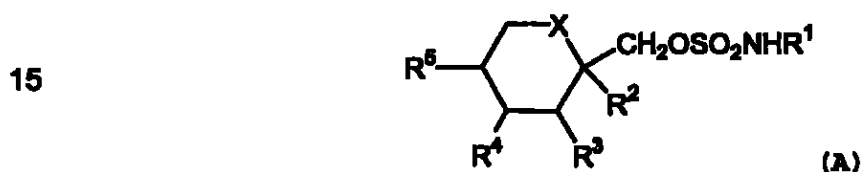
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La patente de E.U.A. número 4,513,006, la cual se incorpora en la presente como referencia, describe una clase de compuestos antiepilépticos novedosos. Uno de estos compuestos, el sulfamato de 2,3,4,5-
20 bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa, conocido como topiramato, se ha demostrado en ensayos clínicos de epilepsia humana que es eficaz como tratamiento adyuvante o como tratamiento único para tratar ataques parciales sencillos y complejos y ataques secundarios generalizados (E. Faught, B.J.

Wilder, R.E. Ramsey, R.A. Reife, L.D. Kramer, G.. Pledger, R.M. Karim, et al.,
Epilepsia, 36 (S4) 33, (1995); S.K. Sachdeo, R.C. Sachdeo, R.A. Reife, P. Lim
 y G. Pledger, *Epilepsia*, 36 (S4) 33, (1995). Las patentes de E.U.A. número
 4,513,006, 5,242,942 y 5,384,327, las cuales se incorporan en la presente
 5 como referencia, describen procedimientos para la preparación de estos
 compuestos antiepilépticos novedosos.

El topiramato actualmente se comercializa para el tratamiento de
 epilepsia de ataque parcial sencillo y complejo con o sin ataques
 generalizados secundarios en Gran Bretaña, Finlandia, Estados Unidos y
 10 Suecia y las aplicaciones para su aprobación regulatoria actualmente están
 pendientes en muchos países en el mundo.

Ehrenberg et al, en la patente de E.U.A. número 5,998,380
 describen derivados farmacéuticamente aceptables de la siguiente fórmula (A)

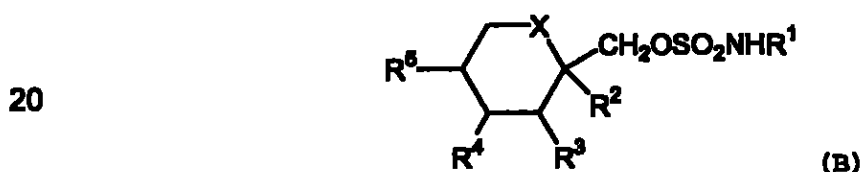


en donde los sustituyentes son como se describe en la patente
 de E.U.A. número 5,998,380. Mediante el término derivado farmacéuticamente
 aceptable se quiere significar cualquier éster o sal de tal éster,
 20 farmacéuticamente aceptable, de los compuestos de fórmula (A) o cualquier
 otro compuesto el cual, cuando se administre al receptor, sea capaz de
 proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula (A) o un
 metabolito activo contra la migraña o un residuo del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (A) incluyen aquellos derivados de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, 5 fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico y bencensulfónico. Otros ácidos tal como el ácido oxálico, aunque en si mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener compuestos 10 útiles en el método de la patente y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo magnesio), amonio y NR_4 (en donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de 15 carbono).

McElroy, S. L. en la publicación PCT número WO 00/50020 describen sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la siguiente fórmula (B)



en donde los sustituyentes son como se describe en la solicitud PCT WO 00/50020. Las sales farmacéuticamente aceptables de los

compuestos de la fórmula (B) incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sodio y potasio; sales de amonio, sales de monoalquilamonio; sales de dialquilamonio; sales de trialquilamonio; sales de tetraalquilamonio y sales de trometamina. Los hidratos y otros solvatos del compuesto de la
5 fórmula (B) también se incluyen dentro del alcance de los compuestos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (B) se pueden preparar al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (B) con una base apropiada y recuperar la sal.

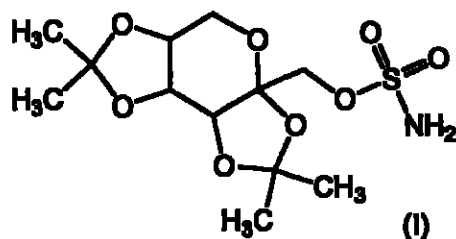
Dewey et al., en la solicitud PCT WO 00/07583 describen sales
10 farmacéuticamente aceptables de topiramato. Como se define en la especificación, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos ácidos y bases formadores de sales que no incrementan sustancialmente la toxicidad del compuesto. Algunos ejemplos de sales adecuadas incluyen sales de ácidos minerales tales como ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico,
15 fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico así como sales de ácidos orgánicos tales como ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, benzoico, glicólico, glucónico, gulónico, succínico, arilsulfónico, por ejemplo ácidos p-toluensulfónicos y similares.

Ahora describimos formas de sales de derivados anticonvulsivos
20 que incluyen formas de sales novedosas de topiramato, formas las cuales son adecuadas para uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas.

DESCRIPCION BREVE DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con formas de sal novedosas de un compuesto de fórmula (I)

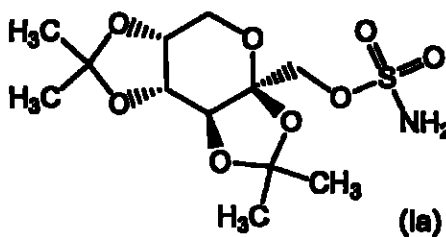
5



en donde se forman las sales en el grupo sulfamato del compuesto de fórmula (I). Preferiblemente las sales se forman al desplazar por lo menos un hidrógeno en el grupo sulfamato del compuesto de fórmula (I). De manera más preferible, las sales se forman al desplazar un hidrógeno en el grupo sulfamato del compuesto de fórmula (I).

En una modalidad, la presente invención se relaciona con formas de sal novedosas de topiramato, un compuesto de fórmula (Ia)

15



20 en donde las sales se forman en el grupo sulfamato del compuesto de fórmula (Ia).

En una modalidad de la invención se encuentran sales de metal alcalino y magnesio del compuesto de fórmula (I), formado en el grupo

sulfamato del compuesto de fórmula (I). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) es el compuesto de fórmula (Ia).

En una modalidad de la invención es una sal de sodio del compuesto de fórmula (I). En otra modalidad de la invención es una sal de potasio del compuesto de fórmula (I). En otra modalidad de la invención es una sal de litio del compuesto de fórmula (I). En otra modalidad adicional de la invención es una sal de magnesio del compuesto de fórmula (I).

En una modalidad de la invención es una sal de sodio de topiramato (el compuesto de fórmula (Ia)). En otra modalidad de la invención es una sal de potasio de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)). En otra modalidad adicional de la invención es una sal de litio de topiramato (el compuesto de fórmula (Ia)). En otra modalidad adicional de la invención es una sal de magnesio de topiramato (el compuesto de fórmula (Ia)).

En un aspecto, la presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar las sales del compuesto de fórmula (I). En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar sales de topiramato (el compuesto de fórmula (Ia)).

En un aspecto adicional de la presente invención son formas cristalinas novedosas de las sales de sodio y potasio de topiramato, el compuesto de fórmula (Ia).

Ilustrativo de la invención es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las sales descritas en lo anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

Ejemplificando la invención está una composición farmacéutica elaborada al combinar cualquiera de las sales descritas en lo anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un ejemplo de la invención es un procedimiento para elaborar
5 una composición farmacéutica que comprende combinar cualquiera de las sales descritas en lo anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de las sales descritas en la presente en la preparación de un medicamento para tratar epilepsia en un sujeto en necesidad del mismo.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término "antisolvente" se referirá a un solvente el cual no disuelve
15 una sustancia específica y se agrega a una solución de la sustancia para provocar la precipitación de la sustancia.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas de carbono rectas y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo,
20 isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, terbutilo, pentilo y similares. A menos que se indique de otra manera, el término "inferior" cuando se utiliza con alquilo significa una composición de cadena de carbono de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término "alcoxi" indicará un radical éter oxígeno de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada descritos antes. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, secbutoxi, terbutoxi, n-hexiloxi y similares. A menos que se indique de otra manera, el término "inferior" cuando se utiliza con alcoxi significa un radical de éter oxígeno de una composición de cadena de carbono de 1 a 4 átomos de carbono.

Las formas de sales cristalinas novedosas del compuesto de fórmula (Ia) de la presente invención se caracterizan por sus patrones de difracción pulverizados de rayos X (XRD) respectivos utilizando un difractómetro de polvo de rayos X basado en Phillips PW3710, utilizando una fuente de radiación Cu K α de foco fino largo y las siguientes condiciones de sistema:

- a) Radiación de CuK α , 1.5406Å, 40KV, 30mA
- b) Parte óptica: ranura de divergencia 1/12°
ranura receptora de 0.2 mm
- c) Detector proporcional llenado con gas Xenon
- d) Exploración 2 θ a 35°2 θ a una velocidad de exploración de 0.0163°2 θ /segundo (lado de etapa de 0.020°2 θ)
- e) Sujetador de muestra Phillips convencional.

La presente invención se relaciona con sales novedosas de un compuesto de fórmula (I), preferiblemente formas de sal novedosas de un compuesto de fórmula (Ia); formas cristalinas novedosas de las sales de sodio

y potasio del compuesto de fórmula (Ia) y procedimientos para la preparación de sales de un compuesto de fórmula (I). De manera particular, las sales novedosas de un compuesto de fórmula (I) son sales de metal alcalino o de magnesio, en donde el catión de metal alcalino o de magnesio desplaza por lo menos un átomo de hidrógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno sobre la porción sulfamato del compuesto de fórmula (I). Más particularmente, las sales son sales de sodio, potasio, litio y magnesio de un compuesto de fórmula (I), en donde el catión de sodio, potasio, litio o magnesio desplaza por lo menos un átomo de hidrógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno, sobre la porción sulfamato del compuesto de fórmula (I).

En una modalidad preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es el compuesto de fórmula (Ia).

En una modalidad de la presente invención es un procedimiento para preparar las sales de metal alcalino de un compuesto de fórmula (I) que comprende:

- a.) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un hidruro de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido inferior de metal alcalino, una amida de metal alcalino o, si el metal alcalino es litio, alternativamente con un alquil-litio; y
- b.) precipitar el producto.

De manera más particular, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con un hidruro de metal alcalino bajo condiciones anhidras; o con un hidróxido de metal alcalino o con un alcóxido inferior de metal alcalino,

preferiblemente bajo condiciones anhidras; o con una amida de metal alcalino bajo condiciones anhidras; en un solvente orgánico; o cuando el metal alcalino es litio, alternativamente con un alquil-litio, bajo condiciones anhidras; y el producto se precipita para proporcionar la sal de metal alcalina
5 correspondiente.

En una modalidad de la presente invención es un procedimiento para preparar las sales de magnesio de un compuesto de fórmula (I), que comprende:

a.) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un
10 alcóxido inferior de magnesio, bajo condiciones anhidras, y

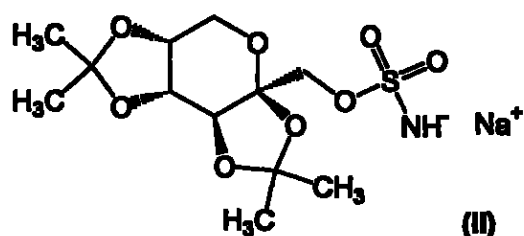
b.) precipitar el producto.

De manera más particular, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con un alcóxido inferior de magnesio bajo condiciones anhidras. En un solvente orgánico; y el producto se precipita para proporcionar la sal de
15 magnesio correspondiente.

En una modalidad de la invención es una sal de sodio de un compuesto de fórmula (I). Preferiblemente la sal de sodio del compuesto de fórmula (I) es una sal en donde un catión de sodio desplaza a uno de los átomos de hidrógeno del sulfamato del compuesto de fórmula (I).

20 Preferiblemente, la sal de sodio del compuesto de fórmula (I) es una sal de sodio de topiramato, el compuesto de fórmula (Ia).

Preferiblemente, la sal de sodio de topiramato es un compuesto de fórmula (II)



5 en donde el catión sodio desplaza a uno de los átomos de hidrógeno de sulfamato del compuesto de fórmula (Ia).

En una modalidad adicional de la presente invención es un procedimiento para la preparación de la sal de sodio de un compuesto de fórmula (I), preferiblemente topiramato, un compuesto de fórmula (Ia) que
10 comprende:

a.) hace reaccionar el compuesto de fórmula (I) con hidruro de sodio, hidróxido de sodio, alcóxido inferior de sodio o amida de sodio en un solvente orgánico; o alternativamente cuando el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con hidróxido de sodio o alcóxido inferior de sodio en un
15 alcohol; y

b.) precipitar el producto.

De manera más particular, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con hidruro de sodio, bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O, tolueno, terbutilmetiléter (MTBE) y
20 similares, preferiblemente THF; y el producto se precipita.

De manera alternativa, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con hidróxido de sodio en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, MTBE, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol y

similares; o en una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo y similares; y el producto se precipita.

De manera alternativa, el compuesto de fórmula (I) se hace
5 reaccionar con un alcóxido inferior de sodio tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, propóxido de sodio, terbutóxido de sodio y similares; preferiblemente metóxido de sodio, de manera preferible bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, MTBE, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol y similares, o en una mezcla de
10 solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo y similares, preferiblemente en una mezcla de metanol/acetato de isopropilo y el producto se precipita.

De manera alternativa adicional, el compuesto de fórmula (I) se
15 hace reaccionar con amida de sodio, bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O y similares y se precipita el producto.

El producto de sal de sodio se puede precipitar con un antisolvente tal como hexano, pentano, heptano, ciclohexano y similar, preferiblemente hexano, y de manera preferible a una temperatura reducida
20 en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente -20°C. De manera alternativa, el producto de sal de sodio se puede precipitar por evaporación del solvente.

El producto de sal de sodio se puede cristalizar o recrystalizar a partir de un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo y similares, o a partir de una mezcla de un alcohol y un solvente orgánico tal como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo y similares, de manera preferible a partir de acetato de etilo o acetato de isopropilo; opcionalmente calentar para disolver completamente el sólido; agregar agua, preferiblemente en una cantidad a o igual o mayor de aproximadamente 2 equivalentes, de manera más preferible en una cantidad igual a aproximadamente 3-5 equivalentes, y de manera mucho más preferible en una cantidad igual a aproximadamente 3 equivalentes, y enfriar.

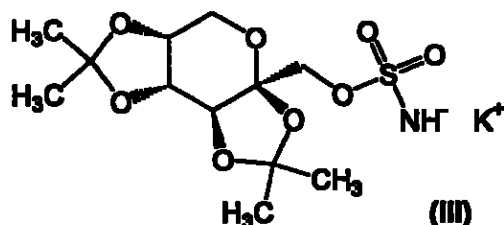
De manera alternativa, el producto de sal de sodio se puede cristalizar o recrystalizar a partir de un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo y similares, o a partir de una mezcla de un alcohol y un solvente orgánico tal como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo y similares, preferiblemente a partir de acetato de etilo; por calentamiento para disolver completamente el sólido y después enfriar.

En otra modalidad de la invención es una sal de potasio de un compuesto de fórmula (I). Preferiblemente la sal de potasio del compuesto de fórmula (I) es una sal en donde el catión potasio desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato del compuesto de fórmula (I).

Preferiblemente, la sal de potasio del compuesto de fórmula (I) es una sal de potasio de topiramato, el compuesto de fórmula (Ia).

Preferiblemente, la sal de potasio de topiramato, el compuesto de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (III)

5



en donde un catión potasio desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato del compuesto de fórmula (Ia).

En una modalidad adicional de la presente invención es un procedimiento para la preparación de la sal de potasio de un compuesto de fórmula (I), preferiblemente topiramato, un compuesto de fórmula (Ia) que comprende:

a.) hace reaccionar el compuesto de fórmula (I) con hidruro de potasio, hidróxido de potasio, alcóxido inferior de potasio o amida de potasio en un solvente orgánico; o alternativamente cuando el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con hidróxido de potasio o alcóxido inferior de potasio en un alcohol; y

b.) precipitar el producto.

De manera más particular, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con hidruro de potasio, bajo condiciones anhidras en un solvente

orgánico inerte tal como THF, Et₂O, MTBE, tolueno y similares, preferiblemente THF; y el producto se precipita.

De manera alternativa, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con hidróxido de potasio en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, MTBE, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol y similares; o en una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo y similares, preferiblemente en un alcohol tal como etanol, y el producto se precipita.

De manera alternativa adicional, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con un alcóxido inferior de potasio tal como metóxido de potasio, etóxido de potasio, propóxido de potasio, terbutóxido de potasio y similares; preferiblemente etóxido de potasio, de manera preferible bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, MTBE, metanol, etanol y similares, o en una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo y similares, preferiblemente en etanol, y el producto se precipita.

De manera alternativa adicional, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con amida de potasio, bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O y similares y se precipita el producto.

El producto de sal de potasio se puede precipitar con un antisolvente tal como hexano, pentano, heptano, ciclohexano y similar,

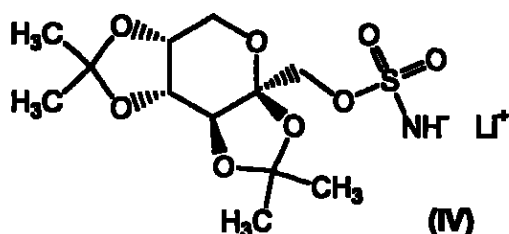
preferiblemente hexano, de manera preferible a una temperatura reducida en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente -20°C. De manera alternativa, el producto de sal de potasio se puede precipitar por evaporación del solvente.

- 5 El producto de sal de potasio se puede cristalizar o recrystalizar a partir de un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico y similar, o a partir de una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo y similares, de manera preferible a partir de una mezcla de acetato de etilo/metanol o etanol, al calentar para disolver completamente el sólido y enfriar.

En otra modalidad de la invención es una sal de litio de un compuesto de fórmula (I). Preferiblemente la sal de litio del compuesto de fórmula (I) es una sal en donde el catión litio desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato del compuesto de fórmula (I).

Preferiblemente, la sal de litio del compuesto de fórmula (I) es una sal de litio de topiramato, el compuesto de fórmula (Ia).

Preferiblemente, la sal de litio de topiramato es un compuesto de fórmula (IV)



5 en donde un catión litio desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato del compuesto de fórmula (Ia).

En una modalidad adicional de la presente invención es un procedimiento para la preparación de la sal de litio de un compuesto de fórmula (I), preferiblemente topiramato, un compuesto de fórmula (Ia) que
10 comprende:

a.) hace reaccionar el compuesto de fórmula (I) con hidruro de litio, hidróxido de litio, alcóxido inferior de litio, alquil-litio o amida de litio en un solvente orgánico; o alternativamente cuando el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con hidróxido de litio o alcóxido inferior de litio en un
15 alcohol; y

b.) precipitar el producto.

De manera más particular, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con hidruro de litio, bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O, MTBE, y similares, preferiblemente THF; y
20 el producto se precipita.

De manera alternativa, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con hidróxido de litio en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, MTBE, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol y similares; o en

una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo y similares, preferiblemente bajo condiciones anhidras, y el producto se precipita.

5 De manera alternativa adicional, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con un alcóxido inferior de litio tal como metóxido de litio, etóxido de litio, propóxido de litio, terbutóxido de litio y similares; preferiblemente bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, MTBE, metanol, etanol y similares, o en una mezcla de solventes
10 orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo y similares, y el producto se precipita.

De manera alternativa adicional, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con un alquil-litio tal como metil-litio, etil-litio, n-butil-litio y
15 similar, preferiblemente n-butil-litio; bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O, MTBE y similar y se precipita el producto.

De manera alternativa adicional, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con amida de litio bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O y similar, y el producto se precipita.

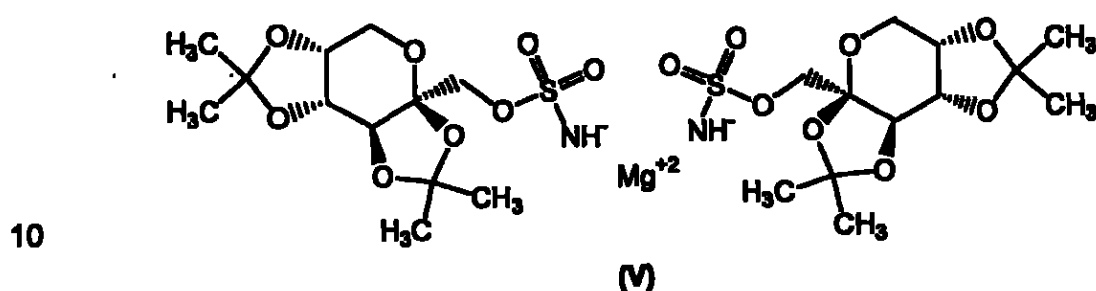
20 El producto de sal de litio se puede precipitar por evaporación del solvente.

En otra modalidad de la invención es una sal de magnesio de un compuesto de fórmula (I). Preferiblemente la sal de magnesio del compuesto

de fórmula (I) es una sal en donde el catión magnesio desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato del compuesto de fórmula (I).

Preferiblemente, la sal de magnesio del compuesto de fórmula (I) es una sal de magnesio de topiramato, el compuesto de fórmula (Ia).

5 Preferiblemente, la sal de magnesio de topiramato es un compuesto de fórmula (V):



en donde un catión magnesio desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato de dos moléculas del compuesto de fórmula (Ia).

En una modalidad adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar una sal de magnesio de un compuesto de fórmula (I), preferiblemente topiramato, un compuesto de fórmula (Ia), que comprende:

15

- 20
- a.) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con alcóxido inferior de magnesio; bajo condiciones anhidras; en un solvente orgánico; y
 - b.) precipitar el producto.

De manera más particular, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con alcóxido inferior de magnesio, tal como metóxido de magnesio, etóxido de magnesio, terbutóxido de magnesio y similar, preferiblemente

metóxido de magnesio, bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, THF, Et₂O, MTBE, metanol, etanol y similar, o en una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo y similar, preferiblemente en metanol; y precipitar el producto.

El producto de sal de magnesio se puede precipitar con un antisolvente tal como hexano, pentano, heptano, ciclohexano y similares, preferiblemente hexano, y de manera preferible a una temperatura reducida en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente -20°C. De manera alternativa, el producto de sal de magnesio se puede precipitar por enfriamiento de la solución a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente -20°C. De manera alternativa adicional, el producto de sal de magnesio se puede precipitar por evaporación del solvente.

La presente invención se relaciona adicionalmente con formas cristalinas novedosas del compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) y las formas amorfas del compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V).

En una modalidad de la presente invención son formas cristalinas novedosas del compuesto de fórmula (II), de manera más particular la forma Na1 y la forma Na2; y la forma amorfa Na4.

La forma amorfa Na4 del compuesto de fórmula (II) se puede caracterizar por su apariencia óptica (sólido espumoso) y la ausencia de picos estrechos en el XRD (sin patrón de XRD).

La forma amorfa Na4 se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con hidróxido de sodio, en un solvente orgánico y precipitar el producto al tratar la solución con un antisolvente o por evaporación del solvente bajo presión reducida.

La forma cristalina Na1 del compuesto de fórmula (II) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X que comprende los picos:

10

CUADRO 1

Picos de difracción de rayos X, sal sódica de la forma Na1

15

20

Ángulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
4.500	19.6206	100.0
9.020	9.7961	7.2
11.390	7.7625	1.2
12.065	7.3297	22.4
12.690	6.9701	8.5
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
16.120	5.4939	4.8
16.900	5.2421	0.9
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
18.420	4.8128	2.9
19.065	4.6514	32.4
20.050	4.4250	8.7
20.745	4.2783	13.2
21.160	4.1953	2.7

5

10

21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.600	3.7668	3.7
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
24.985	3.5611	1.7
25.665	3.4682	5.0
26.420	3.3708	7.8
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.065	2.9699	3.7
30.870	2.8943	12.2
31.355	2.8506	2.4
31.800	2.8117	7.3
32.805	2.7279	8.9
33.035	2.7094	7.0
33.640	2.6620	4.8
34.805	2.5755	18.2

15

La forma cristalina Na1 del compuesto de fórmula (II) se puede caracterizar adicionalmente por su patrón de difracción de rayos X que comprende los picos principales:

CUADRO 2

Picos de difracción de rayos X, sal sódica, forma Na1

20

Angulo (°2θ)	Separación d (Angstrom)	Intensidad Relativa (%)
4.500	19.6206	100.0
12.065	7.3297	22.4
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
19.065	4.6514	32.4

5

20.745	4.2783	13.2
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.870	2.8943	12.2
34.805	2.5755	18.2

La forma cristalina Na1 se puede preparar de acuerdo con el

10 procedimiento indicado antes, al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con hidruro de sodio, hidróxido de sodio o alcóxido inferior de sodio en un solvente orgánico o mezclas de los mismos; opcionalmente evaporar el solvente para precipitar el producto; y cristalizar o recristalizar en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similar o una mezcla

15 de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, etanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de isopropilo, preferiblemente metanol/acetato de isopropilo, opcionalmente calentamiento para disolver completamente el sólido y después agregar agua, preferiblemente en una cantidad igual a o mayor de aproximadamente 2

20 equivalentes, de manera más preferible en una cantidad igual a aproximadamente 3-5 equivalentes, de manera mucho más preferible en una cantidad igual a aproximadamente 3 equivalentes, y enfriar.

De manera alternativa, la forma cristalina Na1 se puede preparar al someter la forma amorfa Na4 a condiciones de humedad elevada.

La forma cristalina Na2 del compuesto de fórmula (II) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X que comprende los picos:

5

CUADRO 3

Picos de difracción de rayos X, sal sódica, forma Na2

	Angulo ($^{\circ}2\theta$)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
10	4.450	19.8409	7.6
	5.080	17.3817	89.5
	8.025	11.0084	3.7
	8.805	10.0348	4.1
	9.980	8.8559	2.5
	11.545	7.6587	42.6
	11.980	7.3815	7.4
	12.375	7.1468	11.1
	13.625	6.4983	71.9
	15.255	5.8034	53.3
15	17.605	5.0337	13.3
	17.990	4.9268	15.6
	18.460	4.8024	14.3
	19.040	4.6574	100.0
	19.840	4.4714	11.4
	21.115	4.2042	29.5
	21.240	4.1797	19.2
	22.325	3.9790	12.2
	22.835	3.8913	15.8
	23.890	3.7217	9.8
20	25.040	3.5534	17.4
	25.685	3.4682	35.7
	27.305	3.2635	11.4
	28.060	3.1774	7.4
	28.860	3.0911	8.6
	29.555	3.0200	7.3
	30.495	2.9290	12.2
	31.740	2.8169	15.0
	32.450	2.7569	7.4
	32.980	2.7138	10.1
	33.980	2.6362	8.8

La forma cristalina Na2 del compuesto de fórmula (II) se puede caracterizar adicionalmente por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos principales:

5

CUADRO 4

Picos de difracción de rayos X, sal sódica, forma Na2

Angulo (°2θ)	Separación d (Angstrom)	Intensidad Relativa
5.080	17.3817	89.5
11.545	7.6587	42.6
12.375	7.1468	11.1
13.625	6.4938	71.9
15.255	5.8034	53.3
17.605	5.0337	13.3
17.990	4.9268	15.6
18.460	4.8024	14.3
19.040	4.6574	100.0
19.840	4.4714	11.4
21.115	4.2042	29.5
21.240	4.1797	19.2
22.325	3.9790	12.2
22.835	3.8913	15.8
25.040	3.5534	17.4
25.665	3.4682	35.7
27.305	3.2635	11.4
30.495	2.9290	12.2
31.740	2.8169	15.0
32.980	2.7138	10.1

20

La forma cristalina Na2 se puede preparar al recrystalizar la forma cristalina Na1 a partir de un solvente orgánico anhidro, tal como acetato

de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo y similares, preferiblemente acetato de etilo sin adición de agua, por calentamiento y enfriamiento.

La forma cristalina del compuesto de fórmula (II), específicamente la forma Na1 es un trihidrato, mientras que la forma cristalina del compuesto de fórmula (II), específicamente la forma Na2 es un no hidrato, determinado por las mediciones de Karl-Fischer de % en peso de agua, como se indica en el cuadro 5.

CUADRO 5

Valores de Karl-Fischer, sales de Na

Forma	% de agua medida	% de agua teórica	Forma de hidrato
Na1	13.0-14.2%	13%	trihidrato
Na2	1.64%	0%	no hidrato

Otra modalidad de la presente invención son formas cristalinas novedosas del compuesto de fórmula (III), más particularmente la forma K1 y la forma K2; y la forma amorfa K3.

La forma amorfa K3 del compuesto de fórmula (III) se puede caracterizar por su apariencia física (sólido espumoso) y la ausencia de picos estrechos en el XRD (sin patrón de XRD).

La forma amorfa K3 se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con hidróxido de potasio en un solvente orgánico y precipitar el producto al evaporar el solvente.

La forma cristalina K1 del compuesto de fórmula (III) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos:

.

CUADRO 6

Picos de difracción de rayos X, sal potásica, forma K1

	Angulo (°2θ)	Separación d (Angstrom)	Intensidad Relativa (%)
5	4.975	17.7483	100.0
	5.830	15.1472	43.3
	7.895	11.1893	6.5
	9.940	8.8914	17.6
	10.460	8.4505	3.1
10	11.695	7.5608	4.1
	12.270	7.2077	4.6
	12.730	6.9483	2.2
	13.115	6.7452	2.7
	13.560	6.5248	12.4
	14.120	6.2673	1.1
	14.930	5.9290	31.2
	15.245	5.8072	27.2
	15.835	5.5921	2.2
	16.135	5.4888	1.5
15	17.225	5.1439	3.9
	17.645	5.0224	7.2
	17.915	4.9473	17.3
	18.420	4.8128	2.8
	18.660	4.7514	3.9
	19.060	4.6526	2.0
	19.355	4.5823	4.5
	19.960	4.4448	9.5
	20.890	4.2490	50.6
	21.510	4.1279	3.0
20	21.995	4.0379	4.0
	23.475	3.7866	15.0
	25.210	3.5298	35.6
	25.755	3.4563	5.0
	26.525	3.3577	6.5
	27.265	3.2682	2.3
	27.975	3.1869	5.2
	28.605	3.1181	4.2
	29.535	3.0220	3.9
	30.105	2.9661	18.4
	30.290	2.9484	14.4
	30.760	2.9044	4.7
	31.265	2.8586	3.4

31.710	2.8195	4.4
32.630	2.7421	2.0
32.895	2.7206	2.9
33.810	2.6490	4.3
34.165	2.6223	7.2

5

La forma cristalina K1 del compuesto de fórmula (III) se puede caracterizar adicionalmente por su difracción de rayos X que comprende los picos principales:

10

CUADRO 7

Picos de difracclón de rayos X, sal potásica, forma K1

Ángulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
9.940	8.8914	17.6
13.560	6.5248	12.4
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
17.915	4.9473	17.3
20.890	4.2490	50.6
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.16
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4

15

20

La forma cristalina K2 del compuesto de fórmula (III) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos:

CUADRO 8

Picos de difracción de rayos X, sal potásica, forma K2

	Angulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
5	4.430	19.9304	100.0
	4.940	17.8739	8.1
	5.784	15.2649	10.2
	6.275	14.0739	11.9
	7.020	12.5819	18.9
10	7.835	11.2749	4.4
	9.430	9.3711	16.4
	9.915	8.9138	5.1
	11.345	7.7932	23.5
	12.205	7.2460	6.7
	12.715	6.9565	18.1
	13.475	6.5658	24.4
	13.805	6.4095	21.8
	14.090	6.2805	15.5
	14.875	5.9508	17.9
15	15.220	5.8167	12.4
	15.505	5.7104	18.5
	15.770	5.6150	23.8
	16.495	5.3698	22.2
	16.920	5.2359	15.6
	17.355	5.1056	29.9
	17.920	4.9459	22.9
	18.495	4.7934	19.3
	19.150	4.6309	18.7
	19.795	4.4815	34.9
20	20.200	4.3925	50.1
	20.780	4.2712	19.3
	21.485	4.1326	13.2
	21.975	4.0416	9.9
	22.320	3.9799	19.1
	22.705	3.9132	18.7
	23.455	3.7898	11.1
	24.040	3.6989	22.0
	24.720	3.5986	12.5
	25.070	3.5492	13.7
	25.555	3.4829	16.2
	25.995	3.4249	18.9

5

26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4
32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

10 La forma cristalina K2 del compuesto de fórmula (III) se puede caracterizar adicionalmente por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos principales:

CUADRO 9

Picos de difracclón de rayos X, sal potásica, forma K2

15

20

Ángulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
4.430	19.9304	100.0
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
9.430	9.3711	16.4
11.345	7.7932	23.5
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4
15.505	5.7104	18.5
15.770	5.6150	23.8
16.495	5.3698	22.2
16.920	5.2359	15.6
17.355	5.1056	29.9

5	17.920	4.9459	22.9
	18.495	4.7934	19.3
	19.150	4.6309	18.7
	19.795	4.4815	34.9
	20.200	4.3925	50.1
10	20.780	4.2712	19.3
	21.485	4.1326	13.2
	21.975	4.0416	9.9
	22.320	3.9799	19.1
	22.705	3.9132	18.7
	23.455	3.7898	11.1
	24.040	3.6989	22.0
	24.720	3.5986	12.5
	25.070	3.5492	13.7
	25.555	3.4829	16.2
15	25.995	3.4249	18.9
	26.570	3.3521	10.8
	27.240	3.2712	21.1
	27.865	3.1992	19.1
	28.330	3.1477	14.7
	28.860	3.0911	12.0
	29.285	3.0472	14.7
	30.880	2.8934	15.1
	31.965	2.7976	14.4
	32.855	2.7158	9.6
	34.235	2.6171	9.6

La forma cristalina K1 y la forma K2 se pueden preparar por
 20 recristalización de la forma amorfa K3. De manera más particular, la forma
 cristalina K1 se puede preparar al recristalizar la forma amorfa K3 a partir de
 un solvente orgánico o mezclas de los mismos, preferiblemente una mezcla
 de acetato de etilo/metanol, en donde el por ciento de metanol es mayor que o
 igual a aproximadamente 5%, por calentamiento y enfriamiento.

De manera alternativa, la forma cristalina K1 se puede preparar al recrystalizar la forma amorfa K3, la forma cristalina K2 o una mezcla de las mismas, a partir de un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, etanol, metanol y similares o a partir de una mezcla de los mismos tal como etanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo y similares, preferiblemente a partir de etanol por calentamiento y enfriamiento.

La forma cristalina K2 se puede preparar al recrystalizar la forma amorfa K3 a partir de un solvente orgánico o mezcla de los mismos, preferiblemente una mezcla de acetato de etilo/metanol en donde el por ciento de metanol es menor de aproximadamente 5%, por calentamiento y enfriamiento.

De manera alternativa, la forma cristalina K2 se puede preparar al recrystalizar la forma amorfa K3 a partir de un solvente orgánico o mezcla de los mismos, preferiblemente una mezcla de acetato/metanol en donde el por ciento de metanol es mayor de aproximadamente 5%, por calentamiento de la mezcla para evaporar el exceso de metanol, medido por un incremento en la temperatura de ebullición mayor de aproximadamente 70°C y enfriamiento.

La forma cristalina K1 y la forma K2 del compuesto de fórmula (III) son no hidratos, es determinada por las mediciones de Karl-Fischer del % en peso de agua, como se incluye en la cuadro 10.

CUADRO 10

Valores de Karl-Fischer, sales de K

5

Forma	% de Agua Medida	% de Agua Teórica	La forma de Hidrato
K1	0.16%	0%	no hidrato
K2	1.09%	0%	no hidrato

Otra modalidad de la presente invención es una forma amorfa del compuesto de fórmula (IV), de manera más particular la forma Li1.

10 La forma amorfa Li1 del compuesto de fórmula (IV) se puede caracterizar por su apariencia física (sólido espumoso) y la ausencia de picos estrechos en el XRD (sin patrón XRD).

La forma amorfa Li1 se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con hidróxido de litio en un solvente orgánico o con alquilitio en un solvente orgánico inerte bajo condiciones anhidras; y precipitar
15 el producto por evaporación del solvente.

Otra modalidad adicional de la presente invención es una forma amorfa del compuesto de fórmula (V), más particularmente la forma Mg1.

La forma amorfa Mg1 del compuesto de fórmula (V) se puede caracterizar por sus propiedades físicas (sólido espumoso) y por la ausencia
20 de picos estrechos en el XRD (sin patrón de XRD).

La forma amorfa Mg1 se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con alcóxido inferior de magnesio en un solvente

orgánico y precipitar el producto con un antisolvente o por evaporación del solvente bajo presión reducida.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se referirá a un animal, preferiblemente un mamífero, de manera más preferible un humano
5 quien es el objeto de tratamiento, observación o experimento.

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que es observado por el investigador,
10 veterinario, doctor u otro médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o del desorden que es tratado.

Las sales de la presente invención se pueden administrar al sujeto en necesidad de las mismas a cualquier nivel de dosificación siempre que la cantidad sea terapéuticamente eficaz. Las dosificaciones óptimas que
15 se van a administrar se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica y variarán con la sal particular utilizada, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que es tratado que incluye la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, obligarán
20 a ajustar las dosificaciones.

La presente invención proporciona además un método para tratar la epilepsia en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar cualquiera de las sales como se definen en la presente en una

cantidad terapéuticamente eficaz. Preferiblemente, para tratar epilepsia, las sales se administran en un intervalo de dosificación de aproximadamente 10 a 650 mg/diariamente, de manera más preferible en el intervalo de aproximadamente 16 a 325 mg/una vez o dos veces al día.

5 Las sales de la presente invención se pueden administrar por cualquier método adecuado, como será evidente para un experto en la técnica. De manera más particular, las sales del compuesto de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier método perentoral que incluye, pero que no se limita a vía oral, pulmonar, intraperitoneal (ip), intramuscular (im),
10 intravenosa (iv), subcutánea (sc), transdérmica, bucal, nasal, sublingual, ocular, rectal y vaginal como vías de administración. Las sales del compuesto de fórmula (I) también se pueden administrar directamente al sistema nervioso por medio de las vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intramedular o perimedular,
15 con o sin dispositivos de bombeo. Será evidente con facilidad para aquellos expertos en la técnica que cualquier dosis o secuencia de administración que proporcione el efecto terapéutico deseado es adecuada para uso en la presente invención.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente
20 invención, una o más de las sales descritas en la presente se mezclan de manera íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales, portador el cual puede adquirir una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para

administración, por ejemplo oral, por supositorio o parenteral. Al preparar las composiciones en una forma de dosificación oral se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. De este modo, para preparaciones orales líquidas tales como, por ejemplo suspensiones elixires y soluciones, los

5 portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes

10 desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se utilizan obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden estar recubiertas con azúcar o con un recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Se pueden preparar

15 supositorios en los cuales se puede utilizar como un portador manteca de cacao. Para vía parenteral, el portador habitualmente comprende agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para propósitos tales como auxiliares en la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden utilizar portadores

20 líquidos apropiados, agentes que mejoren la suspensión y similares.

Las composiciones farmacéuticas en la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo tableta, cápsula, polvo, inyección,

cucharada, supositorio y similar, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos describen la invención con mayor detalle y se pretende que ilustren la invención pero no que la limiten.

5

EJEMPLO 1

Sal Potásica – Forma K2

Se disuelven 853.6 mg de topiramato en 2.5 ml de THF. La
10 solución se enfría en un baño con hielo. A la solución se le agrega después
butóxido de potasio 1M en 2.5 ml de THF, a gotas. La solución se agita
durante 30 min. Se forma un precipitado. El precipitado se filtra y se coloca en
un horno al vacío, a 34°C para proporcionar la sal de potasio como la forma
K2, como un sólido.

15

EJEMPLO 2

Sal Potásica – Forma K2

Se disuelven topiramato (1,0007 g, 2.95 mmoles) en 20 ml de
20 dietiléter. La solución se enfría en un baño de agua con hielo bajo N₂. Se
agrega a gotas terbutóxido de potasio 1M en THF (2.95 ml, 2.95 mmoles) a la
solución. La solución se agita durante 30 min y se forma un precipitado. El
precipitado se filtra bajo N₂, se lava con dietiléter adicional y se seca en un

homo al vacío, a temperatura ambiente para proporcionar el producto de la sal potásica como la forma K2, como un sólido blanco.

EJEMPLO 3

5

Sal Potásica – Forma K3

Se disuelven 0.7512 g de topiramato en 15 ml de tolueno. Se agregan 0.1440 g de hidróxido de potasio y la solución se agita a 360 rpm. Se une una trampa de Dean Stark y se incrementa la temperatura del plato
10 caliente hasta que el tolueno se encuentra en reflujo rápido (a aproximadamente 185°C). La solución se mantiene a reflujo durante 24 horas. Se permite que la solución se enfríe lentamente y después se filtra. El solvente restante se separa por evaporación giratoria en un baño que se ajusta a 30°C. Los sólidos que permanecen en el matraz se disuelven en 2 ml
15 de acetato de etilo. A la solución se le agrega después 15 ml de hexano lo que resulta en la formación de un precipitado. El precipitado se recolecta por filtración al vacío y se lava con 30 ml de dietiléter para proporcionar la sal potásica como forma K3, como un sólido. El sólido se almacena sobre P₂O₅.

20

EJEMPLO 4

Sal Sódica – Forma Na1

Una cantidad de 71.1 mg de hidruro de sodio (dispersión 60% en aceite mineral) se enjuaga 3 veces con pentano y se seca bajo N₂ durante 30 min. Se agrega a gotas una solución de 500 mg de topiramato disuelto en 3 ml de THF. Después se agrega una solución adicional de 103 mg de topiramato en 2 ml de THF. La solución se agita en un baño de agua y hielo bajo N₂ durante la noche. A la solución se le agregan 4 ml de hexano y la solución se agita nuevamente durante la noche, lo que resulta en la formación de un precipitado turbio. La solución se coloca en un refrigerador y después en un congelador durante la noche. La solución se separa del congelador y después se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. El precipitado resultante se recolecta por filtración al vacío y se seca al aire para proporcionar la sal de sodio como la forma Na1 como un sólido.

EJEMPLO 5

Sal Sódica – Forma Na3

Una cantidad de 0.1076 g de hidruro de sodio (dispersión 60% en aceite mineral) se enjuaga con 30 ml de hexanos bajo N₂. La capa superior de la solución se separa con una pipeta seca. Los hexanos restantes se evaporan por evaporación rápida bajo N₂ durante aproximadamente 1 hora. Después se agregan 2 ml de THF a la suspensión de hidruro de sodio y la suspensión resultante se enfría en un baño de agua con hielo. Se agrega a gotas una solución de 853.8 mg de topiramato en 2.5 ml de THF a la

suspensión de hidruro de sodio fría. Después se agregan a la mezcla 25 ml de hexanos, lo que resulta en la formación de un precipitado. El precipitado se filtra al vacío, se lava con hexanos adicionales y después se coloca en un horno al vacío, a 34°C durante aproximadamente 1 h.

- 5 El sólido resultante después se mezcla con 40 ml de dietiléter y se somete a sonicación. La solución se filtra al vacío y el precipitado se seca en un horno al vacío, a 34°C para proporcionar la sal de sodio como la forma Na₃, como un sólido.

10

EJEMPLO 6

Sal Sódica – Forma Na₄

- Una cantidad de 507 mg de hidruro de sodio se enjuaga 4 veces con 10 ml de pentano y después se permite que seque bajo una corriente de N₂. Después se agrega una solución de 3.5 g de topiramato en 10 ml de THF al hidruro de sodio y se agita a temperatura ambiente. La solución se enfría en un baño de hielo seco/alcohol isopropílico y después se permite que se caliente hasta la temperatura ambiente. La solución se filtra a través de un filtro de nylon de 0.2 m. Después se permite que la solución repose bajo una corriente de N₂ durante la noche, para evaporar lentamente el solvente. Al residuo se le agregan 15 ml de hexanos. La mezcla resultante se sonica y los lados del recipiente se raspan para inducir precipitación del producto. Se agregan 1.5 ml de THF y la suspensión se agita a temperatura ambiente y se
- 15
- 20

deja reposar bajo N_2 durante 2 días. El precipitado resultante se recolecta por filtración al vacío, se enjuaga 3 veces con 5 ml de hexanos y se coloca durante 6 horas en un horno al vacío a temperatura ambiente para proporcionar la sal de sodio como la forma Na4, como un sólido. El sólido se muele ligeramente con un mortero y mano de ágata, antes de la prueba.

EJEMPLO 7

Preparación de la Sal Sódica, Forma Na4

Se disuelve topiramato (3.4 g, 10 mmoles) en 40 ml de THF a temperatura ambiente, después se trata con NaOH acuoso 50% (0.8 g, 10 mmoles). Al finalizar la adición se forma una solución transparente. Se evapora el THF bajo presión reducida y el residuo oleoso se coloca bajo vacío para eliminar cualquier solvente restante o agua. El producto se forma como una espuma blanca, un sólido amorfo. El análisis por XRD confirma que el producto es amorfo.

EJEMPLO 8

Preparación de la Sal Sódica, Forma Na1

20

Se trata topiramato (3.39 g, 10 mmoles) en 50 ml de THF con etóxido de sodio (21% en peso, 3.24 g, 10 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Se evapora el etanol, se disuelve el residuo en 100 ml

de terbutilmetiléter y se trata con H_2O (~ 0.4 g), lo que resulta en la formación de un sólido cristalino. El sólido se recolecta por filtración y se seca al aire (3.9 g en dos cosechas). El sólido se suspende en 30 ml de acetato de etilo y se calienta justo lo suficiente para disolver el sólido sin perder nada de agua.

- 5 La solución se filtra rápidamente a través de un tapón de algodón pequeño y se permite que repose a temperatura ambiente. El producto se separa por cristalización después de aproximadamente 20 min. El sólido se recolecta por filtración, se lava con una cantidad pequeña de acetato de etilo y se seca al aire.

10 Agua (% en peso, por KF): 14.2%.

EJEMPLO 9

Preparación de la Sal Sódica, Forma Na1

- 15 Se suspende hidruro de sodio (95%, 0.51 g, 20 mmoles) en 100 ml de THF a temperatura ambiente. Se agrega en porciones a la suspensión topiramato (6.78 g, 20 mmoles). Al final de la adición se forma una solución casi transparente. La solución se filtra rápidamente a través de un tapón de algodón pequeño y el THF se evapora bajo presión reducida. El
- 20 residuo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y 1 g de agua. Se permite que la solución se enfríe a temperatura ambiente en donde el producto comienza a separarse por cristalización, y después se enfría en un baño con hielo. el

sólido se recolecta por filtración, se lava con una cantidad pequeña de acetato de etilo y se seca al aire.

Agua (% en peso, por KF): 13.5%.

5

EJEMPLO 10

Preparación de la Sal Sódica, Forma Na1 y Na2

Se disuelve topiramato (13.56 g, 40 mmoles) en 120 ml de THF a temperatura ambiente, después se trata con NaOH acuoso 50% (3.2 g, 40 mmoles). Al finalizar la adición se forma una solución transparente. Se evapora el THF bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 150 ml de acetato de etilo. Se agregan aproximadamente 2 g de agua a la solución, con agitación. El producto comienza a separarse por cristalización poco después. Se permite que la mezcla repose a temperatura ambiente durante 15 min, después se enfría en un baño con hielo hasta aproximadamente 5°C. El producto, como la forma Na1, se recolecta por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca al aire.

Agua (% en peso, por KF): 13.58%.

20

Recristalización para Preparar la Forma Na2:

Se mezcla una muestra del producto (3 g, 7.2 mmoles) con 50 ml de acetato de etilo y se calienta en un baño de vapor hasta que se disuelve el sólido. La solución opalescente se filtra en caliente y después se permite que

repose a temperatura ambiente. El producto se separa por cristalización como un sólido blanco; la mezcla se enfría adicionalmente en un baño de hielo. El sólido se recolecta por filtración y se enjuaga con 10 ml de acetato de etilo frío y después se seca al aire para proporcionar el producto como la forma Na2.

5 Agua: 1.64% en peso por análisis de KF

EJEMPLO 11

Preparación de la Sal Potásica, Forma K1

10 Se agita hidróxido de potasio (85%, 0.66 g, 10 mmoles) en 50 ml de etanol a temperatura ambiente junto con topiramato (3.39 g, 10 mmoles). Todos los sólidos se disuelven en algunos minutos. El solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y 0.4 g de agua, y se permite que repose. La solución después se enfría en un baño
15 de hielo, y se separa por cristalización un sólido blanco. El sólido se recolecta por filtración, se lava con una cantidad pequeña de acetato de etilo y se seca al aire.

Agua (% en peso por KF): 1.7%

20

EJEMPLO 12

Preparación de la Sal Potásica, Forma K1

Se disuelve hidróxido de potasio (85%, 0.1.32 g, 20 mmoles) en 2 ml de H₂O temperatura ambiente. Se agregan topiramato (6.78 g, 20 mmoles) en 75 ml de acetato de etilo al KOH y la mezcla se agita a temperatura ambiente para proporcionar una solución transparente. El
5 solvente se evapora bajo presión reducida, el residuo se vuelve a disolver en 150 ml de acetato de etilo y se permite que repose. La solución después se enfría en un baño con hielo, y se separa por cristalización un sólido blanco. El sólido se recolecta por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca al aire.

Agua (% en peso por KF): 0.24%.

10

Recristalización:

Se suspende una muestra del producto (2 g, 5.3 mmoles) en 50 ml de acetato de etilo y 5 ml de metanol, y la mezcla se calienta en un baño de vapor hasta que se disuelve el sólido. El calentamiento continúa
15 hasta evaporar parte del metanol y se permite que la solución resultante repose a temperatura ambiente. El producto se separa por cristalización como un sólido blanco, el cual se recolecta por filtración y se seca al aire.

Agua (% en peso por KF): 0.23%.

20

EJEMPLO 13

Preparación de la Sal Potásica, Forma K1

Se agrega terbutóxido de potasio (1M en THF, 30 mmoles) a una solución de topiramato (10.2 g, 30 mmoles) en 75 ml de THF y la mezcla se agita a temperatura ambiente para proporcionar una solución transparente. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 150 ml de acetato de etilo y 20 ml de metanol. La solución se calienta para evaporar parte del metanol (se observa que la temperatura de ebullición se incrementa de 64 a 70°C). Se permite que la solución repose, una parte del producto se separa por cristalización. El sólido se recolecta por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca al aire.

10 Agua (% en peso por KF): 0.24%.

Se concentra el filtrado y se permite que repose a temperatura ambiente para proporcionar una segunda cosecha.

EJEMPLO 14

Preparación de la Sal Potásica, Forma K1 y K2

Se agrega hidróxido de potasio (85%, 7.26 g, 110 mmoles) a temperatura ambiente, a una solución de topiramato (39 g, 115 mmoles) en 250 ml de THF y 50 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min, hasta que la totalidad del KOH se ha disuelto para proporcionar una solución transparente. El solvente se evapora bajo presión reducida y se mezclan 51.2 g del residuo oleoso con 300 ml de acetato de etilo y 15 ml de metanol y después se calienta en un baño de

vapor. El residuo se vuelve un sólido blanco y después se disuelve completamente para proporcionar una solución transparente. Se permite que la solución se enfríe a temperatura ambiente, se siembra con algunos cristales de la sal de K y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recolecta por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca al aire para proporcionar la forma K1 como un sólido.

Karl-Fischer % en peso de agua: 0.16%.

El filtrado se calienta para eliminar la mayor parte del metanol (la temperatura de ebullición se incrementa de 64°C a 75°C y el volumen total se reduce a 300 ml). Se permite que la solución repose a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h, un sólido blanco duro precipita y se descompone antes de la filtración. El sólido se enjuaga con acetato de etilo y se seca al aire para proporcionar K2 como un sólido. El sólido inicialmente se comporta como un material higroscópico (se vuelve pegajoso) antes de secarse al aire; después del secado no presenta propiedades higroscópicas.

Karl-Fischer % en peso de agua: 1.09%.

EJEMPLO 15

Preparación de la Sal Potásica, Forma K3

20

Se disuelve hidróxido de potasio (85%, 13.2 g, 200 mmoles) en 25 ml de agua y se agrega a temperatura ambiente a una solución de topiramato (68.6 g, 202 mmoles) en 500 ml de THF, después se agita a

temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se evapora bajo presión reducida para proporcionar 80.9 g de un sólido espumoso. El análisis por KRD confirma que el sólido es amorfo.

5

EJEMPLO 16**Preparación de la Sal de Litio, Forma LI1**

Se agrega lentamente n-butilitio (10 ml de una solución 2M en ciclohexano, 20 mmoles) a una solución de topiramato (7.0 g, 20.6 mmoles) en 50 ml de THF a aproximadamente 25-35°C. El solvente se evapora bajo presión reducida para proporcionar un sólido amorfo espumoso y de color amarillo claro. El análisis por XRD confirma que el sólido es amorfo.

10

EJEMPLO 17

15

Preparación de la Sal de Magnesio, Forma Mg1

Se calientan en un baño de vapor virutas de magnesio (0.24 g, 10 matm) en 100 ml de metanol, hasta que el Mg se disuelve. Se agrega topiramato (6.78 g, 20 mmoles) a la solución de Mg-metóxido y se calienta en un baño de vapor durante aproximadamente 5 min, después se enfría a temperatura ambiente. Se evita cualquier contacto con agua. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se seca adicionalmente bajo vacío a temperatura ambiente hasta un peso constante para proporcionar el

20

producto como un sólido amorfo espumoso blanco. El análisis por XRD confirma que el sólido es amorfo.

EJEMPLO 18

5

Preparación de la Sal Sódica, Forma Na1

Se disuelve topiramato (50 g, 0.147 moles) en 600 ml de acetato de isopropilo y se trata con NaOCH_3 30% en 28.5 ml de metanol. La solución amarilla clara se calienta a reflujo para destilar parte del solvente (un azeótropo de metanol/acetato de isopropilo, 70.2/29.8, p.b., 64°C) hasta que se observa que la temperatura en el matraz alcanza los 85°C. La mezcla de reacción después se enfría a aproximadamente 20-25°C. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite (para eliminar cualquier residuo insoluble) y se enjuaga con 60 ml de acetato de isopropilo. La solución después se calienta a 50°C. A la solución se le agregan 7.9 ml de agua, durante 1 min. Se permite que el producto cristalice a aproximadamente 20-25°C durante la noche. El sólido se recolecta por filtración, se lava con 50 ml de acetato de isopropilo y se seca en un horno al vacío que contiene un tazón de agua, a 30°C durante 24 h.

20

Agua (% en peso, por KF): 13%.

EJEMPLO 19

Preparación de la Sal Sódica, Forma Na1

Se disuelve topiramato (50 g, 0.147 moles) en 367 ml de acetato de isopropilo (2.5 l/mol). Se agrega a temperatura ambiente metóxido de sodio 30% en metanol (27.2 ml, 1 equivalente). La mezcla se agita durante 10 min y
5 después se filtra a aproximadamente 22-25°C. El filtrado después se calienta a 35°C. Posteriormente se agrega agua (8 ml, 3 equivalentes) y la cristalización comienza después de la siembra. La mezcla se enfría a aproximadamente 22-25°C durante 30 min, y después se enfría adicionalmente con hielo y agua hasta aproximadamente 0-5°C. El precipitado
10 se separa por filtración, se lava con 50 ml de acetato de isopropilo (0.35 l/mol) y se seca a 35°C bajo vacío durante 18 h.

EJEMPLO 20

Recristalización de la Sal Potásica, Forma K1

15

La sal potásica sólida de topiramato (66 g; una mezcla de las dos formas polimórficas K2 y K3) se suspende en 250 ml de etanol y la mezcla se calienta hasta ebullición hasta que la totalidad del sólido se disuelve. La solución caliente se filtra a través de Celite y la mezcla se diluye hasta un
20 volumen final de 360 ml con etanol adicional. La solución transparente se siembra, mientras aún está caliente, con algunos cristales de la forma K1 sólida y se permite que repose a temperatura ambiente sin enfriamiento externo. Conforme la solución se comienza a enfriar, el producto sólido se

separa por cristalización lentamente. El matraz de cristalización se mantiene en un refrigerador durante la noche y la mezcla fría se filtra para aislar el producto sólido. El sólido cristalino se enjuaga con etanol frío, después con dietiléter y posteriormente se seca al aire.

- 5 El filtrado se concentra hasta aproximadamente 150 ml y se permite que repose a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido resultante se recolecta por filtración, se enjuaga con etanol frío y se seca al aire. El patrón por XRD muestra la forma K1.

10

EJEMPLO 21

Preparación de la Sal Potásica, Forma K1

- Se suspende topiramato (163.8 g, 482 mmoles) en 500 ml de etanol. A la mezcla después se le agrega etóxido de potasio en etanol (24%,
15 168 g, 479 mmoles). Casi todo el topiramato se disuelve al final de la adición (volumen total ~ 750 ml). La cristalización inicial resulta en un sólido similar a pasta. La mezcla se calienta suavemente en un baño de vapor hasta que se vuelve fluida. El calentamiento continúa después en una placa caliente con agitación hasta que la totalidad del sólido se ha disuelto. La solución caliente
20 se filtra a través de Celite y se enjuaga con 50 ml de etanol caliente. La solución se calienta nuevamente hasta ebullición para formar una solución transparente. La solución se siembra con cristales de la forma K1 mientras está caliente y después se permite que repose a temperatura ambiente

durante la noche. El matraz se enfría en un baño de hielo durante 2 h y el sólido se recolecta por filtración. El sólido se enjuaga con 100 ml de etanol frío, y después con dietiléter y se seca al aire. El sólido se seca adicionalmente en un horno al vacío a aproximadamente 40-50°C durante la noche. El patrón XRD muestra la forma K1.

Agua (% en peso por KF): 0.14%

El filtrado se concentra a aproximadamente 200 ml. Se permite que la solución repose a temperatura ambiente para proporcionar una segunda cosecha de la forma K1.

10

EJEMPLO 22

Prueba de Ataque de Electrochoque Máximo (MES)

Se determina la actividad anticonvulsiva utilizando la prueba MES, como se describe por Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR. Experimental selection, quantification, y evaluation of anticonvulsants. In Levy RH, et al., eds. *Antiepileptic Drugs*, 3rd ed. New York: Raven Press, 1989:85-102.

En este procedimiento se suministra durante 0.2 sec una corriente alterna de 60 Hz (a ratones 50 mA, a ratas 150 mA) a través de electrodos en la córnea mediante un aparato que es capaz de regular con precisión la intensidad y duración de corriente. El lado cóncavo del electrodo (2 mm de diámetro para ratones; 4.0 mm de diámetro para ratas) se coloca en

cada córnea. La corriente produce de manera confiable, en todos los roedores, un episodio convulsivo único que incluye, como un componente, extensión tónica límbica de las extremidades. Inmediatamente antes de la colocación de los electrodos en la córnea se coloca en cada electrodo una
5 gota de solución salina (un electrolito que promueve la dispersión de la corriente y que reduce la mortalidad). Los roedores se retienen manualmente durante este procedimiento y se liberan inmediatamente después de la estimulación para permitir la observación de la convulsión durante todo su desarrollo.

- 10 El compuesto de prueba o el vehículo correspondiente se administra a roedores que han permanecido en ayuno durante la noche mediante vía de administración oral (por sonda). (El compuesto de prueba o el vehículo se pueden administrar de manera alternativa por una vía de administración intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular).
- 15 Posteriormente se administra la estimulación eléctrica a los roedores en un momento que corresponde al momento que se sospecha se presenta la actividad máxima del compuesto de prueba. La prueba se completa cuando se ha observado la totalidad del desarrollo de la convulsión (habitualmente menos de 1 minuto después de la estimulación eléctrica) y los roedores son
20 sacrificados de inmediato por inhalación de dióxido de carbono.

La desaparición del componente extensor tónico de las extremidades posteriores del ataque se considera como la variable predefinida para esta prueba. La ausencia de este componente indica que el compuesto

de prueba tiene la capacidad de impedir la disiminación de la descarga de ataque a través del tejido neural. El valor DE₅₀ del compuesto de prueba es la dosis calculada necesaria para bloquear el componente extensor tónico de las extremidades posteriores del ataque inducido por MES en 50% de los roedores probados.

La forma K1 de la sal potásica de topiramato (el compuesto de fórmula (Ia)) se prueba en ratas de acuerdo con el procedimiento exterior, por medio de dosificación oral. Se determina el valor DE₅₀ calculado en dos mediciones separadas como 3.1 g/kg y 8.1 mg/kg a las 2 horas después de la dosificación.

La forma K1 de la sal potásica de topiramato (el compuesto de fórmula (Ia)) se prueban ratones de acuerdo con el procedimiento anterior, por dosificación oral e IP, con resultados de DE₅₀ calculadas, como sigue:

	Dosificación oral	DE ₅₀ @ 2 h = 40.6 mg/kg
15	Dosificación IP	DE ₅₀ @ 2 h = 26.8 mg/kg
	Dosificación IV	DE ₅₀ @ 5 min = 41.51 mg/kg

La forma Na1 de la sal sódica de topiramato (el compuesto de fórmula (Ia)) se prueba en ratas de acuerdo con el procedimiento anterior, por dosificación oral. Se determina el valor de DE₅₀ calculado como 4.8 mg/kg a las 2 horas después de la dosificación.

La forma Na1 de la sal sólida de topiramato (el compuesto de fórmula (Ia)) se prueba en ratones de acuerdo con el procedimiento anterior, la dosificación IP con resultados de DE₅₀ calculados, como sigue:

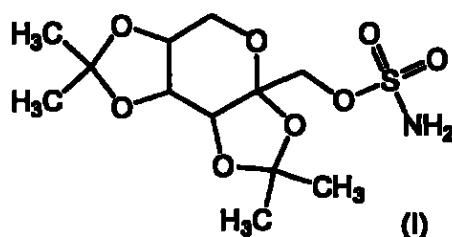
Dosificación IP DE_{50} @ 30 min = 45.44 mg/kg

Dosificación IV DE_{50} @ 5 min = 46.18 mg/kg

Aunque la especificación anterior describe los principios de la presente invención con ejemplos que se proporcionan con el propósito de
5 ilustración, se comprenderá que la práctica de la invención abarca la totalidad de las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como se encuentran dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una sal de un compuesto de fórmula (I)



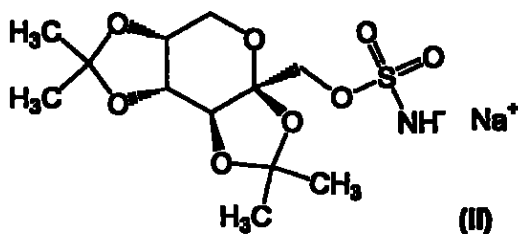
- 10 en donde la sal del compuesto de fórmula (I) se forma en el grupo sulfamato.

2.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I) es topiramato.

- 3.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el metal alcalino o el catión magnesio desplaza
15 un átomo de hidrógeno del sulfamato.

4.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal de sodio de topiramato.

- 5.- La sal de conformidad con la reivindicación 4,
20 caracterizada además porque es de la fórmula (II)



6. La sal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

5

10

15

20

Angulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
4.500	19.6206	100.0
9.020	9.7961	7.2
11.390	7.7625	1.2
12.065	7.3297	22.4
12.690	6.9701	8.5
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
16.120	5.4939	4.8
16.900	5.2421	0.9
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
18.420	4.8128	2.9
19.065	4.6514	32.4
20.050	4.4250	8.7
20.745	4.2783	13.2
21.160	4.1953	2.7
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.600	3.7668	3.7
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
24.985	3.5611	1.7
25.665	3.4682	5.0
26.420	3.3708	7.8
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.065	2.9699	3.7
30.870	2.8943	12.2

5

31.355	2.8506	2.4
31.800	2.8117	7.3
32.805	2.7279	8.9
33.035	2.7094	7.0
33.640	2.6620	4.8
34.805	2.5755	18.2

7.- La sal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

10

15

20

Angulo (°2θ)	Separación d (Angstrom)	Intensidad Relativa (%)
4.500	19.6206	100.0
12.065	7.3297	22.4
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
19.065	4.6514	32.4
20.745	4.2783	13.2
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.870	2.8943	12.2
34.805	2.5755	18.2

8.- La sal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

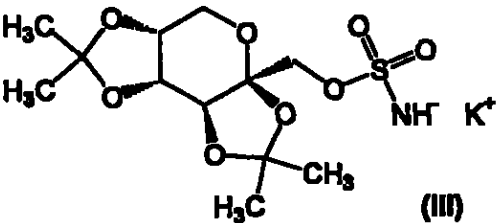
	Ángulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
5	4.450	19.8409	7.6
	5.080	17.3817	89.5
	8.025	11.0084	3.7
	8.805	10.0348	4.1
	9.980	8.8559	2.5
10	11.545	7.6587	42.6
	11.980	7.3815	7.4
	12.375	7.1468	11.1
	13.625	6.4983	71.9
	15.255	5.8034	53.3
	17.605	5.0337	13.3
	17.990	4.9268	15.6
	18.460	4.8024	14.3
	19.040	4.6574	100.0
	19.840	4.4714	11.4
15	21.115	4.2042	29.5
	21.240	4.1797	19.2
	22.325	3.9790	12.2
	22.835	3.8913	15.8
	23.890	3.7217	9.8
	25.040	3.5534	17.4
	25.665	3.4682	35.7
	27.305	3.2635	11.4
	28.060	3.1774	7.4
	28.860	3.0911	8.6
20	29.555	3.0200	7.3
	30.495	2.9290	12.2
	31.740	2.8169	15.0
	32.450	2.7569	7.4
	32.980	2.7138	10.1
	33.980	2.6362	8.8

9.- La sal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

5	Ángulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
	5.080	17.3817	89.5
	11.545	7.6587	42.6
	12.375	7.1468	11.1
	13.625	6.4938	71.9
10	15.255	5.8034	53.3
	17.605	5.0337	13.3
	17.990	4.9268	15.6
	18.460	4.8024	14.3
	19.040	4.6574	100.0
15	19.840	4.4714	11.4
	21.115	4.2042	29.5
	21.240	4.1797	19.2
	22.325	3.9780	12.2
	22.835	3.8913	15.8
	25.040	3.5534	17.4
	25.665	3.4682	35.7
	27.305	3.2635	11.4
	30.495	2.9290	12.2
	31.740	2.8169	15.0
	32.980	2.7138	10.1

10. La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal de potasio de topiramato.

20 11.- La sal de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque es de la fórmula (III)



12.- La sal de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

	Ángulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
5	4.975	17.7483	100.0
	5.830	15.1472	43.3
	7.895	11.1893	6.5
	9.940	8.8914	17.6
	10.460	8.4505	3.1
10	11.695	7.5608	4.1
	12.270	7.2077	4.6
	12.730	6.9483	2.2
	13.115	6.7452	2.7
	13.560	6.5248	12.4
	14.120	6.2673	1.1
	14.930	5.9290	31.2
	15.245	5.8072	27.2
	15.835	5.5921	2.2
	16.135	5.4888	1.5
15	17.225	5.1439	3.9
	17.645	5.0224	7.2
	17.915	4.9473	17.3
	18.420	4.8128	2.8
	18.660	4.7514	3.9
	19.060	4.6526	2.0
	19.355	4.5823	4.5
	19.960	4.4448	9.5
	20.890	4.2490	50.6
	21.510	4.1279	3.0
20	21.995	4.0379	4.0
	23.475	3.7866	15.0
	25.210	3.5298	35.6
	25.755	3.4563	5.0
	26.525	3.3577	6.5
	27.265	3.2682	2.2
	27.975	3.1869	5.2
	28.605	3.1181	4.2
	29.535	3.0220	3.9
	30.105	2.9661	18.4
	30.290	2.9484	14.4
	30.760	2.9044	4.7
	31.265	2.8586	3.4

31.710	2.8195	4.4
32.630	2.7421	2.0
32.895	2.7206	2.9
33.810	2.6490	4.3
34.165	2.6223	7.2

5

13.- La sal de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

10

Angulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
9.940	8.8914	17.6
13.560	6.5248	12.4
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
17.915	4.9473	17.3
20.890	4.2490	50.6
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.16
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4

15

20

14.- La sal de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

	Ángulo (°2θ)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
	4.430	19.9304	100.0
	4.940	17.8739	8.1
	5.784	15.2649	10.2
	6.275	14.0739	11.9
	7.020	12.5819	18.9
5	7.835	11.2749	4.4
	9.430	9.3711	16.4
	9.915	8.9138	5.1
	11.345	7.7932	23.5
	12.205	7.2460	6.7
	12.715	6.9565	18.1
	13.475	6.5658	24.4
	13.805	6.4095	21.8
	14.090	6.2805	15.5
10	14.875	5.9508	17.9
	15.220	5.8167	12.4
	15.505	5.7104	18.5
	15.770	5.6150	23.8
	16.495	5.3698	22.2
	16.920	5.2359	15.6
	17.355	5.1056	29.9
	17.920	4.9459	22.9
	18.495	4.7934	19.3
	19.150	4.6309	18.7
15	19.795	4.4815	34.9
	20.200	4.3925	50.1
	20.780	4.2712	19.3
	21.485	4.1326	13.2
	21.975	4.0416	9.9
	22.320	3.9799	19.1
	22.705	3.9132	18.7
	23.455	3.7898	11.1
	24.040	3.6989	22.0
20	24.720	3.5986	12.5
	25.070	3.5492	13.7
	25.555	3.4829	16.2
	25.995	3.4249	18.9

5

26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4
32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

15. La sal de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

15

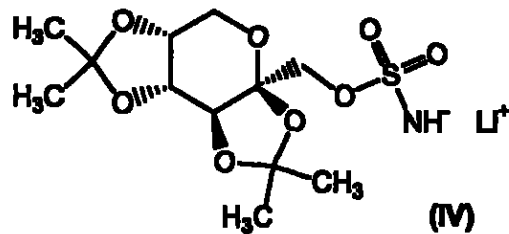
20

Angulo ($^{\circ}2\theta$)	Separación d (Ångstrom)	Intensidad Relativa (%)
4.430	19.9304	100.0
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
9.430	9.3711	16.4
11.345	7.7932	23.5
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4
15.505	5.7104	18.5
15.770	5.6150	23.8
16.495	5.3698	22.2
16.920	5.2359	15.6
17.355	5.1056	29.9

	17.920	4.9459	22.9
	18.495	4.7934	19.3
	19.150	4.6309	18.7
	19.795	4.4815	34.9
	20.200	4.3925	50.1
	20.780	4.2712	19.3
	21.485	4.1326	13.2
5	21.975	4.0416	9.9
	22.320	3.9799	19.1
	22.705	3.9132	18.7
	23.455	3.7898	11.1
	24.040	3.6989	22.0
	24.720	3.5986	12.5
	25.070	3.5492	13.7
	25.555	3.4829	16.2
	25.995	3.4249	18.9
10	26.570	3.3521	10.8
	27.240	3.2712	21.1
	27.865	3.1992	19.1
	28.330	3.1477	14.7
	28.860	3.0911	12.0
	29.285	3.0472	14.7
	30.880	2.8934	15.1
	31.965	2.7976	14.4
	32.955	2.7158	9.6
15	34.235	2.6171	9.6

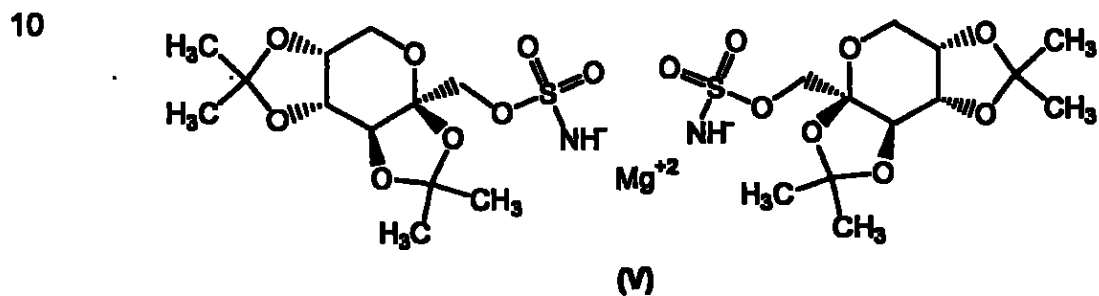
16.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal de litio de topiramato.

17.- La sal de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque es de la fórmula (IV):



5 18.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal de magnesio de topiramato.

19.- La sal de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque es de la fórmula (V):



15 20.- Una composición farmacéutica que comprende una sal de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

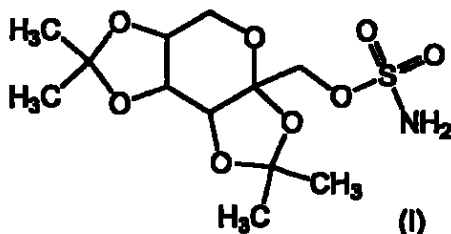
21. Una composición farmacéutica preparada al combinar una sal de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20

22.- Un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende combinar una sal de conformidad con la reivindicación 1, con un portador farmacéuticamente aceptable.

23.- Un procedimiento para preparar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula (I), que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)

5

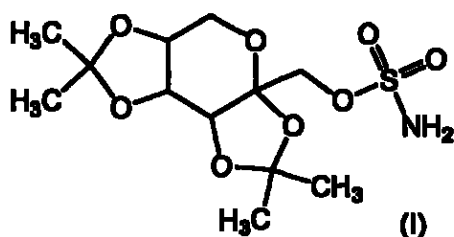


con un hidruro de metal alcalino bajo condición anhidra, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido inferior de metal alcalino o una amida de metal alcalino bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico; y precipitar el producto.

24.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque el hidruro de metal alcalino es hidruro de sodio, el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio, el alcóxido inferior de metal alcalino es alcóxido inferior de sodio o la amida de metal alcalino es amida de sodio.

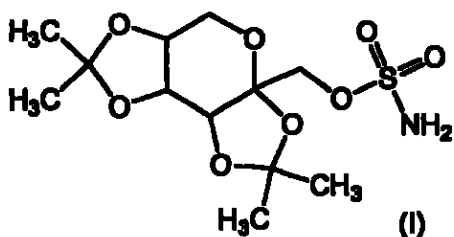
25.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque el hidruro de metal alcalino es hidruro de potasio, el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de potasio, el alcóxido inferior de metal alcalino es alcóxido inferior de potasio o la amida de metal alcalino es amida de potasio.

26.- Un procedimiento para preparar una sal de litio de un compuesto de fórmula (I) que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)



5 con un hidruro de litio bajo condición anhidras, un hidróxido de litio, un alcóxido inferior de litio, alquil-litio bajo condiciones anhidras o amida de litio bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico; y precipitar el producto.

27.- Un procedimiento para preparar una sal de magnesio de un compuesto de fórmula (I), que comprende: hacer reaccionar un compuesto
10 de fórmula (I)



15 con un alcóxido inferior de magnesio, bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico; y precipitar el producto.

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un topiramato.

29.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24,
20 caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un topiramato.

30.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un topiramato.

31.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un topiramato.

32.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un topiramato.

PCT REQUEST

ORT-1639 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.07.2002 09:00:08 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/ROH101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
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	ORT-1639 PCT
I	Title of invention	NOVEL ANTICONVULSANT DERIVATIVE SALTS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
II-5	Address:	U.S. Route #202 Raritan, NJ 08869-0602 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	732-524-2359
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	ecoletti@corus.jnj.com
II-11	Applicant's registration No. with the Office	34,140
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	ABDEL-MAGID, Ahmed
III-1-5	Address:	1383 Jasper Drive Ambler, PA 19002 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	MARYANOFF, Cynthia
III-2-5	Address:	4029 Devonshire Drive Forest Grove, PA 18922 United States of America

84

PCT REQUEST

ORT-1639 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.07.2002 09:00:08 AM

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, NJ 08933-7003 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2359
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	ecoletti@corus.jnj.com
IV-1-5	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)	COLETTI, Ellen, Ciambone(34,140)
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VN YU ZA ZM ZW

PCT REQUEST

3/4

ORT-1638 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.07.2002 08:00:06 AM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	09 July 2001 (09.07.2001)	
VI-1-2	Number	60/303,962	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
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	47	-
IX-3	Claims	11	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	63	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette

PCT REQUEST

ORT-1638 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.07.2002 09:00:08 AM

DX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	
DX-20	Language of filing of the international application	English
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
X-1-2	Name of signatory	Ellen Ciambrone Coletti
X-1-3	Capacity	Assistant Secretary

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	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/006467 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 493/14, A61P 25/08

(21) International Application Number: PCT/US02/21016

(22) International Filing Date: 3 July 2002 (03.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 60/303,962 9 July 2001 (09.07.2001) US

(71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route #202, Raritan, NJ 08869-0602 (US).

(72) Inventors: ABDEL-MAGID, Ahmed; 1383 Jasper Drive, Ambler, PA 19002 (US). MARYANOFF, Cynthia; 4029 Devonshire Drive, Forest Grove, PA 18922 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip, S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933-7003 (US).

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

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

Published:
— with international search report

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

(54) Title: NOVEL ANTICONVULSANT DERIVATIVE SALTS

(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutically acceptable salts of anticonvulsant derivatives, processes for preparation of and pharmaceutical compositions containing said salts, useful in the treatment of epilepsy.



WO 03/006467 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/US 02/21016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D493/14 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)

IPC 7 C07D A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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.
X	WO 00 50020 A (MCELROY SUSAN L ;UNIV CINCINNATI (US)) 31 August 2000 (2000-08-31) cited in the application page 29, table 1 page 8, line 8 -page 8, line 16; claims 1-11 page 1, line 17 -page 1, line 24	1-32

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

* Special categories of cited documents:

"A" document disclosing 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 relating 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 2002

Date of mailing of the international search report

26/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 16 Patentstr. 2
NL - 2280 HH Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8070

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No
PCT/US 02/21016

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0050020	A	31-08-2000	
		AU 3599400 A	14-09-2000
		BR 0008477 A	22-01-2002
		CN 1360500 T	24-07-2002
		CZ 20013061 A3	12-06-2002
		EP 1158973 A2	05-12-2001
		NO 20014104 A	16-10-2001
		NZ 513643 A	28-09-2001
		WO 0050020 A2	31-08-2000
		US 2001023254 A1	20-09-2001

PATENT COOPERATION TREATY

FI

90

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY MAY 12 2003

To:

JOHNSON, Philip S.
JOHNSON & JOHNSON
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, N.J. 08933-7003
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

REFER TO

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

07/05/2003

Applicant's or agent's file reference
OET-1639 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/21016

International filing date (day/month/year)

03/07/2002

Priority date (day/month/year)

09/07/2001

Applicant

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC

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

4. REMINDER

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

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

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

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

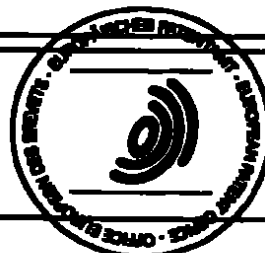
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 323656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LODOLO F
Tel. (+49-89) 2399 2828



TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente ORT-1639 PCT	PARA PROSEGUIR Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/US 02/21016	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 03/17/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09/07/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D493/14		
Solicitante ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 2 páginas, incluyendo esta hoja. ___ Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.
3. Este Informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u> X </u> Base del Informe II. <u> </u> Prioridad III. <u> </u> El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial IV. <u> </u> Falta de unidad de invención V. <u> X </u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. <u> </u> Ciertos documentos citados VII. <u> </u> Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. <u> </u> Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 22/01/2003	Fecha en que se completó este informe 30/04/2003
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado TZSCHOPPE DA Teléfono: +49 89 2399 2828

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**Solicitud internacional No. PCT/US 02/21016

I. BASE DEL INFORME

La base de este Informe del examen preliminar Internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2 (a) (II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo (ver informe de búsqueda Internacional, especialmente los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference ORT-1639 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 21016	International filing date (day/month/year) 03/07/2002	Priority date (day/month/year) 09/07/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D493/14		
Applicant ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the report
 - ☐ Priority
 - ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22/01/2003	Date of completion of this report 30/04/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the report

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

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

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

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: Radicación: 04000248 00000000 Folios: 94
 Fecha (REC): 2004-02-03 16:04:45
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2320 DIVISION DE NUEVOS COSACESES

ISUPERINDUSTRIA Y COMERCIO		SISTEMA DE REGISTRO I	
Fecha 18/02/2004			

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS			
Numero : 19164			
Fecha : 16/03/1999			
Conferido: ORTHO- MCNELL PHARMACEUTICA, INC.			
Pais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA			
Ciudad : 787 RARITAN (NEW JERSEY)			
Represent: S Sustituir: S Desistir: S			
No. Radicacion: 99 16146 Clase: 0 Scav: 0 Seac: 0			

Isencia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO
Encontrados (1/1) registro(s)			
+-----+			



Folio 97

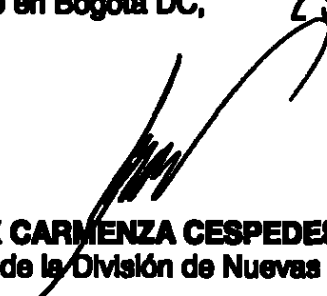
2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

REFERENCIA:	Radicación No.	04 -8248
	Solicitud Internacional	PCT/US2002/21016
	Fecha Inicio fase nacional	09/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	305
	Folios	001

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 23 FEB. 2004


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

202061