



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-117654

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

NOVEDOSOS DERIVADOS SUSTITUIDOS DE SULFAMATO, ANTICONVULSIVOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07H 9/04 // A61K31/70

71. SOLICITANTE

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

DOMICILIO

RARITAN, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

NOVIEMBRE 23 , 2004

20 2099

(SS)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ 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, P.O.Box 300, Raritan, New Jersey 08869-0602, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(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/US03/14796 Fecha Mayo 9, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/097656 A2 Fecha Noviembre 27, 2003

WO 2003/097656 A3 Fecha Noviembre 27, 2003

6 TÍTULO (54) NOVEDOSOS DERIVADOS SUSTITUIDOS DE SULFAMATO, ANTICONVULSIVOS.

FOL 221

7 Clasificación Internacional (51) C07H 9/04 / A61K 31/70

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

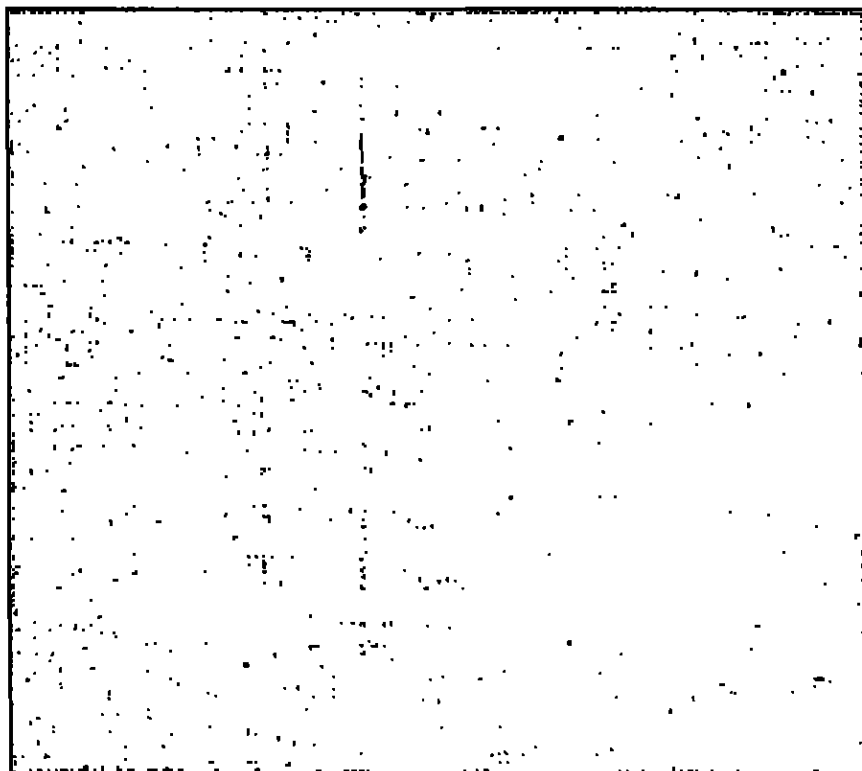
(32) Fecha
Mayo 13, 2002

(31) Número de Solicitud
60/378,017

9 Comprobante de pago No. 04 - 84.866 Fecha Octubre 28, 2004

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 99.779.452 de Usaquén T.P. 68.228.

2749/PCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 84117654 00000000 Folios: 216
Fecha (AMD): 2004-11-23 16:15:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800.76089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 84,866
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	29814965	28/10/2004	7,867,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTED	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **ABDEL-MAGID, Ahmed**
(1383 Jasper Drive, Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América);
- 2.) **MARYANOFF, Cynthia**
(4029 Devonshire Drive, PO Box 239, New Hope, Pennsylvania 18938, Estados Unidos de América);
- 3.) **MEHRMAN, Steven**
(29 Meadow Lane, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 4.) **SORGI, Kirk**
(2543 Red Gate Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
- 5.) **VILLANI, Frank**
(2 Pinewood Lane, Perkasie, Pennsylvania 18944, Estados Unidos de América);
- 6.) **KORDIK, Cheryl, P.**
(102 Summer Ridge Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 7.) **REITZ, Allen, B.**
(109 Greenbriar Road, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 8.) **MARYANOFF, Bruce, Eliot**
(4029 Devonshire Drive, PO Box 239, New Hope, Pennsylvania 18938, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC,
sociedad constituida de conformidad con las leyes del
estado de Delaware, Estados Unidos de América,
domiciliada en U.S. Route 202, P.O.Box 300, Raritan,
New Jersey 08869-0602, Estados Unidos de América,
el otorgamiento de Patente para la invención titulada
**"NOVEDOSOS DERIVADOS SUSTITUIDOS DE
SULFAMATO, ANTICONVULSIVOS "**.

Clase: C07H 9/04


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

71575



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, N.Y. 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el Señor (a), **ELAINE M. FLYNN**, County Clerk del Condado de Middlesex, Estado de New Jersey, certificó que **CHRISTINA A. CLICKREN**, Notario(a) Público(a) del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América y que ejercía las funciones antes expresadas, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que la notario(a) antes citada notariizó la firma de **RALPH R. PALO**, quien actua en calidad de Secretario asistente de **ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC**, otorgó poder especial, amplio y suficiente a **JIMENA ESCOBER-URIBE** y/o **IGNACIO ESCOBER-URIBE**, para que lo represente en todos los actos a que haya lugar;

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el Clerk del Estado de New Jersey, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide la presente certificación en cumplimiento de los artículos 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio y a solicitud del interesado a los 19 días de Febrero de 1989.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DOCUMENTO ADJUNTO.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES
VALOR CINCUENTA Y CINCO DOLARES U.S. No. 194622

MARTHA LYA CORDOBA R.
Cónsul

RECEIVED
CURIA
FEB 19 1989
203016
Marta Lya Cordoba

RECEIVED
FEB 22 1989
11:55
OFFICE OF THE CONSUL
SANTIAGO DE LOS CABALLEROS

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Sagua, D.C.
17 NOV 2004
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

STATE OF NEW JERSEY
County of Middlesex

} ss.



MCN 60 / COL

I, ELAINE M. FLYNN, Clerk of the County of Middlesex, do hereby certify that said Court is a Court of Record, having by law a seat; that
CHRISTINA A. (CLICKER)
whose name is subscribed to the annexed certificate or deed of acknowledgment of the annexed instrument was at the time of taking the same a

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
acting in and for said county, duly commissioned and sworn, and qualified to act as such; that as such

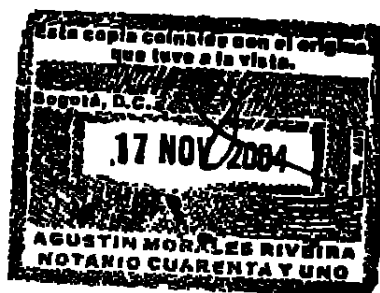
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
he was duly authorized by the laws of the State of New Jersey to take and certify depositions; to administer oaths and of Oaths; to take affidavits and certify the acknowledgments and proof of deeds and other written instruments for lands, tenements and hereditaments to be used in evidence or recorded in this state; and further, that I am well acquainted with the handwriting of such

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
and verify that the signatures to such deed or acknowledgment is genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said Court at the City of New Brunswick, in the County of Middlesex, this 11th day of February 1999

Elaine M. Flynn

CLERK



POWER OF ATTORNEY

The undersigned

acting on behalf of and representing
**ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL,
INC.**

domiciled in
**Raritan, New Jersey, United States
of America**

hereby appoint
**JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO
ESCOBAR-URIBE and/or JULIANA ESCOBAR-
URIBE**

domiciled in Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial engravings and names, trademarks, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as actions dealing with commercial engravings and names, oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protest, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted; to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Christina A. Clickner
CHRISTINA A. CLICKNER
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES MAR. 2, 2000

Signed at **NEW BRUNSWICK**
FEBRUARY 10, 1999

on **RALPH R. PALO, ASSISTANT SECRETARY**

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

obrando en nombre y representación de
**ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL,
INC.**

con domicilio en
**Raritan, Nueva Jersey, Estados
Unidos de América**

nombra a
**JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR-URIBE y/o JULIANA ESCOBAR-
URIBE**

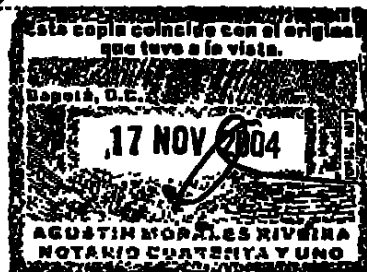
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traslados, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comercial; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas y acciones similares relacionadas con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en *[Signature]*
el *[Signature]*



7

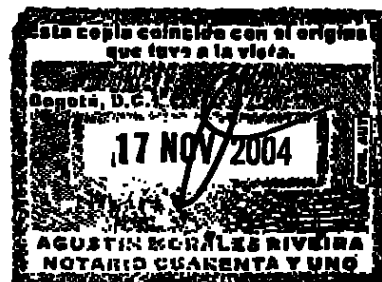
8

TRADUCCION OFICIAL DEL INGLES del sello y de la autentiación de la firma de la Notaria que aparecen al pie de página del poder que la compañía ORTHO-MACNEIL PHARMACEUTICAL, INC. domiciliada en Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe y/o Juliana Escobar-Uribe.

[Sello:] CHRISTINA CLICKNER
NOTARIA PUBLICA DE NEW JERSEY
MI COMISION EXPIRA MARZO 2/2000

ESTADO DE NEW JERSEY, Condado de Middlesex

Yo, Elaine M. Flynn, Secretaria del Condado de Middlesex, certifico mediante este documento que dicha Corte es una Corte de Registro que por ley tiene sello; que Christina A. Clickner, cuyo nombre aparece suscrito al certificado o prueba de reconocimiento anexo al instrumento adjunto, era en el momento de recibir el mismo Notaria Pública actuando en y para dicho Condado y se encontraba debidamente comisionado, juramentada y calificada para actuar como tal; que dicha Notaria Pública del Estado de New Jersey estaba debidamente autorizada para tomar y certificar testimonios; para tomar juramentos y afirmaciones; para recibir declaraciones juramentadas y certificar el reconocimiento y la prueba de escrituras y otros instrumentos escritos referentes a tierras, tenencias y herencias, los cuales han de ser leídos como evidencia o registrados en este Estado; y certifico además que conozco bien la letra manuscrita de la mencionada Notaria Pública y he verificado que la firma que aparece en la prueba o reconocimiento adjunto es genuina.



En testimonio de lo cual he colocado aquí abajo mi firma y el sello oficial de la mencionada Corte, en la ciudad de New Brunswick, en el Condado de Middlesex, el día de hoy 11 de Febrero de 1999.

Elaine M. Flynn, Secretaria
(Firma y Sello Oficial)

MCN 60/COL

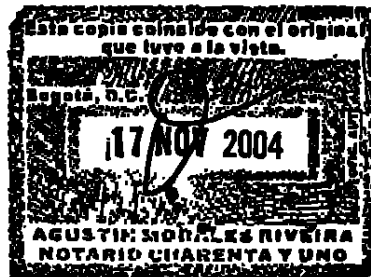
El documento traducido del inglés fue legalizado bajo el sello No. 223016 el día 9 de Marzo de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
99 MAR 12 11:32
Jefe de Legalizaciones
SANTO DOMINGO D. R.

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial
Res. 911 de Mayo 1988 MINJURICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
22 MAR 1999
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

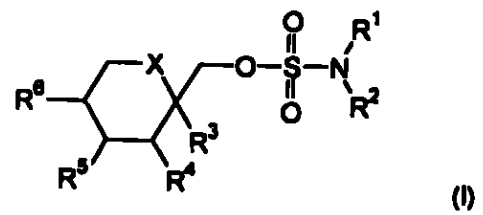


Folios 10, 11 y 12
extraído
Dic/2004.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 04-117654. (22) Fecha de solicitud: 23/11/2004. (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad 60/378,017 (32) Fecha 13/05/02 (33) Pais US	(51) Int Cl: C07H 9/04 //A61K31/70. (71) Solicitante(s) Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. (72) Inventor(es) ABDEL, MAGID, Ahmed // MARYANOFF, Cynthia // MEHRMAN, Steven // SORGI, Kirk // VILLANI, Frank // KORDIK, Cheryl, P. // REITZ, Allen, B. // MARYANOFF, Bruce, Elliot . (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE
(85) Fecha inicio fase nacional: 23/11/04 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 09/05/03 No. de solicitud PCT/ PCT/US2003/014798	(87) Publicación internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 03/097656 A2 de 27/11/03 WO 2003/097656 A3 de 27/11/03
(54) Título: NOVEDOSOS DERIVADOS SUSTITUIDOS DE SULFAMATO, ANTICONVULSIVOS.	

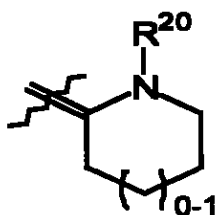
Reivindicación(es): fecha Inicio fase nal. 13/12/2004

1.- Un compuesto de fórmula (I)

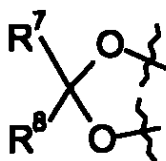


en donde, X se selecciona de CH₂ u O; R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, alcoxycarbonilalquilo, -(alquilo de C₂₋₆)-O-C(O)-(alquilo), -C(O)-R⁸, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralquiloxicarbonilo, -Si(R¹⁰)(O_n,R¹¹)₂, -SO₂R¹² y SEM; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R¹, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxil, carboxil, alquilo, alcoxl, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o clano; R² se selecciona del grupo que consiste de hidroxil, alquilo, alcoxl, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo, arilo, ariloxil, aralquilo, aralquiloxl, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, -(alquilo de C₂₋₆)-O-C(O)-(alquilo), -C(O)-R⁸, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralquiloxicarbonilo, -C(O)-O-Si(R¹³)₃, -Si(R¹⁰)(O_n,R¹¹)₂, -SO₂R¹², -P(=O)(R¹³)₂ y SEM; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R², está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxil, carboxil, alquilo, alcoxl, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o clano; en donde cada R⁸ se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R⁸, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxil, carboxil, alquilo, alcoxl, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,

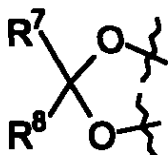
nitro o ciano; en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{12} se selecciona de manera independiente de amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde los grupos alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solos o como parte de un grupo sustituyente R^{12} , están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, arilo, heteroarilo, bencenosulfonilo o fenoxi; en donde el grupo fenoxi está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alquilo, alcoxi o nitro; en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, oxo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el sustituyente arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino está unido a un átomo de nitrógeno o carbono en el arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; y en donde no más de un grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino está unido al arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{16})_2$; en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, cicloalquilo, alquilo, dialquilamino, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que conlata de hidrógeno y alquilo; de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula



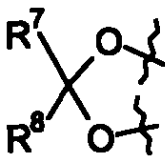
en donde R^0 es alquilo inferior, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^5 y R^6 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:



en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo; con la condición de que cuando R^1 es alquilo, R^2 es diferente de alquilo; con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es diferente de alquilo, metilcarbonilo, fenilo, bencilo o carboxialquilo; con la condición adicional de que R^1 y R^2 cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es diferente de imidazolio; con la condición adicional de que cuando X es O, R^5 y R^6 se toman juntos para formar un grupo metilendioxi de fórmula:



R^5 y R^6 se toman juntos para formar un grupo metilendioxi de fórmula:

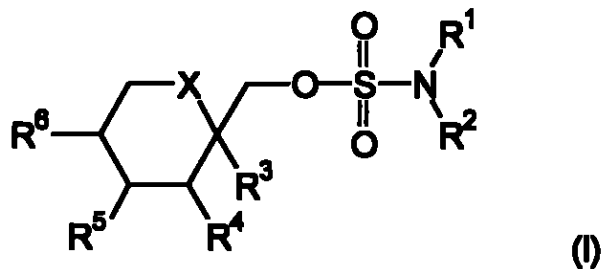


en donde R^7 y R^8 en cada caso son cada uno metilo, y R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es diferente de isopropilsulfonilo, 4-(N-bencil)-piperidinilo o 4-piridinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

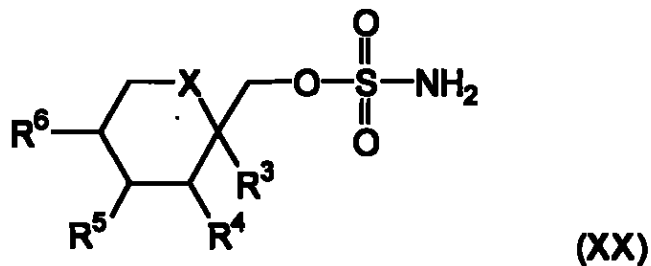
La presente invención está dirigida a compuestos novedosos de
fórmula (I)

5



en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describe en la especificación,
los procedimientos para la preparación, y las composiciones farmacéuticas
que comprenden los derivados; los compuestos de la presente invención son
útiles para el tratamiento de la epilepsia; la invención está dirigida además, a
un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (XX),

15



en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describe en la especificación.

20

DH

P04/1652F

N VEDOSOS DERIVADOS SUSTITUID S DE SULFAMAT
ANTICONVULSIVOS

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

5

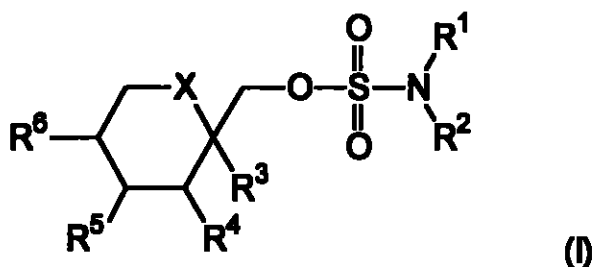
Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de E.U.A. No. 60/378,017, presentada en Mayo 13, 2002, la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con derivados anticonvulsivos novedosos de la fórmula general (I):

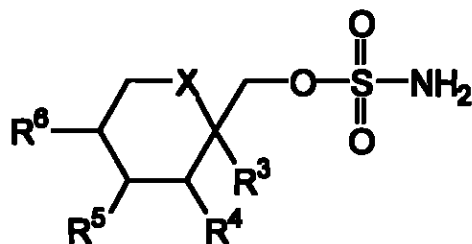
15



20

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X son como se definieron anteriormente, y composiciones farmacéuticas que contienen los derivados. Los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de la epilepsia.

La presente invención está dirigida además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (XX)



(XX)

en donde X, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron aquí.

La presente invención está dirigida además a los compuestos preparados de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos aquí.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La epilepsia describe una condición en la cual una persona tiene convulsiones o crisis recurrentes debido a un procedimiento crónico, subyacente. La epilepsia se refiere a un fenómeno clínico más que a una sola entidad de enfermedad, puesto que hay muchas formas y causas de la epilepsia. Utilizando una definición de la epilepsia como dos o más convulsiones no provocadas, la incidencia de la epilepsia es estimada de aproximadamente 0.3 a 0.5 por ciento en diferentes poblaciones alrededor del mundo, con la prevalencia de la epilepsia estimada de 5 a 10 personas por 1000.

Un paso esencial en la evaluación y manejo de un paciente con una convulsión es para determinar el tipo de convulsión que ha ocurrido. La característica principal que distingue las diferentes categorías de convulsiones

es si la actividad de la convulsión es parcial (sinónimo con focal) o generalizada.

Las convulsiones parciales son aquellas en las cuales la actividad convulsión está restringida a áreas discretas de la corteza cerebral.

- 5 Si la consciencia es conservada completamente durante la convulsión, las manifestaciones clínicas son consideradas relativamente simples y la convulsión es definida como una convulsión parcial simple. Si la consciencia se afecta, la convulsión se denomina una convulsión parcial compleja. Un subgrupo adicional importante comprende aquellas convulsiones que
- 10 empiezan como convulsiones parciales y a continuación se extienden difusamente a través de la corteza, las cuales se conocen como convulsiones parciales con generalización secundaria.

- Las convulsiones generalizadas involucran regiones difusas del cerebro, simultáneamente de una manera bilateralmente simétrica. Las crisis
- 15 de ausencia o petit mal están caracterizadas por lapsos de conciencia súbitos, breves, sin la pérdida del control postural. Las crisis de ausencia atípicas incluyen de manera típica, una duración más larga en el lapso de la consciencia, un inicio y cese menos abrupto y signos motores más obvios que pueden incluir características focales o de lateralización. Las crisis tónico-
- 20 clónicas generalizadas o grand mal, el principal tipo de convulsiones generalizadas, están caracterizadas por un inicio abrupto, sin advertencia. La fase inicial de la convulsión es usualmente la contracción tónica de los músculos, respiración deteriorada, un marcado aumento del tono simpático, lo

que conduce a una frecuencia cardíaca, presión sanguínea y tamaño pupilar incrementados. Después de 10-20 segundos, la fase tónica de la convulsión típicamente evoluciona en la fase clónica, producida por la superimposición de periodos de relajación muscular en la contracción tónica del músculo. Los periodos de relajación se incrementan progresivamente hasta el final de la fase ictal, la cual usualmente no dura más de 1 minuto. La fase postictal está caracterizada por falta de capacidad de respuesta, flacidez muscular y salivación excesiva, que puede causar respiración estridente y obstrucción parcial de las vías aéreas. Las convulsiones atónicas están caracterizadas por la pérdida súbita del tono muscular postural, que dura 1-2 segundos. La conciencia se afecta brevemente, pero usualmente no hay confusión postictal. Las convulsiones mioclónicas están caracterizadas por una súbita y breve contracción muscular, que puede involucrar una parte del cuerpo o todo el cuerpo. (www.harrisonsonline.com, Marzo 29, 2001).

La Patente de E.U.A. No. 4,513,006, describe una clase de compuestos antiepilépticos novedosos. Se ha demostrado que uno de estos compuestos, el sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa, conocido como topiramato, en ensayos clínicos de la epilepsia humana, es efectivo como terapia adjunta o como monoterapia en el tratamiento de las convulsiones simples y complejas y en las convulsiones generalizadas secundarias (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,

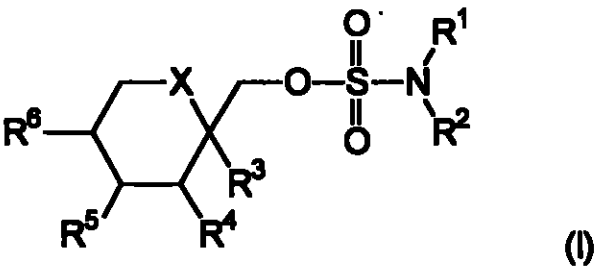
R. C. Sachdeo, R. A. Reife, P. Lim y G. Pledger, *Epilepsia*, 36 (S4) 33, (1995)).

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de fórmula (I)

10



en donde

15

X se selecciona de CH₂ u O;

20

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, alcoxycarbonilalquilo, -(alquilo de C₂₋₈)-O-C(O)-(alquilo), -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralquilo oxycarbonilo, -Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂, -SO₂R¹² y SEM;

en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R¹, está

sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, alquilo, alcoxi, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquénilo, arilo, ariloxi, aralquilo, aralquiloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alcóxicarbonilalquilo, $-(\text{alquilo de } C_{2-8})-O-C(O)-(\text{alquilo})$, $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(\text{alquil})-O-(\text{alquilo})$, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM;

en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de
5 halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o
10 más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^{12} se selecciona de manera independiente de amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en
15 donde los grupos alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solos o como parte de un grupo sustituyente R^{12} , están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino,
20 arilo, heteroarilo, bencensulfonilo o fenoxi; en donde el grupo fenoxi está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alquilo, alcoxi o nitro;

en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquilloxi; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano;

en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano;

de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, oxo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el sustituyente arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino

5 de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$;

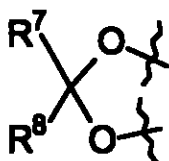
15 de manera alterna, dos grupos R¹⁴ se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula



en donde R^{20} es alquilo inferior;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi

5 de la fórmula:



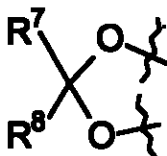
10 en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;

con la condición de que cuando R^1 es alquilo, R^2 es diferente de alquilo;

15 con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es diferente de alquilo, metilcarbonilo, fenilo, bencilo o carboxialquilo;

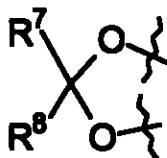
con la condición adicional de que R^1 y R^2 cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es diferente de imidazolilo;

20 con la condición adicional de que cuando X es O, R^2 y R^3 se toman juntos para formar un grupo metilendioxi de fórmula:



R^4 y R^5 se toman juntos para formar un grupo metilendioxi de fórmula:

5



en donde R^7 y R^8 en cada caso son cada uno metilo, y R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es diferente de isopropilsulfonilo, 4-(N-bencil)-piperidinilo o 4-piridilo;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos aquí y un portador farmacéuticamente aceptable es ilustrativa de la invención.

15 Una composición farmacéutica hecha combinando cualquiera de los compuestos descritos aquí y un portador farmacéuticamente aceptable es un ejemplo de la invención.

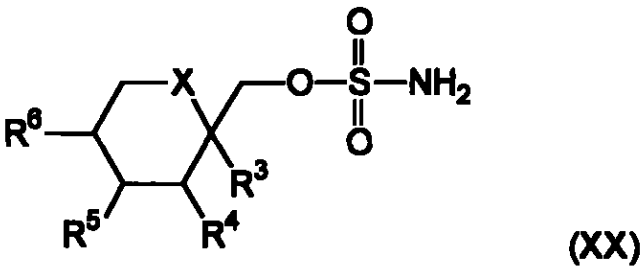
Un ejemplo de la invención es un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende combinar cualquiera de los compuestos descritos aquí y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 Un método para tratar la epilepsia que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas aquí es ilustrativo de la invención.

El uso de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia en un sujeto en necesidad del mismo es ilustrativo de la invención.

La presente invención está dirigida además a un procedimiento
5 para la preparación de un compuesto de fórmula (XX)

10

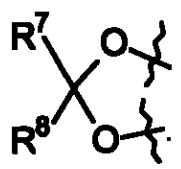


en donde

X se selecciona de CH₂ u O;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno seleccionados de manera
15 independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH₂, R⁵ y R⁶
pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y,
cuando X es O, R³ y R⁴ y/o R⁵ y R⁶ juntos pueden ser un grupo metilendioxi
de la fórmula:

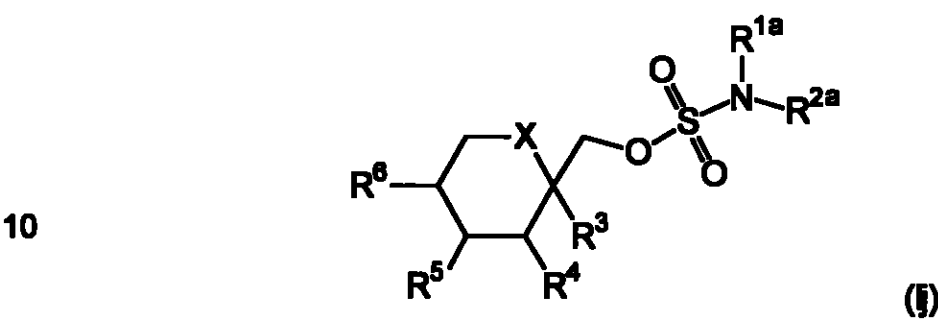
20



en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 que comprende, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ij)



en donde

X se selecciona de CH_2 u O ;

15 R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-

20 alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcoxycarbonilalquilo de C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, y SEM;

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

5 en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^1 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, 10 alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi, heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcóxicarbonilalquilo de 15 C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O-R^{11})_2$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM;

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

20 en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de

manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

5 en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

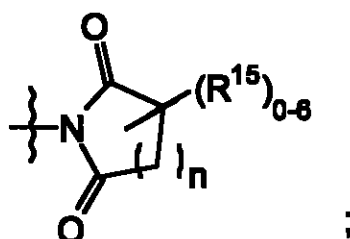
10 en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, 15 dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, 20 hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquiloxi; en donde el grupo alquilo o

5 en donde cada R¹⁷ se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R¹⁷, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, 10 dialquilamino, nitro o ciano;

15



20

de manera alterna dos grupos R¹⁵ se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde

el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de
5 nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$;

en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes
10 seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

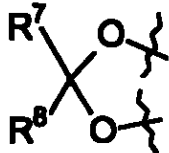
con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo;

de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo
15 de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula



en donde R^{20} es alquilo inferior;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:



10

en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 bajo condiciones de desprotección, para proporcionar el compuesto de fórmula (XX) correspondiente.

La presente invención está dirigida además a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos aquí.

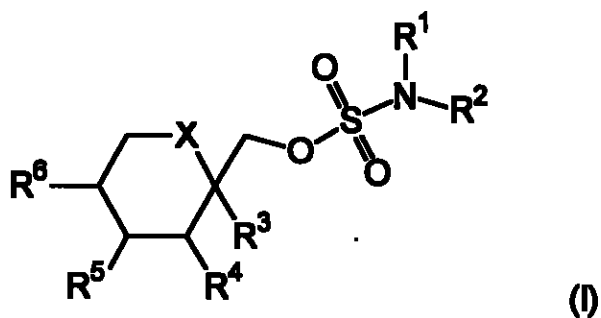
20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula

(I)

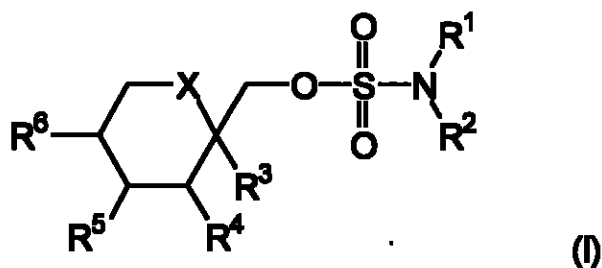
5



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y X son como se definieron
previamente, útil para el tratamiento de la epilepsia.

En una modalidad de la presente invención, es un compuesto de
10 fórmula (I)

15



en donde

X se selecciona de CH_2 u O ;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo,
alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo, arilo,
20 aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-
alquilo, alcoxycarbonilalquilo, $-(alquilo\ de\ C_{2-8})-O-C(O)-(alquilo)$, $-C(O)-R^9$,
 $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralquilo, alcarioxycarbonilo,
 $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-SO_2R^{12}$ y SEM;

en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^1 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo, arilo, ariloxi, aralquilo, aralquiloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alcóxicarbonilalquilo, $-(\text{alquilo de } C_{2-8})-O-C(O)-(\text{alquilo})$, $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(\text{alquil})-O-(\text{alquilo})$, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM;

en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxí, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de
5 halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o
10 más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^{12} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde los grupos alquilo, arilo o
15 heteroarilo, ya sea solos o como parte de un grupo sustituyente R^{12} , están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, nitro, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, arilo, heteroarilo, bencensulfonilo o fenoxi; en donde el grupo fenoxi está
20 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alquilo, alcoxi o nitro;

en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquiloxi; en donde el grupo alquilo o

arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

5 en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, 10 dialquilamino, nitro o ciano;

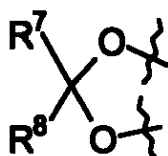
 de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, 15 carboxi, oxo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el sustituyente arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, 20 ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino está unido a un átomo de nitrógeno o carbono en el arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; y en donde no más de un grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -

alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino está unido al arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$;

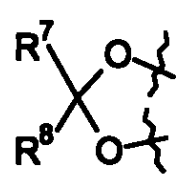
- 5 en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de
- 10 que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo;

- R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6
- 15 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:

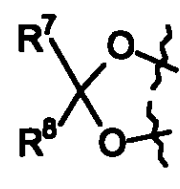


- en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;
- con la condición de que cuando R^1 es alquilo, R^2 es diferente de alquilo;
- con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es diferente de alquilo, metilcarbonilo, fenilo, bencilo o carboxialquilo;
- con la condición adicional de que R^1 y R^2 cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es diferente de imidazolilo;
- con la condición adicional de que cuando X es O, R^2 y R^3 se toman juntos para formar un grupo metilendioxi de fórmula:

15



20



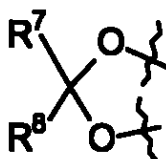
en donde R^7 y R^8 en cada caso son cada uno metilo, y R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es diferente de isopropilsulfonilo, 4-(N-bencil)-piperidinilo o 4-piridilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una modalidad de la presente invención X es O.

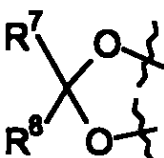
En otra modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 y R^5 y R^6 se toman juntos como grupos metilendioxi de fórmula

10



en donde R^7 y R^8 , en cada caso, son ambos hidrógeno o son ambos alquilo inferior. De manera preferida, R^7 y R^8 son ambos hidrógeno o metilo.

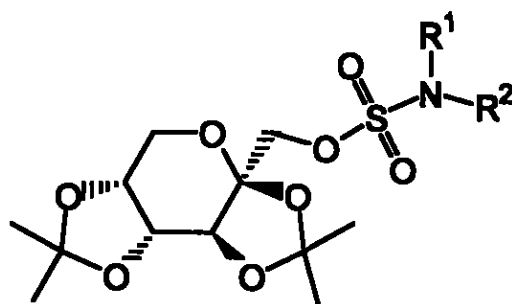
15 En una modalidad de la presente invención, es un compuesto de fórmula (I), en donde X es O, R^3 y R^4 y R^5 y R^6 se toman juntos como grupos

metilendioxi de la fórmula , en donde R^7 y R^8 , en cada caso,

20 son cada uno alquilo inferior, de manera preferida metilo.

En otra modalidad de la presente invención, es un compuesto de fórmula (It)

5



(It)

en donde R^1 y R^2 son como se definieron previamente.

En una modalidad de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior y aralquilo, de manera preferida R^1 es hidrógeno, metilo o bencilo. En otra modalidad de la presente invención, R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, de manera preferida R^1 es hidrógeno, metilo o etilo. En aún otra modalidad de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo, benzhidrido, alcoxi, alquenilo, arilo, aralquilo, aralquilo, alcoxiloxi, alcoxycarbonilalquilo, $-C(O)-R^9$, alcoxycarbonilo, aralquilo, alcoxycarbonilo, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, un heteroarilo que contiene nitrógeno, un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM;

en donde el alquilo, aralquilo, heteroarilo que contiene nitrógeno o heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano.

En otra modalidad de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo halogenado, benzhidrido, alcoxi, alquenilo, aralquilo (en donde el aralquilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de alcoxi), aralquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilcarbonilo (en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de carboxi o alcoxycarbonilo), arilcarbonilo (en donde el arilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo o carboxi), aralquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aralquiloalcoxycarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, un heteroarilo que contiene nitrógeno (de manera preferida el heteroarilo que contiene nitrógeno es diferente de 4-piridilo), un heterocicloalquil aminosulfonilo que contiene nitrógeno (en donde el grupo amino está sustituido opcionalmente con uno a dos alquilo inferiores), alquilsulfonilo (en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno), arilsulfonilo (en donde el grupo arilo está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de manera independiente de alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, alcoxi, alquilcarbonilamino, acetamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino o 2-cloro-4-nitrofenoxi), aralquilsulfonilo, bifenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo (en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de

manera independiente de halógeno, alquilo, heteroarilo o bencensulfonilo), benzhidrilo, $-\text{Si}(\text{arilo})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Si}(\text{arilo})_3$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{arilo})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{alcoxi})_2$ y SEM.

En otra modalidad de la presente invención, R^2 se selecciona del

5 grupo que consiste de hidroxilo, alquilo halogenado, benzhidrilo, alcoxi, alquenilo, aralquilo sustituido con alcoxi, aralquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarbonilo sustituido (en donde la porción alquilo del alquilcarbonilo está sustituida con un sustituyente seleccionado de carboxi o alcoxycarbonilo), arilcarbonilo (en donde el arilo está sustituido opcionalmente con un

10 sustituyente seleccionado de alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo o carboxi), aralquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aralquilo, alcoxialquilcarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, un heteroarilo que contiene nitrógeno (de manera preferida, el heteroarilo que contiene nitrógeno es diferente de 4-piridilo), un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno,

15 aminosulfonilo (en donde el grupo amino está sustituido opcionalmente con uno o dos alquilo inferiores), alquilsulfonilo (en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno), arilsulfonilo (en donde el grupo arilo está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de manera independiente de

20 metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, alcoxi, metilcarbonilamino, acetamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino o 2-cloro-4-nitrofenoxi), aralquilsulfonilo, bifenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo (en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de

manera independiente de halógeno, alquilo, heteroarilo o bencensulfonilo), benzhidrido, $-\text{Si}(\text{arilo})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Si}(\text{arilo})_3$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{arilo})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{alcoxi})_2$ y SEM.

De manera preferida, R^2 se selecciona del grupo que consiste de

5 hidroxilo, metoxi, alilo, 1-(2-bromo)-etilo, 1-(2-etoxycarbonil)etilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, 1-(metoxycarbonil)-n-propilo, carboximetilo, 1-(3-carboxi)-n-propilo, 1-(2-carboxi)etilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isobutilcarbonilo, feniletilcarbonilo, bencilcarbonilo,

10 fenilcarbonilo, 2-metoxycarbonilfenil-carbonilo, 2-carboxifenil-carbonilo, metoxycarbonil-etilcarbonilo, carboxietilcarbonilo, dietoxi-fosfinilo, trifenilsililo, trifenilsililoxycarbonilo, trifluorometilsulfonilo, dimetilaminoetilo, bencilo, 4-metoxibencilo, benciloxi, 3-pirrolidinilo, SEM, difenilfosfinilo, benzhidrido, 2-metoxifenilcarbonilo, 3-metoxifenilcarbonilo, 4-metoxifenilcarbonilo,

15 metoximetilcarbonilo, 2-tolilcarbonilo, 3-tolilcarbonilo, 4-tolilcarbonilo, 5-heptilcarbonilo, aminosulfonilo, 4-trifluorometoxifenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, 1-(5-dimetilamino-naftil)-sulfonilo, 4-bifenilsulfonilo, 2-tienilsulfonilo, 2-(3-(2-piridil)-tienil)-sulfonilo, 4-trifluorometilfenilsulfonilo, 3-trifluorometilfenilsulfonilo, 2,6-difluorofenilsulfonilo, bencilsulfonilo, 4-

20 metoxifenilsulfonilo, 4,5-dibromo-2-tienilsulfonilo, 2-bencensulfonil-5-tienilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 3-trifluorometilfenilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, fenilsulfonilo, 2,4,6-trimetilfenil-sulfonilo, 2-cloro-1-etilsulfonilo, isobutilsulfonilo, 1-butilsulfonilo, 4-(2,1,3,-

benzoxadiazolil)sulfonilo, 4-(2-cloro-4-nitrofenoxi)-3,5-diclorofenilsulfonilo, 4-bromofenilsulfonilo, etilsulfonilo, 8-quinolinilsulfonilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilsulfonilo, 4-(2,1,3-benzotidiazolil)sulfonilo, 1-propilsulfonilo, 4-metilcarbonilamino-fenil-sulfonilo, 4-acetamidofenilsulfonilo y 4-nitrofenilsulfonilo.

En una modalidad de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, metoxi, alilo, 1-(3-metoxycarbonil)-n-propilo, 1-(2-carboxi)etilo, 1-(2-bromo)-etilo, 1-(2-etoxycarbonil)etilo, metoxycarbonilmetilo, t-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, trifenilsililo, trifenilsililoxycarbonilo, trifluorometilsulfonilo y benzhidrido.

En una modalidad de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquilo)-O-(alquilo)$ y $-SO_2R^{12}$.

En otra modalidad de la presente invención, R^2 es $-C(O)-R^9$; en donde R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, arilo, (en donde el grupo arilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de alquilo o alcoxi) y aralquilo. De manera preferida, R^9 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, 5-heptilo, fenilo, bencilo, feniletilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-tolilo, 3-tolilo y 4-tolilo.

En aún otra modalidad de la presente invención, R^2 es $-SO_2R^{12}$; en donde R^{12} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, alquilo, (en donde el grupo alquilo, ya sea

solo o como parte de un grupo sustituyente está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno), arilo (en donde el grupo arilo está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de manera independiente de alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, alcoxi, metilcarbonilamino, acetamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino o 2-cloro-4-nitrofenoxi), aralquilo, bifenilo y heteroarilo (en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alquilo, heteroarilo o bencensulfonilo). De manera preferida, R¹² se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilo, 4-trifluorometoxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-(5-dimetilamino-naftilo), 4-bifenilo, 2-tienilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluorofenilo, bencilo, 4-metoxifenilo, 4,5-dibromo-2-tienilo, 2-bencensulfonil-5-tienilo, 2-(3-(2-piridil)-tienilo), 3-trifluorometilfenilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-cloro-1-etilo, isobutilo, 1-butilo, 4-(2,1,3-benzoxadiazolilo), 4-(2-cloro-4-nitrofenoxi)-3,5-diclorofenilo, 4-bromofenilo, etilo, 8-quinolinilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 4-(2,1,3-benzotidiazolilo), 1-propilo, 4-metilcarbonilamino-fenilo, 4-acetamidofenilo y 4-nitrofenilo.

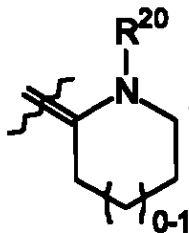
En una modalidad de la presente invención, R¹ y R² se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo seleccionado de heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo, alcoxi,

arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, -C(=NH)-amino, -C(=NH)alquilamino o -C(=NH)-dialquilamino; en donde el sustituyente arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, 5 aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, -C(=NH)-amino, -C(=NH)-alquilamino o -C(=NH)-dialquilamino; en donde el -C(=NH)-amino, -C(=NH)-alquilamino o -C(=NH)-dialquilamino está unido a un átomo de nitrógeno o carbono en el arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; y en donde no más de un grupo -C(=NH)-amino, -C(=NH)-alquilamino o -C(=NH)- 10 dialquilamino está unido al arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

De manera preferida, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo, un grupo heteroarilo monocíclico de seis miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de nueve a diez miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo o 15 heteroarilo está sustituido opcionalmente como se definió previamente. De manera más preferida, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo o un grupo heteroarilo bicíclico de nueve a diez miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente como se definió 20 previamente. De manera aún más preferida, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo seleccionado de morfolinilo, 1-(2-isopropoxifenil)-piperacinilo o una isoindol-1,3-diona.

En una modalidad de la presente invención, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, dialquilamino, cicloalquilo y arilo; en donde el cicloalquilo o arilo está sustituido
 5 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano. De manera preferida, R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(alquilo inferior)amino, un cicloalquilo o arilo monocíclico de tres a ocho miembros, de manera más
 10 preferida R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, dimetilamino, ciclohexilo y fenilo.

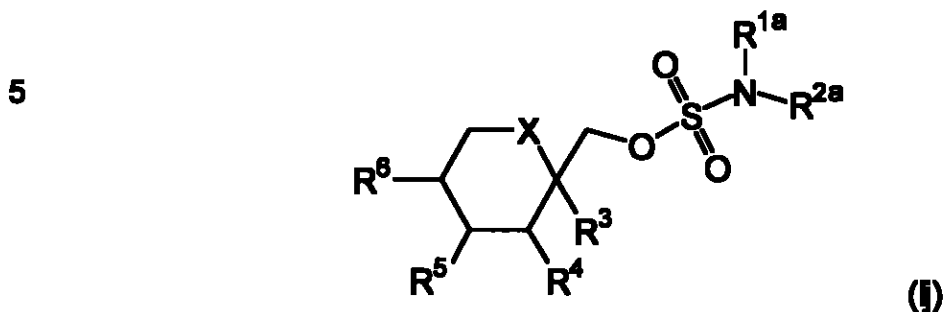
En una modalidad de la presente invención, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde los dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual
 15 están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula



20

en donde R^{20} es alquilo inferior. De manera preferida, los dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un 2-(1-metil-pirrolidinilo).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (Ij)



en donde

10 X se selecciona de CH₂ u O;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-
 15 alquilo de C₁, heterocicloalquil-alquilo de C₁, alcoxycarbonilalquilo de C₂, -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, -Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂, y SEM;

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más
 20 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R¹, está

sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido,
5 alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi, heteroaril-alquilo de C₁, heterocicloalquil-alquilo de C₁, alcóxicarbonilalquilo de
10 C₂, -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, -C(O)O-Si(R¹⁷)₃, -Si(R¹⁰)(O_{n-1}-R¹¹)₂, -P(=O)(R¹³)₂ y SEM;

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

15 en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R², está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

20 en donde cada R⁹ se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R⁹, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de

manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano;

5 en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano;

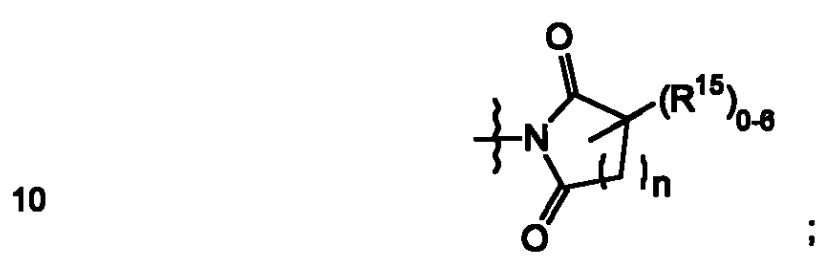
10 en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano;

15 en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquiloxi; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano;

20 en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como

parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

5 de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula



en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R^{15} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro y ciano;

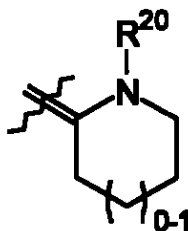
15 de manera alterna dos grupos R^{15} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, 20 alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$;

en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes
 5 seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo;

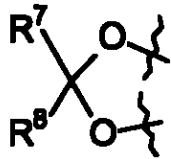
de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo
 10 de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula

15



en donde R^{20} es alquilo inferior;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6
 20 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:

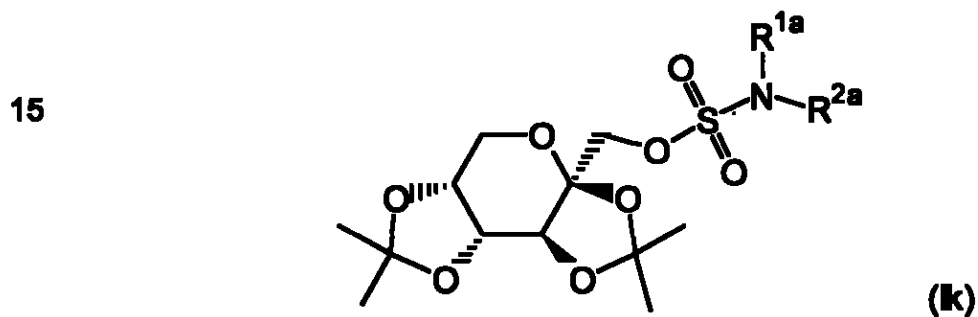


5 en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;

con la condición de que cuando R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es diferente de metilcarbonilo o carboxietilo;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad de la presente invención, es un compuesto de fórmula (lk)



en donde

20 R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido

directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcóxicarbonilalquilo de C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, bencilóxicarbonilo, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, y SEM;

5 en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^1 , está
10 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcóxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, alquénilo (en donde el enlace doble del grupo alquénilo está unido
15 directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquénilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquénilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi, heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcóxicarbonilalquilo de C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, bencilóxicarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM;
20

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

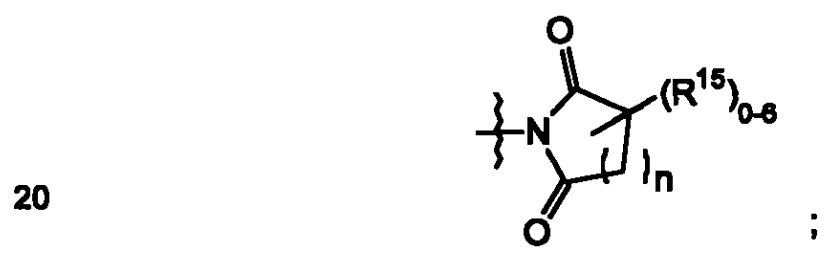
en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno,

hidroxi, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

5 en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

10 en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

15 de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula



en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R^{15} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de halógeno,

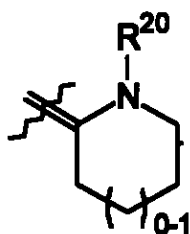
hidroxi, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro y ciano;

de manera alterna dos grupos R^{15} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde
5 el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$;

10 en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo,
15 alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo;

de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la
20 fórmula



en donde R^{20} es alquilo inferior;

con la condición de que cuando R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es diferente de metilcarbonilo o carboxietilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

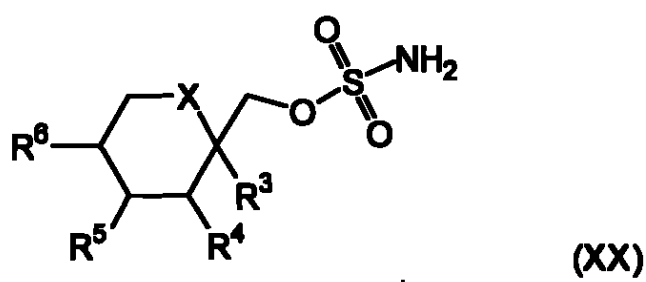
5 En una modalidad de la presente invención, son compuestos de fórmula (Ij) y (Ik), en donde el sustituyente R^{1a} es un sustituyente el cual puede eliminarse bajo condiciones de desprotección ácida (escisión ácida). En otra modalidad de la presente invención, son compuestos de fórmula (Ij) y (Ik), en donde el sustituyente R^{1a} es un sustituyente el cual puede eliminarse
10 bajo condiciones de desprotección básica. En aún otra modalidad de la presente invención, son compuestos de fórmula (Ij) y (Ik), en donde el sustituyente R^{1a} es un sustituyente el cual puede eliminarse bajo condiciones de reducción catalítica.

En una modalidad de la presente invención, son compuestos de
15 fórmula (Ij) y (Ik), en donde el sustituyente R^{2a} es un sustituyente el cual puede eliminarse bajo condiciones de desprotección ácida (escisión ácida). En otra modalidad de la presente invención, son compuestos de fórmula (Ij) y (Ik), en donde el sustituyente R^{2a} es un sustituyente el cual puede eliminarse bajo condiciones de desprotección básicas. En aún otra modalidad de la
20 presente invención, son compuestos de fórmula (Ij) y (Ik), en donde el sustituyente R^{2a} es un sustituyente el cual puede eliminarse bajo condiciones de reducción catalítica.

En una modalidad de la presente invención, son compuestos de fórmula (lj) y (lk), en donde R¹ y R² se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo el cual puede eliminarse bajo condiciones de desprotección.

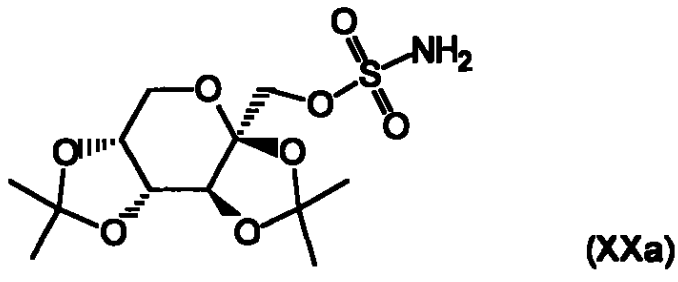
5 Los compuestos de fórmula (lj) y (lk) son útiles como intermediarios para la preparación de los compuestos de fórmula (XX) correspondientes

10



en donde X, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron previamente, y el compuesto de fórmula (XXa)

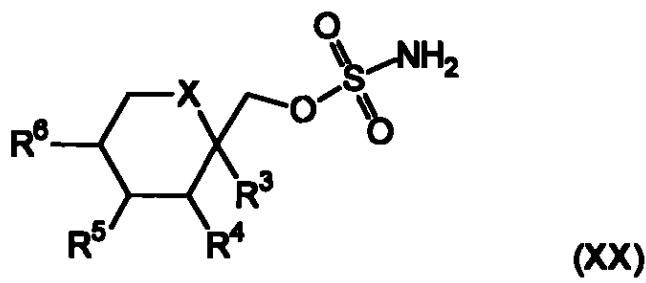
15



20

respectivamente.

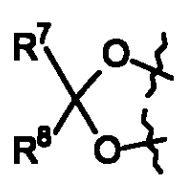
La presente invención está dirigida además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XX)



5

en donde X se selecciona de CH₂ u O;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH₂, R⁵ y R⁶ pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R³ y R⁴ y/o R⁵ y R⁶ juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:

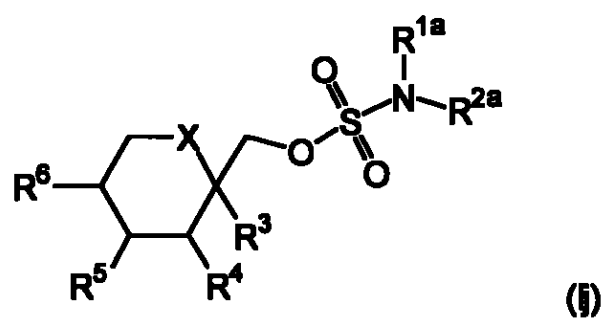


15

en donde R⁷ y R⁸ son los mismos o diferentes, y se seleccionan de hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ij)

20



en donde

X se selecciona de CH_2 u O;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo
sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido
5 directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno),
cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido
directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-
alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcóxicarbonilalquilo de C_2 ,
-C(O)- R^a , -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo,
10 benciloxycarbonilo, -Si(R^{10})(O $_{0-1}$ R^{11}) $_2$, y SEM;

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más
sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi,
amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o
15 heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^1 , está
sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de
manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo,
aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido,
20 alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido
directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno),
cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido
directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi,

heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcoxycarbonilalquilo de C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O-R^{11})_2$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM;

5 en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

10 en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

15 en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

20 en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de

halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

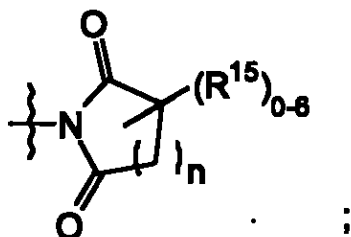
5 en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

10 en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

15 en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

20

de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula



5

en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R^{15} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro y ciano;

10

de manera alterna dos grupos R^{15} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

15

de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$;

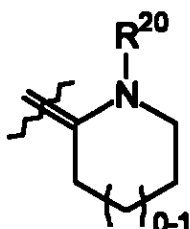
en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; con la

20

condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo;

de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la

5 fórmula

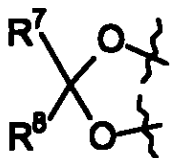


10

en donde R^{20} es alquilo inferior;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y,

15 cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:



20

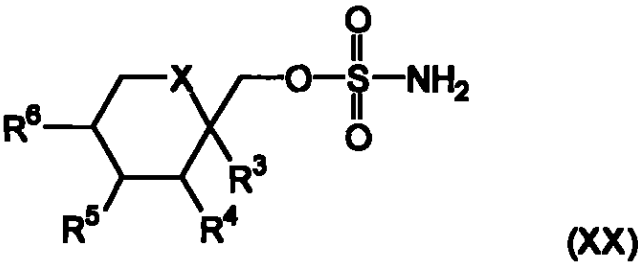
en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

bajo condiciones de desprotección, para proporcionar el compuesto de fórmula (XX) correspondiente. Los compuestos de fórmula (XX) son útiles para el tratamiento de la epilepsia.

5 En una modalidad de la presente invención, es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XX)

10

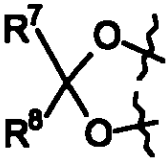


en donde

X se selecciona de CH₂ u O;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH₂, R⁵ y R⁶ pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R³ y R⁴ y/o R⁵ y R⁶ juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:

20

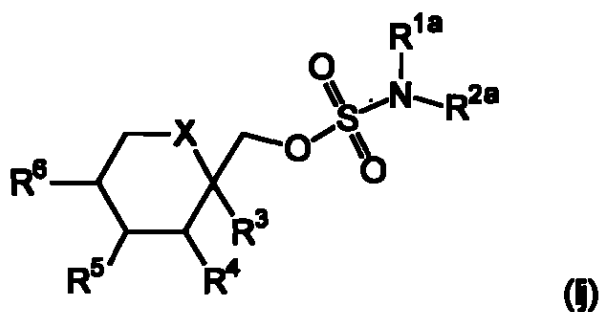


en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ij)

10



en donde

X se selecciona de CH_2 u O;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo
 15 sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-
 alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcoxycarbonilalquilo de C_2 ,
 20 $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquil)$, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, y SEM;

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

5 en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^1 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, 10 alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi, heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcóxicarbonilalquilo de 15 C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O-R^{11})_2$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM;

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

20 en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de

manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

5 en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

10 en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

15 en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

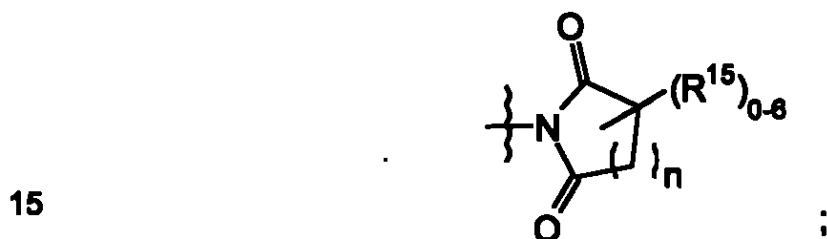
20

en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquiloxi; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano;

5 en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano;

10 de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nítrogeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula



en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R^{15} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, 20 dialquilamino, nítro y ciano;

de manera alterna dos grupos R^{15} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

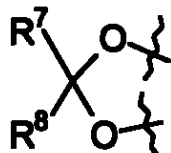
seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$;

- 5 en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;
- 10

con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo;

- R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6
- 15 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:



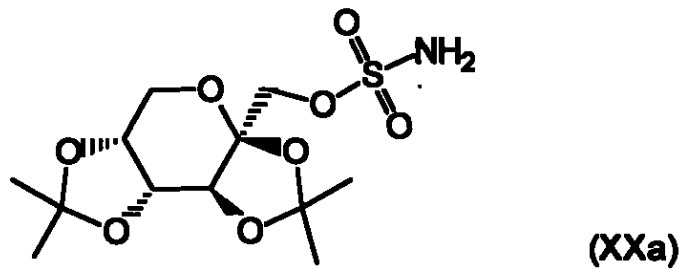
en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 bajo condiciones de desprotección, para proporcionar el compuesto de fórmula (XX) correspondiente.

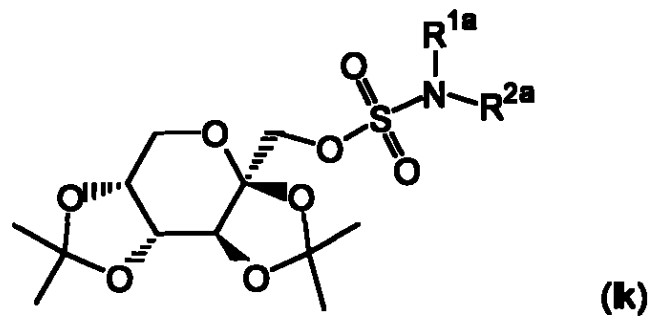
En una modalidad de la presente invención, es un procedimiento para preparación de un compuesto de fórmula (XXa)

10



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ik)

15



20

en donde

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido

directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-alquilo de C₁, heterocicloalquil-alquilo de C₁, alcoxycarbonilalquilo de C₂,
 5 -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, -Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂, y SEM;

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

10 en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R¹, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano;

15 R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi,
 20 heteroaril-alquilo de C₁, heterocicloalquil-alquilo de C₁, alcoxycarbonilalquilo de C₂, -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, -C(O)O-Si(R¹⁷)₃, -Si(R¹⁰)(O₀₋₁-R¹¹)₂, -P(=O)(R¹³)₂ y SEM;

en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

5 en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

10 en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o
15 ciano;

en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de
20 halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como

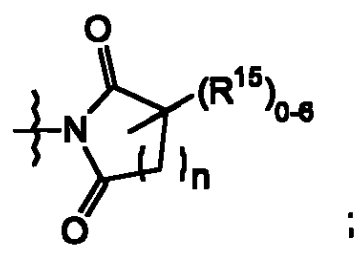
parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

5 en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquiloxi; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

10 en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula

20



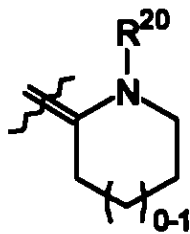
en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R^{15} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro y ciano;

5 de manera alterna dos grupos R^{15} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

10 de manera alterna R^{16} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$;

en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo
15 sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo;

20 de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula



5

en donde R^{20} es alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

bajo condiciones de desprotección, para proporcionar el compuesto de fórmula (XXa) correspondiente. Los compuestos de fórmula
10 (XXa) son útiles para el tratamiento de la epilepsia.

La presente invención está dirigida además a un producto preparado haciendo reaccionar con un compuesto de fórmula (Ij), como se definió previamente, bajo condiciones de desprotección. En una modalidad de la presente invención, es un producto preparado haciendo reaccionar un
15 compuesto de fórmula (Ik), como se definió previamente, bajo condiciones de desprotección.

Como se utiliza aquí, "halógeno" significa cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se utiliza aquí, el término "alquilo", usado ya sea solo o
20 como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y lo similar. De manera preferida, el grupo alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono. A menos que se

indique de otra manera, "inferior", cuando se utiliza con el alquilo, significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

Como se utiliza aquí, el término "alquenilo", denota cadenas de alquilo lineales o ramificadas parcialmente no saturadas que contienen uno o
5 más enlaces dobles, de manera preferida uno a dos enlaces dobles. Los ejemplos adecuados incluyen alilo, butenilo, propenilo, y lo similar. De manera preferida, el enlace doble en el grupo alquenilo es al menos un átomo de carbono eliminado del punto de unión.

De manera similar, el término "alquinilo", denotará cadenas de alquilo lineales y ramificadas parcialmente no saturadas que contienen uno o
10 más enlaces triples, de manera preferida uno a dos triples enlaces, de manera más preferida un enlace triple. Los ejemplos adecuados incluyen propargilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$, y lo similar, en donde el enlace triple sobre el grupo alquenilo es al menos un átomo de carbono eliminado del punto de unión.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo", significa cualquier sistema anular estable monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico saturado de 9 a 14 miembros. Los ejemplos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, octahidroindenilo, decahidronaftilo y lo similar. El término "cicloalquenilo" significa cualquier
15 sistema anular estable monocíclico de 3 a 8 miembros, parcialmente no saturado, que contiene uno o más enlaces dobles, o cualquier sistema anular estable bicíclico, parcialmente no saturado, de 9 a 14 miembros (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles) o parcialmente aromático. Los ejemplos
20

adecuados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclopropenilo, ciclohex-1,4-dienilo, tetrahidronaftilo, indanilo y lo similar.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique de otra manera, "arilo", usado ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a
5 un grupo aromático carbocíclico tal como fenilo, naftilo y lo similar.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique de otra manera, "aralquilo", usado ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, significa cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo, tal como fenilo, naftilo y lo similar. Los ejemplos adecuados incluyen, bencilo, feniletilo,
10 naftilmetilo y lo similar.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique de otra manera, "alcoxi", usado ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, denota un oxígeno del radical éter de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-
15 butoxi, n-hexiloxi y lo similar. De manera similar, los términos "ariloxi" y "aralquilo" denotan un oxígeno del radical éter de los grupos arilo y aralquilo descritos anteriormente, respectivamente.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique de otra manera, "heteroarilo", usado ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente,
20 denota cualquier estructura anular monocíclica aromática de cinco o seis miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N y S, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste

de O, N y S; o una estructura anular bicíclica aromática de nueve a diez miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N y S, que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo, de manera que el resultado es una estructura estable. De manera preferida, el grupo heteroarilo está unido a cualquier átomo de carbono del anillo, de manera que el resultado es una estructura estable.

Los ejemplos adecuados de los grupos heteroarilo adecuados incluyen, de manera no exclusiva, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, piranilo, furazanilo, indolicinilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotidiazolilo, benzoxadiazolilo, purinilo, quinolicinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y lo similar.

Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen tienilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzotidiazolilo, quinolinilo e isoxazolilo.

Como se utiliza aquí, el término "heterocicloalquilo", usado ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, denota cualquier estructura anular monocíclica, saturada o parcialmente no saturada de cinco a siete miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que

consiste de O, N y S, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de O, N y S; o un sistema anular bicíclico saturado, parcialmente no saturado o parcialmente aromático de nueve a diez miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N y S, que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo, de manera que el resultado es una estructura estable.

Los ejemplos de los grupos heterocicloalquilo incluyen, de manera no exclusiva, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, dítianilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, tritianilo, indolinilo, cromenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidro-1H-isoindol y lo similar.

Los grupos heterocicloalquilo particularmente preferidos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacinilo y 2,3-dihidro-1H-isoindol.

Con referencia a los sustituyentes, el término "de manera independiente", significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, tales sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes unos de los otros.

Cuando un grupo particular está "sustituido" (por ejemplo, fenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo), este grupo puede tener uno o más sustituyentes,

de manera preferida de uno a cuatro sustituyentes, de manera más preferida de uno a tres sustituyentes, de manera aún más preferida, de uno a dos sustituyentes.

Como se utiliza aquí, el símbolo " — ", denota un enlace por encima del plano de la molécula. De manera similar, el símbolo " ", denota un enlace por debajo del plano de la molécula.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo a esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen las sales de adición de ácido, las cuales pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

Además, cuando los compuestos de la invención portan una porción ácida, o en donde R^1 o R^{1a} es hidrógeno, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos

adecuados, por ejemplo, sales de amonio primario, secundario, terciario o cuaternario, tales como morfolinilo, t-butilamino, colina y lo similar.

Las sales farmacéuticamente aceptables representativas también incluyen las siguientes:

- 5 acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodida, valeriato, benzanina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaina, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o zinc.
- 10
- 15

La presente invención incluye dentro de su alcance, los profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos pueden ser derivados funcionales de los compuestos, los cuales son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar", abarca el tratamiento de varios trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto, el cual puede no ser descrito

20

específicamente, pero el cual se convierte al compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados de los profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

En donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, éstos pueden existir en consecuencia como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, éstos pueden existir de manera adicional como diastereómeros. Deberá entenderse que todos de tales isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos, pueden existir como polimorfos y como tales, se pretenden incluir en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos), o solventes orgánicos comunes, y se pretende que tales solvatos estén incluidos dentro del alcance de esta invención.

El término "sujeto", como se utiliza aquí, se refiere a un animal, de manera preferida a un mamífero, de manera más preferida a un humano, el cual es el objeto del tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza aquí, significa aquella cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema de tejido, animal o humano, que es buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u

otro clínico, la cual incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

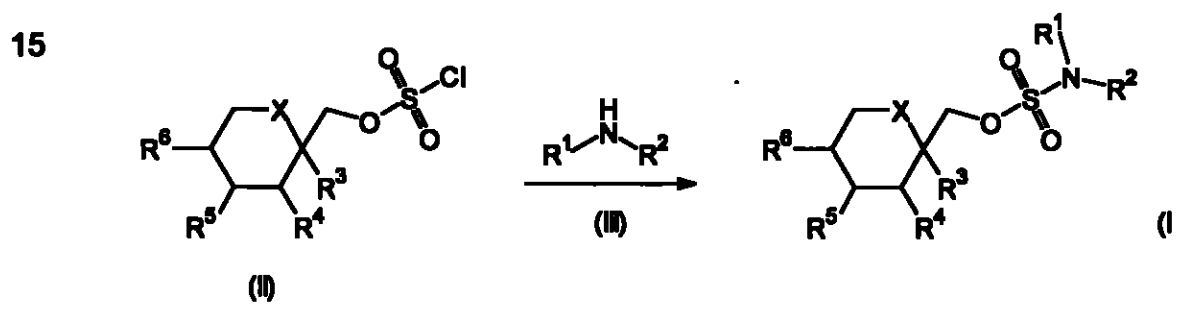
Como se utiliza aquí, el término "composición", pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto, el cual resulta, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las abreviaturas utilizadas en la especificación, particularmente en los Esquemas de Reacción y los Ejemplos, son como sigue:

10	AcN	=	Acetonitrilo
	Benzhidrilo	=	-CH(fenilo) ₂
	CDI	=	1,1'-carbonildiimidazol
	DAF	=	Diaceton fructosa
	DCC	=	1,3-diciclohexilcarbodiimida
15	DCM	=	Diclorometano
	DIPEA	=	Diisopropiletilamina
	DME	=	Dimetoxietano
	DMF	=	Dimetilformamida
	EtOAc	=	Acetato de etilo
20	EtOH	=	Etanol
	GC	=	Cromatografía de gases
	HBTU	=	Hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

	HPLC	=	Cromatografía Líquida de Alta Presión
	MeOH	=	Metanol
	SEM	=	2-(trimetilsilil)etoximetilo
	SEM-Cl	=	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
5	TBAH	=	Hidróxido de tetrabutilamonio
	TEA	=	Trietilamina
	THF	=	Tetrahidrofurano
	TLC	=	Cromatografía en Capa Fina
10	Topiramato	=	Sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilidin)- β-D-fructopiranososa

Los Compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el proceso definido en el Esquema de Reacción 1.



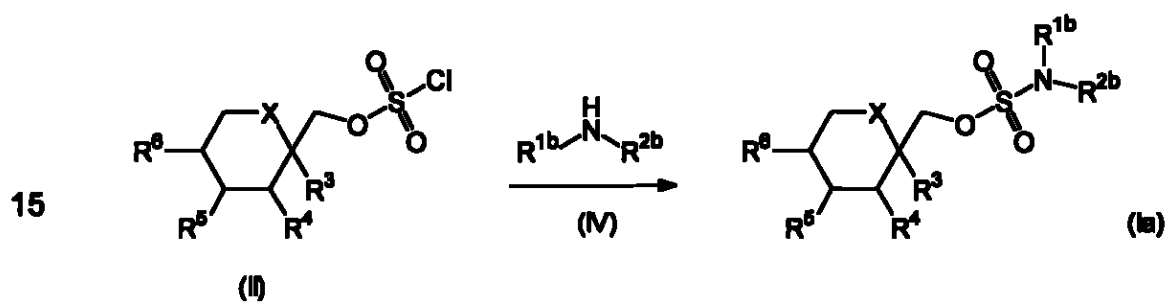
ESQUEMA DE REACCION 1

20

Más particularmente, un compuesto de fórmula (II), un compuesto conocido (preparado como se describe en la Patente de E.U.A. No. 4,513,006, Maryanoff, et al., Expedida en Abril 23, 1985), se hace

reaccionar con una amina sustituida de manera adecuada de fórmula (III), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, THF, DME, cloruro de metileno y lo similar, en la presencia de una base orgánica tal como piridina, DIPEA, TEA y lo similar, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

De manera alterna, los compuestos de fórmula (I), en donde uno de R^1 o R^2 se selecciona de hidroxilo, alcoxi, ariloxi o aralquiloxi, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 2.



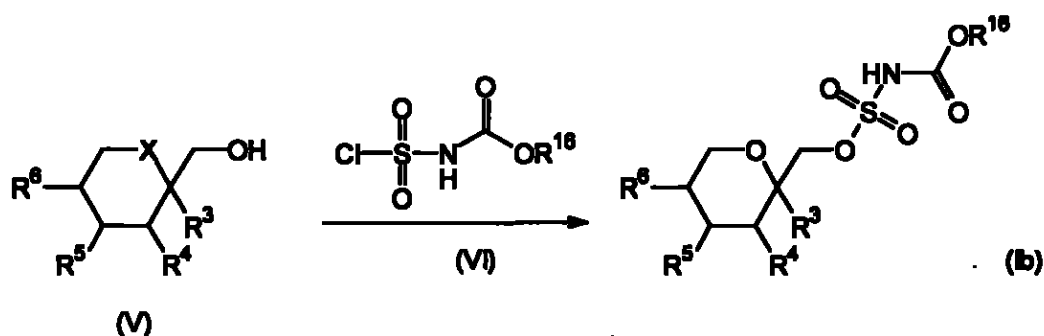
ESQUEMA DE REACCION 2

Más particularmente, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (IV), en donde uno de R^{1b} o R^{2b} es hidroxilo, alcoxi, ariloxi o aralquiloxi, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, de manera preferida en una cantidad en el intervalo de

aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, THF, DME y lo similar, en la presencia de una base tal como K_2CO_3 , DIPEA, TEA y lo similar, de manera preferida K_2CO_3 , para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

5 Los compuestos of fórmula (I) en donde uno de R^1 es hidrógeno y R^2 se selecciona de alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo o aralquilocarbonilo (es decir, en donde R^1 o R^2 es $-C(O)-O-R^{16}$, en donde R^{16} es alquilo, arilo o aralquilo), pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 3.

10



15

ESQUEMA DE REACCION 3

Más particularmente, un compuesto de fórmula (V), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (VI), en donde R^{16} se selecciona del alquilo, arilo o aralquilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, THF, y lo similar, en la presencia de una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio,

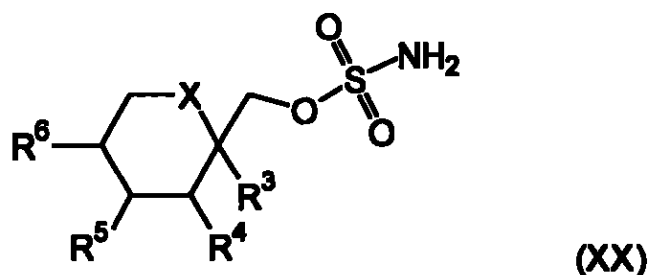
20

K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $CsCO_3$, y lo similar o una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina y lo similar, de manera preferida en la presencia de una base orgánica, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ib).

Los compuestos of fórmula (I), en donde tanto R^1 como R^2 se seleccionan de $-C(O)O-R^{16}$, en donde R^{16} es como se definió previamente, pueden prepararse haciendo reaccionar además, el compuesto de fórmula (Ib), con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula $R^{16}-O-C(O)-Cl$, o un compuesto simétrico o asimétrico sustituido de manera adecuada de fórmula $R^{16}-O-C(O)O-O-R^{16}$, en la presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina y lo similar, en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, THF y lo similar.

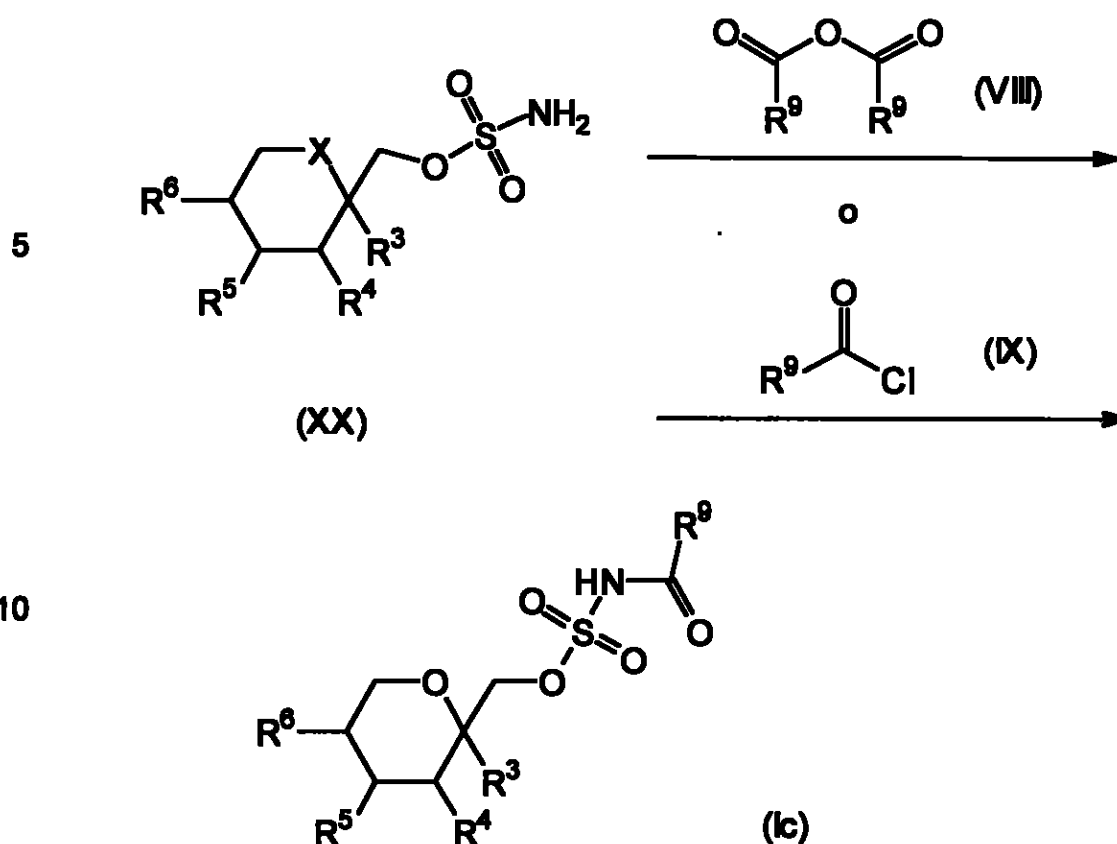
De manera alterna, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse directamente a partir del compuesto de fórmula (XX).

15



Los compuestos of fórmula (I), en donde uno de R^1 o R^2 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-R^9$, en donde R^9 es como se definió previamente, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 4.

20



ESQUEMA DE REACCION 4

15

En consecuencia, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con un anhídrido simétrico o asimétrico sustituido de manera adecuada, de manera preferida, un anhídrido simétrico sustituido de manera adecuada, un compuesto de fórmula (VIII), un compuesto conocido o un

20 compuesto preparado mediante métodos conocidos, en donde R^9 es como se definió previamente, en la presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina y lo similar, en un solvente orgánico tal como THF, AcN,

acetato de etilo, DME y lo similar, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ic).

De manera alterna, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con un cloruro ácido sustituido de manera adecuada, un
5 compuesto de fórmula (IX), en donde R^9 es como se definió previamente, en la presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina y lo similar, en un solvente orgánico tal como THF, acetonitrilo, acetato de etilo, DME y lo similar, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ic).

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que en el
10 procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 4 anterior, el compuesto de cloruro ácido de fórmula (IX) puede sustituirse de manera alterna con un bromuro ácido sustituido de manera adecuada (es decir, un compuesto de la fórmula $R^9-C(O)-Br$) o un fluoruro ácido sustituido de manera adecuada (es decir, un compuesto de fórmula $R^9-C(O)-F$), y se hace reaccionar con el
15 compuesto de fórmula (XX), para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ic).

Los compuestos de fórmula (I), en donde tanto R^1 como R^2 se seleccionan de $-C(O)-R^9$, pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con al menos dos equivalentes de un cloruro
20 ácido sustituido de manera adecuada de fórmula (IX), de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

De manera alterna, para los compuestos de fórmula (I), en donde tanto R^1 como R^2 se seleccionan cada uno de $-C(O)-R^9$, y no son los mismos,

pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) con un cloruro ácido sustituido de manera adecuada de fórmula (IX), de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

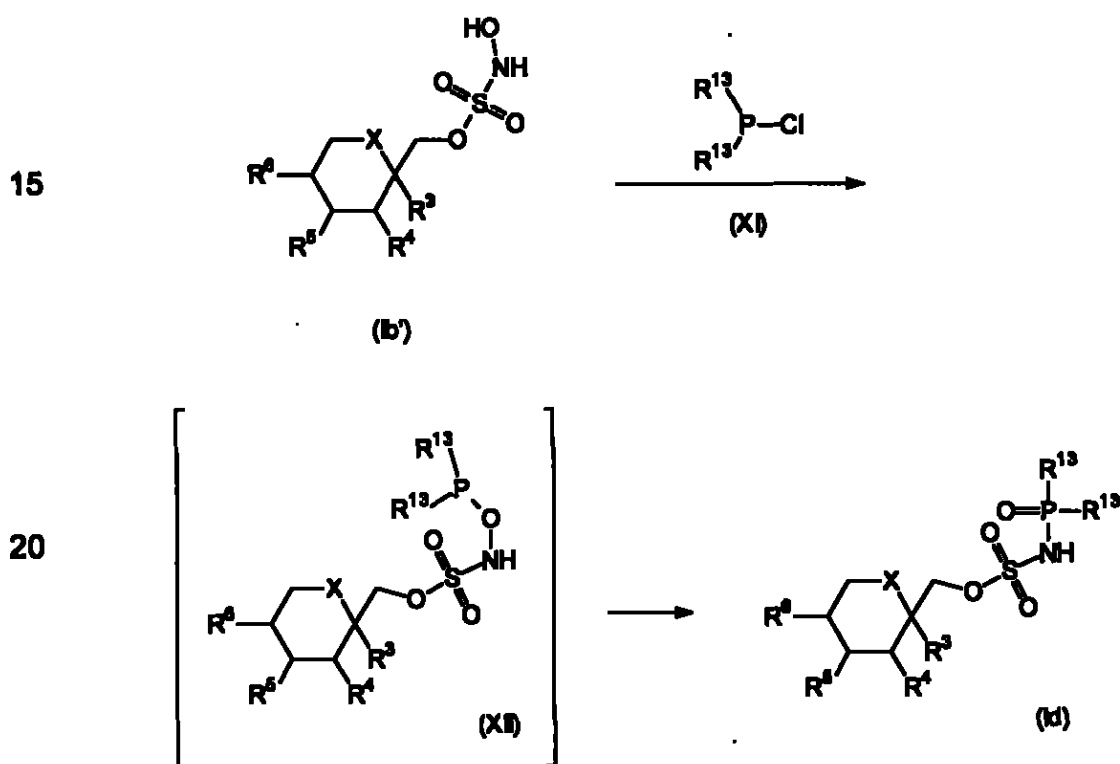
De manera similar, los compuestos de fórmula (I), en donde uno de R^1 o R^2 se selecciona del grupo que consiste de $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, en donde R^{12} es como se definió previamente, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 4, con la selección y sustitución de un anhídrido sulfónico simétrico o asimétrico sustituido de manera adecuada ($\text{R}^{12}\text{-SO}_2\text{-O-SO}_2\text{-R}^{12}$), para el anhídrido simétrico o asimétrico de fórmula (VIII), o la selección y sustitución de un cloruro de sulfonilo sustituido de manera adecuada ($\text{R}^{12}\text{-SO}_2\text{-Cl}$) para el cloruro ácido de fórmula (IX). Alguien con experiencia en la técnica reconocerá además, que puede utilizarse un bromuro de sulfonilo sustituido de manera adecuada ($\text{R}^{12}\text{-SO}_2\text{-Br}$), en lugar del cloruro de sulfonilo sustituido de manera adecuada, para proporcionar el producto deseado.

De manera similar, los compuestos de fórmula (I), en donde uno de R^1 o R^2 se selecciona de $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ y R^{12} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino y dialquilamino, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XX) con cloruro de sulfurilo (SO_2Cl_2), y a continuación, hacer reaccionar con una amina, alquilamina o dialquilamina sustituida de manera adecuada.

Los compuestos de fórmula (I), en donde uno o ambos de R^1 o R^2 son SEM, pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de

fórmula (XX) con SEM-Cl, en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, n-butillitio, diisopropilamida de litio y lo similar, en un solvente orgánico tal como THF, DME, acetonitrilo, acetato de etilo y lo similar. En donde uno de R^1 o R^2 es SEM, el reactivo SEM-Cl está presente en una cantidad igual a
 5 aproximadamente 1 equivalente. En donde ambos de R^1 y R^2 son SEM, el reactivo de SEM-Cl está presente en una cantidad mayor que 1 equivalente, de manera preferida en una cantidad igual o mayor que aproximadamente 2 equivalentes.

Los compuestos de fórmula (I), en donde R^1 es $-P(O)(R^{13})_2$, en
 10 donde R^{13} es como se definió previamente, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 5.

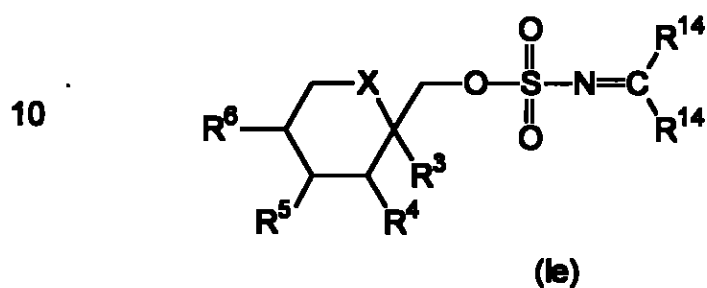
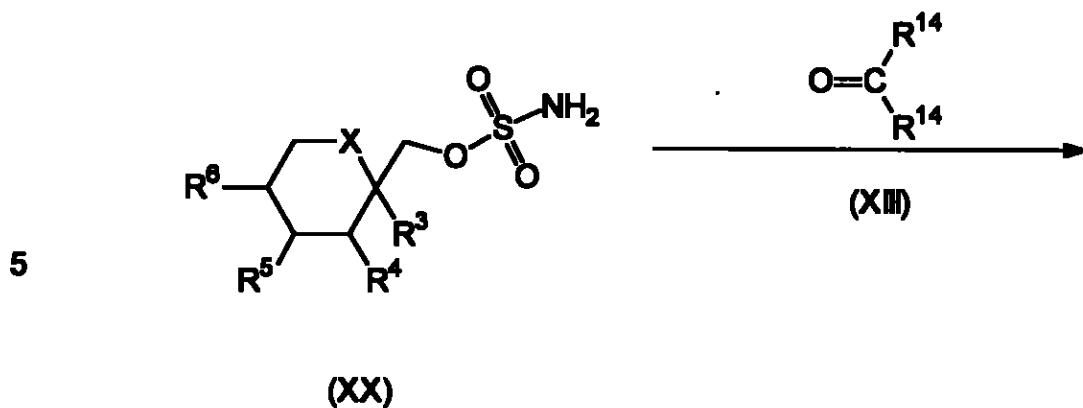


ESQUEMA DE REACCION 5

En consecuencia, un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (Ib'), preparado como se describe en el Esquema de Reacción 2, se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina y lo similar, en un solvente orgánico tal como tolueno, xileno, benceno y lo similar, a una temperatura reducida, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XII), el cual se calienta a temperatura elevada, de manera preferida a una temperatura mayor que o igual a aproximadamente 80°C, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Id).

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que en el procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 5 anterior, un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula $\text{Br-P(R}^{13})_2$, puede sustituirse por el compuesto de fórmula (XI), y hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (Ib'), para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XII), el cual se hace reaccionar a continuación, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Id).

Los compuestos de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un grupo de la fórmula $-\text{N}=\text{C(R}^{14})_2$; y en donde al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 6.



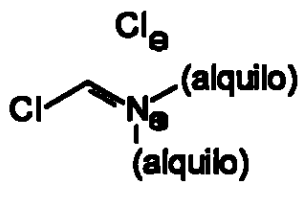
ESQUEMA DE REACCION 6

15 En consecuencia, un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XX), un compuesto conocido, se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en un solvente orgánico tal como MeOH, THF, AcN y lo similar, de manera preferida

20 en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, HCl y lo similar, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (le).

De manera similar, los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$, en donde una R^{14} es dialquilamino, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XX) con

5 un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula



10 un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en un solvente orgánico, tal como cloruro de metileno, éter dietílico, THF y lo similar.

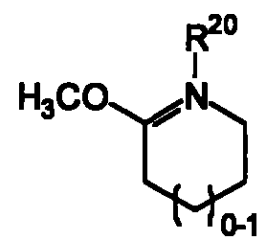
De manera similar, los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$, y en donde dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo de la

15 fórmula



pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XX), con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula

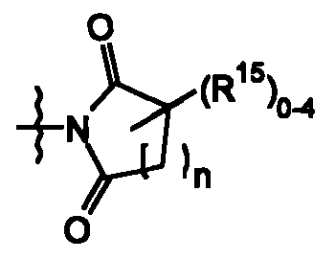
5



un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y lo similar, en un solvente orgánico tal como cloruro de metileno, éter dietílico, THF y lo similar.

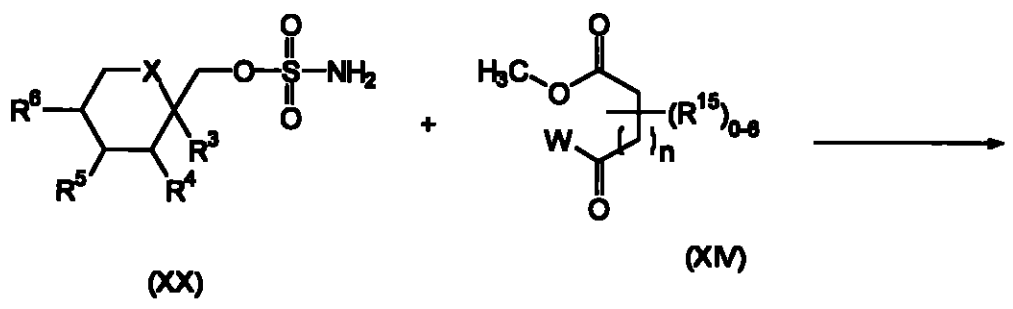
Los compuestos de fórmula (I), en donde R¹ y R² se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula

20

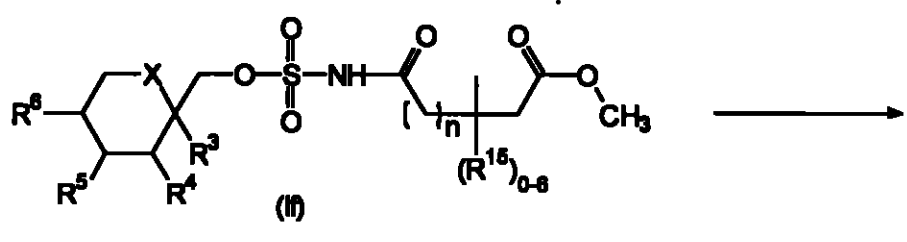


pueden prepararse de acuerdo al procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 7.

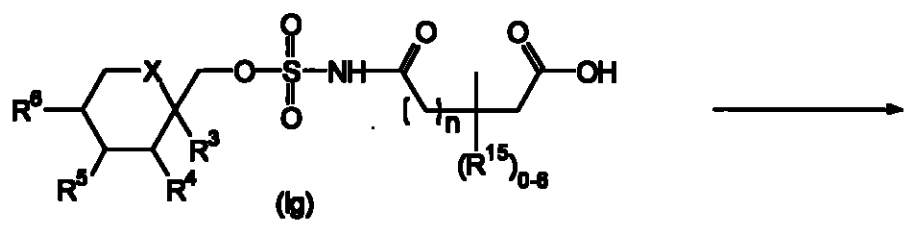
5



10



15



20

ESQUEMA DE REACCION 7

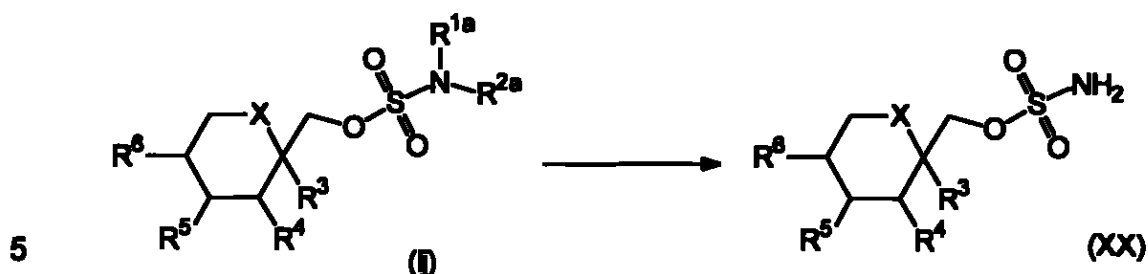
En consecuencia, un compuesto de fórmula (XX), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace

reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIV), en donde W es -OH, -Cl, -Br o -F, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de un agente de acoplamiento, tal como DCC, CDI, HBTU y lo similar, en la presencia de una base orgánica tal como DIPEA, TEA, piridina y lo similar, en un solvente orgánico tal como DCM, THF, DMF y lo similar, o una mezcla de los mismos, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (If). Cuando en el compuesto de fórmula (XIV) W es Cl, Br o F, la base orgánica es una base de amina terciaria orgánica, tal como TEA, DIPEA, piridina y lo similar.

El compuesto de fórmula (If) se hace reaccionar con una base tal como NaOH, KOH, TBAH y lo similar, en un solvente orgánico polar, tal como acetona, metanol, DMF, THF y lo similar, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ig).

El compuesto de fórmula (Ig) se somete al cierre del anillo, en la presencia de un agente de acoplamiento tal como CDI, DCC, HBTU y lo similar, en la presencia de una base orgánica tal como DIPEA, TEA, piridina y lo similar, en un solvente orgánico tal como THF, DMF, AcN y lo similar, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ih).

Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Esquema de Reacción 8.



ESQUEMA DE REACCIÓN 8

En consecuencia, el compuesto de fórmula (I), preparado como en cualquiera de los Esquemas de Reacción descritos anteriormente, se hace reaccionar bajo condiciones de desprotección (por ejemplo, como se describe en T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991), para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

Para los compuestos de fórmula (I), en donde R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, bencilo, heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 y benciloxicarbonilo; y en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de bencilo, heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 y benciloxicarbonilo; el compuesto de fórmula (I) se somete a reducción catalítica, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX). Más particularmente, el compuesto de fórmula (I) se trata con un agente reductor tal como H_2 gaseoso, de manera preferida gas hidrógeno a una presión de aproximadamente 0.0703 kg/cm^2 a aproximadamente 4.9214 kg/cm^2 (1 a aproximadamente 70 psi), de manera

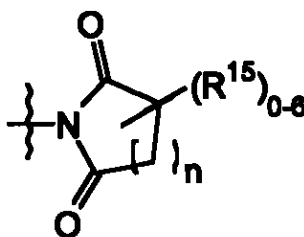
preferida aproximadamente 3.5153 kg/cm^2 (50 psi), en la presencia de un catalizador tal como Pd al 10% sobre carbono, Pt sobre carbono y lo similar, en un solvente orgánico tal como etanol, metanol y lo similar, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

- 5 De manera alterna, para los compuestos de fórmula (Ij), en donde R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido
- 10 directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-\text{Si}(\text{R}^{10})(\text{O}_{0-1}\text{R}^{11})_2$ y SEM; y en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno),
- 15 cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Si}(\text{R}^{17})_3$, $-\text{Si}(\text{R}^{10})(\text{O}_{0-1}\text{R}^{11})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{13})_2$ y SEM; o en donde R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de
- 20 fórmula $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{14})_2$; el compuesto de fórmula (Ij) se somete a escisión ácida, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX). Más particularmente, el compuesto de fórmula (Ij) se hace reaccionar con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y lo similar, en

un solvente polar tal como acetona, THF, DCM y lo similar, de manera preferida acetona, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

Aún de manera alterna, para los compuestos de fórmula (Ij), en donde R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcóxicarbonilalquilo de C_2 y $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$; y R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de carboxietilo, alcóxicarbonilalquilo de C_2 y $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$; el compuesto de fórmula (I) se somete a escisión básica, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX). Más particularmente, el compuesto de fórmula (Ij) se hace reaccionar con una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, TBAH y lo similar, en un solvente orgánico tal como THF, DMF y lo similar, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

Los compuestos de fórmula (Ij), en donde R^{1a} y R^{2a} se toman juntos para formar un grupo de fórmula



20

pueden hacerse reaccionar bajo condiciones de desprotección, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX). Por ejemplo, el compuesto de fórmula (Ij), se hace reaccionar con un reactivo tal

como hidracina, metilhidracina o fenilhidracina, en un solvente orgánico tal como un alcohol inferior (tal como etanol, metanol, isopropanol y lo similar), THF, DMF y lo similar.

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que en donde

5 R^{1a} y R^{2a} son grupos independientes que no pueden eliminarse bajo las mismas condiciones (por ejemplo, en donde el grupo R^{1a} puede eliminarse mediante escisión ácida y el grupo R^{2a} puede eliminarse mediante escisión básica), el compuesto de fórmula (Ij) puede someterse a las condiciones de desprotección individuales requeridas para los grupos R^{1a} y R^{2a}, de una

10 manera secuencial o simultánea, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

En una modalidad preferida de la presente invención, es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XXa), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ik) bajo condiciones

15 de desprotección (por ejemplo, como se describe en T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991).

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (Ij), se desprotege sometiendo el compuesto de fórmula (Ij) a una reducción catalítica, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

20 En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (Ij) se desprotege sometiendo el compuesto de fórmula (Ij) a escisión ácida, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. En aún otra modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (Ij) se desprotege

sometiendo el compuesto de fórmula (lj) a escisión básica, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. En aún otra modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (lj) se desprotege haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (lj) con un reactivo tal como hidracina, metilhidracina o fenilhidracina, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (lk), se desprotege sometiendo el compuesto de fórmula (lk) a reducción catalítica, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (lk) se desprotege sometiendo el compuesto de fórmula (lk) a escisión ácida, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. En aún otra modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (lk) se desprotege sometiendo el compuesto de fórmula (lk) a escisión básica, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. En aún otra modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (lk), se desprotege haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (lk) con un reactivo tal como hidracina, metilhidracina o fenilhidracina, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan origen a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante

resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes, mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-1-tartárico, seguido por la cristalización fraccionada y la regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. De manera alterna, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa subsiguiente conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá además que, en donde un paso de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de solventes adecuados, tal paso de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de solventes adecuados.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. De manera preferida, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o rocíos líquidos dosificados, gotas, ampollitas, dispositivos con autoinyector o supositorios; para la administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. De manera alterna, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas, tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para la formación de tabletas, tales como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida, que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso de manera

uniforme a través de la composición, de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. La composición de la preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitarias del tipo

5 descrito anteriormente, que contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 2000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa pueden recubrirse o mezclarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o

10 píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, el último estando en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica, la cual sirve para resistir la desintegración en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o que sea de

15 liberación retardada. Puede utilizarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales como materiales que incluyen varios ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas

20 de la presente invención pueden incorporarse para la administración oral o mediante inyección, incluyen, soluciones acuosas, jarabes saborizados de manera adecuada, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón,

aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método para tratar la epilepsia descrito en la presente invención, puede llevarse a cabo utilizando una formulación farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos definidos aquí, y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2000 mg, de manera preferida de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, de manera más preferida de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, y pueden constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen los excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, de manera no exclusiva, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, conservadores, tintes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una que incluye formulaciones de liberación inmediata, liberación sincronizada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y las formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

De manera ventajosa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía parches transdérmicos para la piel, bien conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Para ser administrada en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua más que intermitente a través del régimen de dosificación.

10 Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y lo similar. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes
15 desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, de manera no exclusiva, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de
20 sodio y lo similar. Los desintegrantes incluyen, de manera no exclusiva, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana y lo similar.

Las formas líquidas pueden incluir agentes de suspensión o dispersión saborizados de manera adecuada, tales como gomas sintéticas y

naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y lo similar. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas, que contienen generalmente conservadores adecuados, se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

5 El compuesto de la presente invención también puede administrarse en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de la presente invención también pueden suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores del fármaco considerados como objetivo.

15 Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propilmetacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietileno oxidopoli lisina sustituida con un residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un
20 fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos o hidrogeles.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica, cada vez que se requiere el tratamiento para la epilepsia.

5 La dosis diaria de los productos puede variar sobre un amplio intervalo de 5 a 1,000 mg por humano adulto por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan, de manera preferida, en la forma de tabletas que contienen, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente
10 a ser tratado. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. De manera preferida, el intervalo es de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal por día, de manera más preferida de aproximadamente 0.2
15 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de manera más preferida de aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosis óptimas a ser administradas pueden determinarse
20 fácilmente por aquéllos con experiencia en la técnica, y variarán con el compuesto particular utilizado, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular siendo tratado, incluyendo la

edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosis.

Los siguientes ejemplos describen la invención con mayor detalle, y pretenden ilustrar la invención, pero no limitarla.

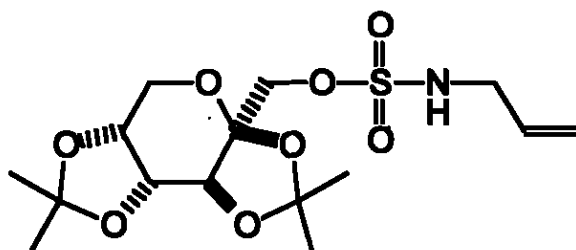
5

EJEMPLO 1

Sulfamato de N-allyl-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranos

(Compuesto #2)

10



Se cargó un matraz de reacción de 500 mL de tres cuellos
 15 equipado con un termómetro, una barra de agitación, un embudo de adición y una salida de N₂, con alil amina (2.1 mL, 28 mmoles), tetrahydrofurano (85 mL) y trietilamina (4.7 mL, 33.5 mmoles). El embudo de adición se cargó con éster 2,2,7,7-tetrametil-tetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4'5'-d]piran-3a-ilmetílico del ácido clorosulfúrico (10.0 g, 28 mmoles) y tetrahydrofurano (20 mL), el cual se
 20 agregó lentamente (durante 10 minutos) a temperatura ambiente. Tras la adición completa, la reacción se calentó a 50°C. y se agitó durante 4 horas. La suspensión resultante se filtró y concentró para proporcionar un aceite crudo. El aceite se tomó en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NH₄Cl

saturado (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL). Después de la separación de fases, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 (150 g), a continuación se filtró y concentró bajo vacío para proporcionar un aceite amarillo claro (9.3 g). El aceite se aplicó al gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo y hexano (30%), para proporcionar el compuesto del título. Con el reposo, el compuesto se cristalizó lentamente para proporcionar un sólido blanco de bajo punto de fusión.

P. f. 51-52°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.99-5.80 (1H, m), 5.30 (1H, d, J = 17.5 Hz), 5.24 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 4.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.27 (1H, s), 4.19 (2H, dd, J = 12.9, 10.5 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 13.0, 1.9 Hz), 3.83-3.74 (3H, m), 1.56 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.36 (3H, s).

Análisis Elemental: (T = Teórico, F = Encontrado)

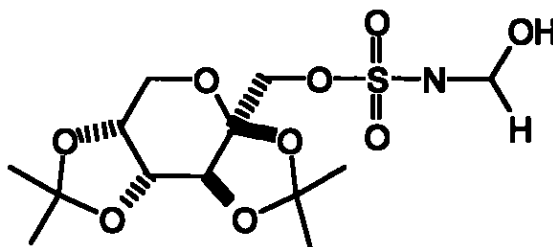
T: C, 47.48; H 6.64; N, 3.69; O, 33.73; S, 8.45

F: C, 47.52; H 6.77

Los Compuestos #3-6, 8, 21-27, 37-39 y 45, se prepararon de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente con la selección y sustitución apropiada de una amina sustituida de manera adecuada para la alil amina descrita anteriormente.

EJEMPLO 2**Sulfamato de N-hidroxi-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa****(Compuesto #9)**

5



Se cargó un matraz de reacción de 250 mL de tres cuellos,
 10 equipado con un termómetro, una barra de agitación y una salida de N₂, con
 clorhidrato de hidroxilamina (2.0 g, 29 mmoles), tetrahydrofurano (65 mL),
 agua (1.7 mL) y carbonato de potasio (3.8 g, 27 mmoles). Se agregó
 lentamente el éster 2,2,7,7-tetrametil-tetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4'5'-
 d]piran-3a-ilmetílico del ácido clorosulfúrico (9.3 g, 26 mmoles) en
 15 tetrahydrofurano (20 mL) (durante 10 minutos), vía un embudo de adición a
 temperatura ambiente. Tras la adición completa, la suspensión se agitó
 durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y concentró para
 proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

El producto se purificó adicionalmente mediante recristalización a
 20 partir de éter butil metílico terciario/hexano para proporcionar un sólido blanco.

P. f. 45-48°C.

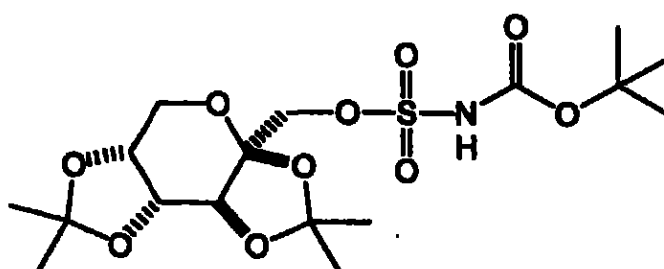
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (1H, s), 7.05 (1H, s), 4.62 (1H,
 dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 4.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.25 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.93 (1H,

dd, $J = 13.0, 1.8$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.69 (2H, q, $J = 17.4, 12.0$ Hz), 1.55 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.36 (3H, s).

Los Compuestos #10-12 se prepararon de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente con la selección y sustitución apropiada de una amina sustituida de manea adecuada para el clorhidrato de hidroxilamina descrito anteriormente.

EJEMPLO 3

Sulfamato de N-t-butoxicarbonil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranosaa (Compuesto #14)



15

Se cargó un matraz de reacción de 100 mL equipado con una barra de agitación y una salida de N_2 , con isocianoato de clorosulfonilo (1.85 mL, 21 mmoles) y diclorometano (10 mL). Se agregó lentamente alcohol butílico terciario a temperatura ambiente (2.03 mL, 21 mmoles) y la solución se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró a continuación y el residuo se tomó en AcN (20 mL). A continuación se agregó DAF (5.5 g, 21 mmoles) en piridina (2.6 mL, 32 mmoles) vía un embudo de adición y la reacción se agitó durante la noche. El material se concentró a continuación

20

hasta sequedad para proporcionar un aceite. El aceite se tomó en DCM (100 mL) y se lavó con HCl 0.5N (2 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL). Después de la separación de fases, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (150 g), se filtró y concentró bajo vacío para proporcionar un aceite amarillo claro (10.5 g).

- 5 El aceite se aplicó al gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo y hexano (30%), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

P. f. 88-90°C.

- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (1H, d, J = 7.7 Hz) 4.45-4.34 (2H, m), 4.30-4.19 (2H, m), 3.91 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.75 (1H, d, J = 13.0 Hz), 1.60-1.38 (18H, m), 1.33 (3H, s)
- 10

Análisis Elemental: (T = Teórico, F = Encontrado)

T: C, 46.46; H, 6.65; N, 3.19; O, 36.41; S, 7.30

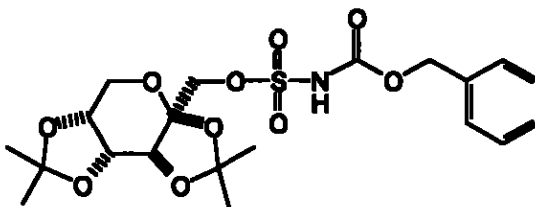
F: C, 46.78; H, 6.89; N, 3.15

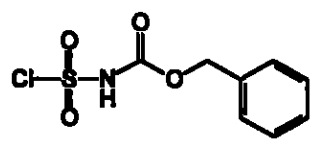
- El compuesto #13 se preparó de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente con la sustitución del trifenil silinol por el alcohol butílico terciario para proporcionar un sólido blanco.
- 15

EJEMPLO 4

Sulfamato de N-bencilloxycarbonil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Compuesto #15)

20





Paso A: Preparación de _____

[(clorosulfonil)amino]carbonil[oxi]-benceno

5 Se cargó un matraz de reacción de 250 mL equipado con una barra de agitación, un termopar y una salida de N₂, con isocianoato de clorosulfonilo (10.0 mL, 115 mmoles) y diclorometano (20 mL). Después de enfriar el matraz de reacción a 0°C, se agregó alcohol bencílico (11.9 mL, 115 mmoles) vía un embudo de adición durante 30 minutos. La temperatura

10 interna se mantuvo por debajo de 10°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos, a continuación se concentró bajo vacío para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se trituró en éter de petróleo (100 mL). El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con éter de petróleo (2 x 50 mL) y se

15 secó bajo vacío para proporcionar el producto final como un polvo blanco fino.

Paso B:

Se cargó un matraz de reacción de 100 mL con una barra de agitación y una salida de N₂ con [(clorosulfonil)amino]carbonil[oxi]-benceno

20 (5.0 g, 21 mmoles) y acetonitrilo (20 mL). A continuación se agregó diacetona fructosa (5.2 g, 20 mmoles) en piridina (2.4 mL, 30 mmoles) vía un embudo de adición y la reacción se agitó durante la noche. El material se concentró a continuación hasta sequedad para proporcionar un aceite. El aceite se tomó

en DCM (100 mL) y se lavó con HCl 0.5N (2 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL). Después de la separación de fases, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (150 g), se filtró y concentró bajo vacío para proporcionar un sólido blanco pegajoso (9.3 g). El material se aplicó al gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo y hexano (50%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (1H, s), 7.45-7.30 (5H, m), 5.21 (1H, s), 4.58-4.50 (1H, m), 4.42 (1H, dd, J = 10.6, 3.0 Hz), 4.35-4.17 (3H, m), 3.87 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.74 (1H, d, J = 13.2 Hz), 1.51 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.32 (3H, s).

Análisis Elemental: (T = Teórico, F = Encontrado)

T: C, 50.73; H, 5.75; N, 2.96; O, 33.79; S, 6.77

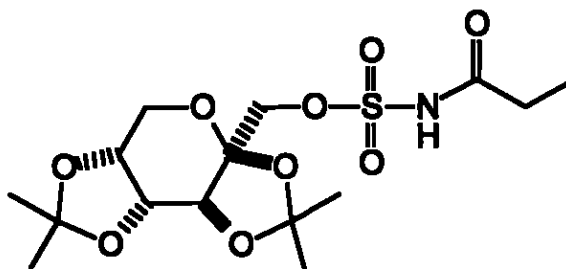
F: C, 50.97; H, 6.10; N, 2.67

15

EJEMPLO 5

Sulfamato de N-propanol-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructofuranosa (Compuesto #28)

20



Se cargó un matraz de reacción de tres cuellos de 200 mL equipado con una barra de agitación, un embudo de adición y una salida de N₂, con topiramato (3.0 g, 9 mmoles), trietilamina (1.5 mL, 11 mmoles), tetrahidrofurano (88 mL), anhídrido propiónico (3.4 mL, 27 mmoles) y una
5 cantidad catalítica de 1,1-dimetilamino piridina (0.5 g, 4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, tiempo después del cual la reacción se enfrió con agua (200 mL) y acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ (75 g), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del
10 título como un aceite viscoso.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.61 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz), 4.39 (1H, d, *J* = 10.7), 4.33–4.20 (3H, m), 3.90 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 3.76 (1H, d, *J* = 13.4), 2.54–2.34 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.16 (3H, t, *J* = 7.2 Hz)

15 Análisis Elemental: (T = Teórico, F = Encontrado)

T: C, 45.56; H, 6.37; N, 3.54; O, 36.42; S, 8.11

F: C, 45.28; H, 6.47; N, 3.26

El compuesto #29 se preparó de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente con la sustitución del anhídrido
20 acético por el anhídrido propiónico, para proporcionar un aceite amarillo.

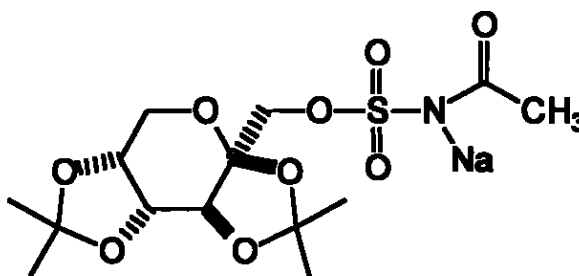
Los compuestos #49-61 se prepararon de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente con la selección y

sustitución apropiada de un cloruro ácido sustituido de manera adecuada para el anhídrido propiónico.

EJEMPLO 6

5 Sal sódica del sulfamato de N-acetil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilidén)-β-D-fructopiranososa (Compuesto #18)

10



15

20

Se cargó un matraz de reacción de tres cuellos de 200 mL equipado con una barra de agitación, un embudo de adición y una salida de N₂, con hidruro de sodio (0.2 g, 8 mmoles) y tetrahidrofurano (70 mL). Una solución de tetrahidrofurano (15 mL), de sulfamato de N-acetil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilidén)-β-D-fructopiranososa (3.2 g, 8 mmoles), se agregó lentamente vía un embudo de adición. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo después del cual el solvente se removió bajo presión reducida. El sólido se trituroó con hexano para proporcionar el producto como un sólido.

Se recrystalizó una muestra del producto sólido a partir de acetona, y se filtró para proporcionar el compuesto del título como una sal sódica, como un polvo blanco fino.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.54 (1H, dd, $J = 8.0, 2.7$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.89-3.68 (3H, m), 3.56 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 1.70 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.27 (3H, s)

Análisis Elemental: (T = Teórico, F = Encontrado)

5 T: C, 41.69; H, 5.50; N, 3.47; Na, 5.70; O, 35.70; S, 7.95

F: C, 41.56; H, 5.89; N, 2.94; Na, 5.93

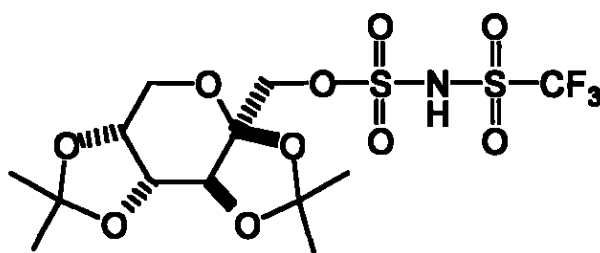
Los compuestos #16, 17, 19 y 20 se prepararon de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

10

EJEMPLO 7

Sulfamato de N-trifluorometil-sulfonil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranosas (Compuesto #30)

15



20

Se cargó un matraz de reacción de 100 mL equipado con una barra de agitación y una salida de N_2 , con topiramato (3.0 g, 9 mmoles), piridina (0.8 mL, 10 mmoles) y tetrahidrofurano (10 mL). Se agregó gota a gota cloruro de N-trifluorometan sulfonilo (0.94 mL, 9 mmoles) a temperatura ambiente, y se agitó durante 2.5 horas. La reacción se enfrió mediante la adición de HCl 1.0 N (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (100 mL).

Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ (100 g), se filtró y concentró bajo vacío para proporcionar un sólido blanco pegajoso (3.0 g). El sólido se recrystalizó a partir de hexano/éter, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

P. f. 126°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.7 Hz), 4.36-4.2 (4H, m), 3.93 (1H, d, *J* = 13.0, 1.9 Hz), 3.80 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 1.56 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.37 (3H, s)

10 Análisis Elemental: (T = Teórico, F = Encontrado)

T: C, 33.12; H, 4.28; N, 2.97; O, 33.94; S, 13.60; F, 12.09

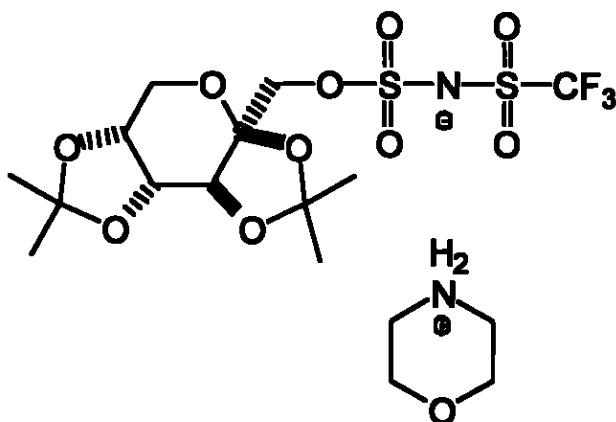
F: C, 33.25; H, 4.18; N, 3.06

Los compuestos #44 y 62-91 se prepararon de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente con la selección y sustitución apropiada de un cloruro sustituido de manera adecuada para el cloruro de N-trifluorometan sulfonilo.

EJEMPLO 8

20 **Sal de morfolinil sulfamato de N-trifluorometilsulfonil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Compuesto #31)**

5



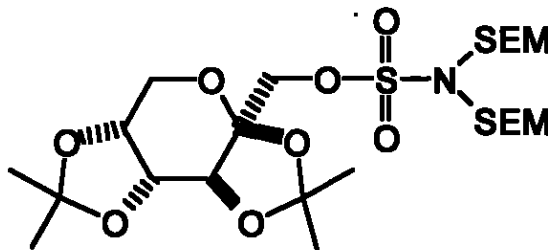
Se cargó un matraz de tres cuellos de 50 mL equipado con una barra de agitación y una salida de N₂, con sulfamato de N-trifluorosulfonyl-
 10 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilidin)-β-D-fructopiranososa (0.4 g, 1 mmol), tetrahidrofurano (10 mL), seguido por la adición de morfolina (0.07 mL, 1 mmol). Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, la reacción se concentró y el sólido resultante se recristalizó a partir de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como una
 15 sal soluble en agua, como un sólido blanco mate.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (8H, s), 4.43–4.37 (2H, m), 4.16 (2H, d, J = 3.6 Hz), 3.93 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.83 (1H, t, J = 5.0 Hz), 3.74 (1H, d, J = 13.7 Hz), 1.52 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.33 (3H, s).

El compuesto #32 se preparó de manera similar de acuerdo con
 20 el procedimiento descrito anteriormente con la sustitución de la t-butilamina por la morfolina, para proporcionar un sólido blanco.

EJEMPLO 9**Sulfamato de N,N-di(2-(trimetilsilil)etoximetil)-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Compuesto #33)**

5

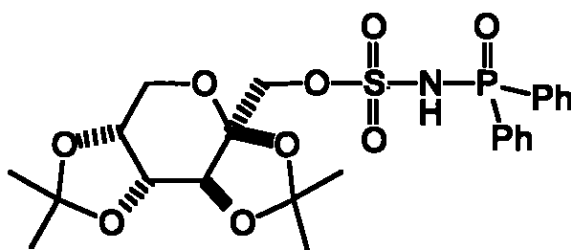


Se cargó un matraz de tres cuellos de 100 mL equipado con una
 10 barra de agitación y una salida de N₂, con topiramato (1.0 g, 3 mmoles),
 diisopropiletil amina (0.6 mL, 4 mmoles) y tetrahidrofurano (30 mL). Se
 agregó gota a gota a temperatura ambiente cloruro de 2-
 (trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl) (0.55 mL, 3 mmoles), y se agitó durante 14
 horas. La reacción se enfrió mediante la adición de cloruro de amonio
 15 saturado (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Después de la
 separación de fases, la capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 mL), a
 continuación se secó sobre Na₂SO₄ (50 g), se filtró y concentró bajo vacío
 para proporcionar un aceite espeso. El material oleoso se aplicó al gel de
 sílice y se eluyó con acetato de etilo y hexano (30%) para proporcionar el
 20 compuesto del título como el producto principal, como un aceite.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (4H, s), 4.61 (1H, dd, J = 8.0,
 2.7 Hz), 4.38 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.27-4.24 (1H, m), 4.22 (1H, s), 4.14-4.10

5 F: C, 48.33; H, 8.15; N, 2.12

Sulfamato de N-difenilfosfinil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Compuesto #34)



15 Se cargó un matraz de reacción de 50 mL equipado con una barra de agitación y una salida de N₂, con un derivado de topiramato de N-hidroxi (2.1 g, 6 mmoles), trietilamina (0.9 mL, 7 mmoles) y tolueno (16 mL). La mezcla se enfrió a 0°C, se agregó gota a gota clorodifenilfosfina (1.17 mL, 7 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1
20 hora. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se calentó a 80°C durante 14 horas. El recipiente se enfrió y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, dando como resultado un sólido blanco, el cual se recrystalizó

a partir de éter butil metílico terciario para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

P. f. 137-138°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.39 (4H, m), 7.17-7.00 (6H, m), 4.22 (1H, dd, *J* = 7.9, 2.5 Hz), 3.90-3.86 (1H, m), 3.84 (1H, s), 3.68 (2H, dd, *J* = 16.1, 9.9 Hz), 3.49 (1H, dd, *J* = 13.0, 1.8 Hz), 3.24 (3H, d, *J* = 13.0 Hz), 1.11 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.89 (3H, s)

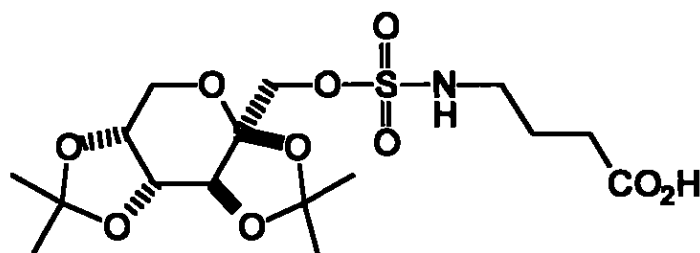
Análisis Elemental: (T = Teórico, F = Encontrado)

T: C, 53.43; H, 5.60; N, 2.60; O, 26.69; P, 5.74; S, 5.94

F: C, 53.72; H, 5.42; N, 2.33.

EJEMPLO 11

Sulfamato de N-(4-carboxi-1-propil)-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranosas (Compuesto #7)



Se cargó un matraz de reacción de 50 mL equipado con una barra de agitación y una salida de N₂ con butirato de metilo, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranosas (0.79 g, 2 mmoles) y acetona (6 mL). Se agregó hidróxido de sodio 1.0 N (1.9 mL, 1.9 mmoles) a la

solución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La acetona se eliminó bajo vacío. A continuación se agregó acetato de etilo (50 mL), y el pH se ajustó a aproximadamente pH 3 con HCl 1.0 N. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (25 g), se
 5 filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (1H, s), 4.63–4.55 (1H, m), 4.35–4.28 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.12 (2H, c, J = 20.4, 11.4 Hz), 3.89 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.74 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.19 (2H, c, J = 12.3, 5.7
 10 Hz), 2.41 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.89 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.33 (3H, s)

Análisis Elemental: (T = Teórico, F = Encontrado)

T: C, 45.17; H, 6.40; N, 3.29; O, 37.61; S, 7.54

F: C, 44.95; H, 6.22; N, 3.05

15 Los compuestos #35 y 36 se prepararon de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente con la selección y sustitución apropiada de un éster sustituido de manera adecuada para el butirato de metilo.

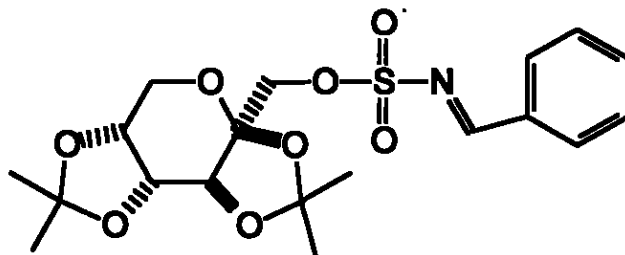
20

EJEMPLO 12

Sulfonato de 2,2,7,7.-tetrametil-tetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4'.5'-

d]piran-3a-ilmetil] encilideno (Compuesto #47)

5



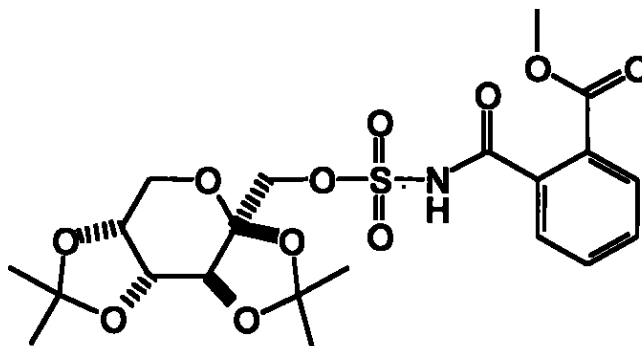
Se cargó un matraz de reacción de 100 mL equipado con una barra de agitación y una salida de N₂ y una trampa Dean-Stark con sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilidn)-β-D-fructopiranososa (3.39 g, 10 mmoles) y tolueno (50 mL). Se agregó benzaldehído (1.1 ml, 11 mmoles) y 10 gotas de ácido acético, y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a continuación y se concentró para proporcionar un aceite espeso. (Nota: La mezcla de reacción se filtró a través de Celite antes de la concentración en el evaporador giratorio para eliminar cualquier partícula sólida). El aceite se tomó a continuación en EtOAc (150 mL), y se lavó con NaHCO₃ (2 x 50 mL). Los orgánicos se secaron y a continuación se filtraron a través de un tapón de gel de sílice (10 g). El eluyente se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite crudo.

HPLC/MS/ES⁺ [M+1]⁺ masa = 428.0

20 El compuesto #46 se preparó de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

EJEMPL 13**Sulfamato de N-(2-metoxycarbonilfenil)carbonil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranosaa (Compuesto #40)**

5



10

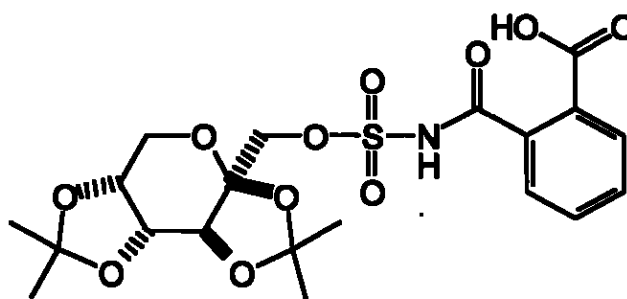
Se cargó un matraz de reacción de 300 mL equipado con una barra de agitación, una salida de N₂ y un embudo de adición con ftalato de mono-metilo (5.6 g, 31 mmoles), diclorometano (100 mL) y una gota de DIPEA. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A continuación se agregó lentamente a la mezcla de reacción DCC (6.7 g, 32 mmoles) y diclorometano

15 (25 mL), vía un embudo de adición. La solución resultante se agitó a continuación durante 30 minutos a 0°C. A continuación, se agregó a la mezcla de reacción sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilidin)-β-D-fructopiranosaa (10.0 g, 29 mmoles) como una solución de diclorometano y DIPEA (5.7 mL, 32 mmoles). La reacción se dejó enfriar lentamente a

20 temperatura ambiente, con agitación continua (12 horas). La mezcla de reacción se concentró a continuación hasta un aceite espeso. El aceite se tomó en DCM (100 mL) y a continuación se lavó con HCl 0.5N (2 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄

5

Sulfamato de N-(2-carboxifenil)carbonil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranos (Compuesto #41)



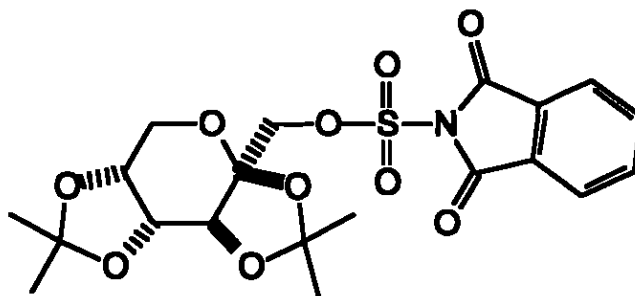
Se cargó un matraz de reacción de 100 mL equipado con una barra de agitación y una salida de N₂ con un compuesto preparado como en el Ejemplo 13, (4.0 g, 8 mmoles) y acetona (200 mL). Se agregó NaOH (1.0 M, 20 ml, 20 mmoles) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró a continuación, y el aceite residual se tomó en EtOAc (250 mL). Después de la extracción, las capas se separaron. La capa acuosa se ajustó a aproximadamente pH 1 con HCl 1.0N (25 mL). El producto se extrajo con EtOAc (200 mL), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (150 g), se filtró y concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro.

Los compuestos #42 y 43 se prepararon de manera similar al procedimiento descrito en los Ejemplos 13 y 14 anteriores.

EJEMPLO 15

5 2,2,7,7-tetrametil-tetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]piran-3a-ilmetil-1,3,dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-sulfonato (Compuesto #48)

10

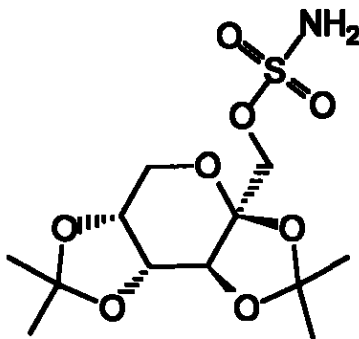


Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 mL con un compuesto preparado como en el Ejemplo 15 (1.2 g, 2.2 mmoles) y DMF (25 mL). El recipiente de reacción se cargó a continuación con CDI (0.5 g, 3 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, se agregó a la reacción DIPEA (0.51 mL, 3 mmoles), y la reacción continuó durante la noche. La mezcla de reacción se trató con gel de sílice (50 g) y se filtró a través de un tapón de Celite. Se utilizó tolueno (3 x 50 mL) para lavar la almohadilla de Celite y el gel de sílice. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro.

HPLC/MS (ES) $[M+Na]^+ = 492.1$; $[M+K]^+ = 508.2$ m/z.

EJEMPLO 16**Sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (también conocido como Topiramato)**

5



10

Se cargó un recipiente de hidrogenación de 250 mL con sulfamato de N-fenoxicarbonil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (preparado como en el Ejemplo 4) (1.0 g, 2.1 mmoles), etanol (21 mL) y paladio sobre carbono (0.1 g, 10% en peso/peso, nominalmente húmedo). El recipiente se sometió a 3.5153 kg/cm² (50 psi) de H₂ utilizando un hidrogenador Parr a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la reacción se purgó con N₂ y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró hasta un aceite espeso. El aceite se trató con etanol (15 mL) y agua (1 mL), y el mezcla turbia resultante se calentó (50°C.), y se filtró caliente para eliminar el material insoluble. El filtrado se enfrió a 0°C y se dejó cristalizar durante la noche. El sólido se recolectó mediante filtración, a continuación se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

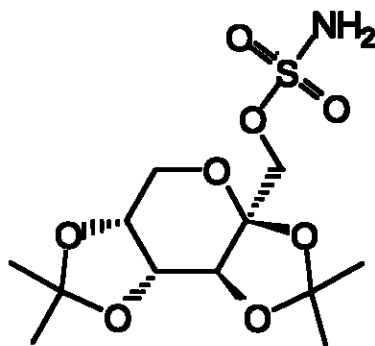
20

P. f. 126°C.

EJEMPLO 17

Sulfamato de 2,3:4,5-bis-O(1-metiletilidn)-β-D-fructopiranososa (también conocido como Topiramato)

5



10

Un matraz de 20 ml se cargó con el compuesto preparado como en el Ejemplo 12 (0.18 g, 0.42 mmol) y acetona (5 mL). A temperatura ambiente, se le agregó a la mezcla de reacción una cantidad catalítica de HCl 2.0N HCl (0.2 mL, 0.2 mmol) y la solución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente. Se utilizaron GC y TLC para verificar el progreso de la

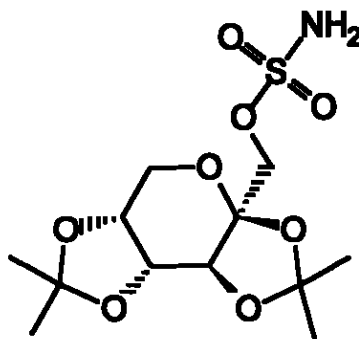
15 reacción. Después de 1.5 horas, la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc (1 x 50 mL) y agua (5 mL), la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se aisló como un sólido blanco después de la cristalización a partir de EtOH.

20

La ¹HRMN del sólido fue consistente con el topiramato.

EJEMPLO 18**Sulfamato de 2,3:4,5-bis-O (1-metiletilidín)-β-D-fructopiranososa (también conocido como Topiramato)**

5



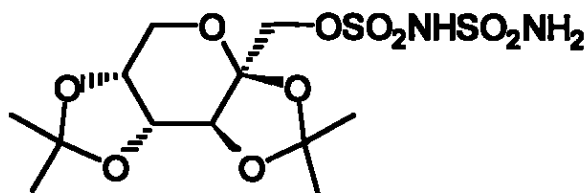
- 10 Un matraz de reacción de 20 mL equipado con una barra de agitación y salida de N₂ se cargó con sulfamato de N-(2-metoxycarbonilfenil)carbonil-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilidín)-β-D-fructopiranososa, el compuesto preparado como en el Ejemplo 13 (0.3 g, 0.6 mmoles) y DMF (6 mL). Se agregó NaOH (3.0 M, 1.2 ml, 3.6 mmoles) a temperatura ambiente.
- 15 La reacción se calentó a 80°C y continuó durante la noche (aproximadamente 12 horas). La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente. Se agregó HCl 1.0N (10 mL), seguido por dilución con EtOAc (75 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (10 g), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un
- 20 aceite espeso.

La ¹HRMN del aceite fue consistente con el topiramato.

EJEMPLO 19

**Sal de morfolinil sulfamato de N-sulfamoll-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-
β-D-fructopiranososa (Compuesto #100)**

5



A una mezcla enfriada (-60°C) de topiramato (39.02 g, 0.114 moles) y piridina (18.19 g, 0.23 moles) en THF (300 mL) se le agregó cloruro de sulfurilo (31.04 g, 0.23 moles), gota a gota, durante un periodo de 10 minutos, mientras se mantiene la temperatura por debajo de -60°C. Después de 30 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla se vertió en un autoclave revestido con vidrio de 1L. El reactor se presurizó con amoniaco anhidro a 1.6873 kg/cm² (24 psi), a temperatura ambiente, y se mantuvo durante la

15 noche. A la mañana siguiente, la mezcla marrón oscuro resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo marrón rojizo resultante (53.04 g) se disolvió en agua destilada y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 100 mL). La capa acuosa se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una espuma tostada coloreada, quebradiza.

20 Tres muestras separadas de esta espuma (6.0 g en 30-40 mL de agua, 4.6 g en MeOH y 2.0 g disueltos en el sistema solvente), se sometieron a cromatografía en un Waters Prep 500 utilizando una columna de ¹⁸C, eluyendo con MeOH:AcN:NaCl 0.5 M (15:35:50). Las fracciones más puras

que contienen el producto se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido tostado coloreado.

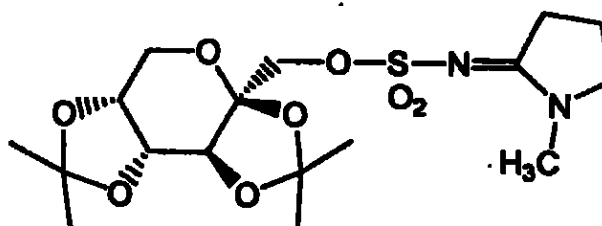
MS $MH^+ = 418$

5

EJEMPLO 20

Sal de morfolinil sulfamato de N-(1-metil-pirrolidin-2-iliden)-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranosaa (Compuesto #102)

10



La N-metilpirrolidiona (130.01 g, 1.31 moles) y el sulfato de dimetilo (153.94 g, 115.5 mL, 1.22 moles) se calentaron en un baño de vapor durante una hora. La solución negra resultante se agregó a una mezcla que contiene topiramato (104.5 g, 0.31 moles) y metóxido de sodio (66.5 g, 1.22 moles) en cloruro de metileno (660 mL), y a continuación se calentó a reflujo en un baño de vapor durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 N (4 x 100 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo sólido que se cristalizó con el reposo. La mezcla se filtró y se lavó con hexano para proporcionar un sólido amarillo cristalino. El sólido crudo se suspendió en

agua destilada y se calentó en un baño de vapor. Se agregó etanol hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución caliente se dejó enfriar durante la noche, con agitación. Se observó un precipitado blanco. La mezcla se filtró, se lavó con agua fría y se secó para proporcionar el

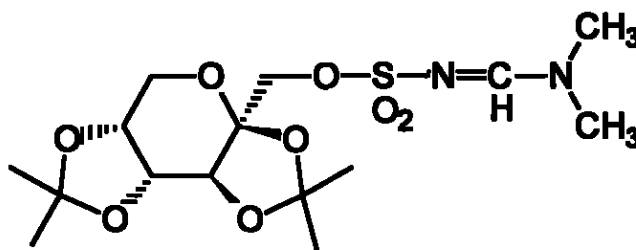
5 compuesto del título como un sólido blanco cristalino.

MS $MH^+ = 420$

EJEMPLO 21

Sal de morfolinil sulfamato de N-(dimetilaminometil)-2,3,4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa (Compuesto #103)

10



A una solución agitada de N,N-dimetilformamida (26.20 g, 0.358 moles) en éter dietílico (672 mL) se le agregó cloruro de oxalilo (45.48 g, 0.358 moles), gota a gota, durante un periodo de 35 minutos. Un sólido blanco empezó a precipitar de la solución inmediatamente. La mezcla se

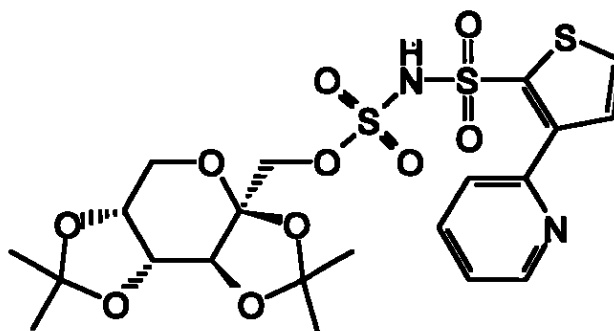
20 agitó durante 1 hora, después de que la adición terminó, a continuación se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. A este sólido se le agregó topiramato (105.54 g, 0.311 moles) disuelto en cloruro de metileno (800 mL). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente, bajo argón,

durante 3 horas, a continuación se lavó con NaOH 1 N (4 x 100 mL). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (4 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo amarillo espeso. El residuo se suspendió en agua destilada (100 mL) mientras se calienta en un baño de vapor, seguido por la adición de etanol (10-15 mL), hasta que se obtuvo una solución transparente. Se retiró el calor y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, durante la noche, con agitación. Un sólido precipitó de la solución. La mezcla se filtró y lavó con agua fría para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

MS $MH^+ = 394.44$

EJEMPLO 22

Sal de morfolinil sulfamato de N-2-(5-(2-piridil)-tienil)-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa (Compuesto #98)



Una mezcla de topiramato (1.5 gm, 4.4 mmoles), cloruro de 5-(pirid-2-il)tien-2-il-sulfonilo (2.4 gm, 9 mmoles), DMAP (0.5 gm), TEA (1.9 ml,

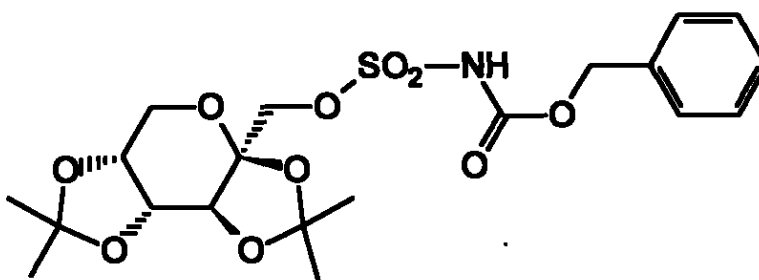
13 mmoles) se agitó en diclorometano (100 mL) durante 5 horas. El solvente se eliminó bajo vacío para proporcionar un residuo. Se agregó acetato de etilo (200 mL) al residuo. A continuación, la solución se lavó con una solución saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo vacío para proporcionar un aceite crudo. El aceite crudo se purificó en una columna (eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 5%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ1.23 (s, 3H), δ1.32 (s, 3H), δ1.39 (s, 3H), δ1.42 (s, 3H), δ3.68 (d, 1H, J = 12.3 MHz), δ3.81 (d, 1H, J = 12.3 MHz), δ4.10-4.25 (m, 4H), δ4.47(dd 1H, J = 2.46 MHz, J = 7.88 MHz), δ7.14 (t, 1H, J = 7.2 MHz), δ7.36 (d, 1H, J = 3.93 MHz), δ7.54 (d, 1H, J = 7.71 MHz), δ7.59(d 1H J = 7.71 MHz), δ7.67 (d, 1H, J = 3.99 MHz), δ8.49(d 1H, J = 4.6 MHz).

EJEMPLO 23

15 Sal sódica de sulfamato de N-(benciloxi-carbonil)-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa

20



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con hidruro de sodio (0.1 g, 4 mmoles) y THF (20 mL). La suspensión resultante se trató lentamente con una solución de sulfamato de N-(benciloxi-carbonil)-2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (1.8 g, 4 mmoles) (preparada como en el Ejemplo 4) en THF (10 mL). Después de que la adición se completó, la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. El solvente se concentró bajo vacío para proporcionar un sólido blanco, el cual se trató con etanol al 95% (40 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

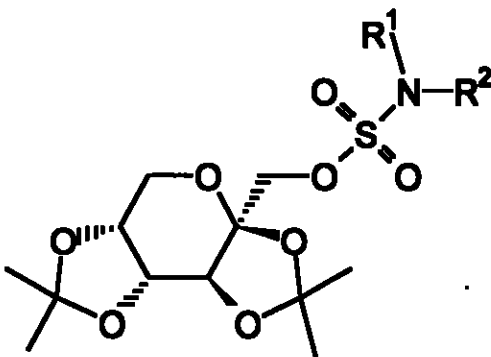
M.P. >250°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.45-7.20 (5H, m), 4.86 (2H, s), 4.55 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 4.38 (1H, d, J = 2.8 Hz), 4.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.84 (2H, q, J = 28.2, 10.5 Hz), 3.73 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.56 (1H, d, J = 12.9 Hz), 1.44 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.25 (3H, s).

Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos representativos de la presente invención, como se listan en el Cuadro 1, 2 y 3. Para los compuestos que se prepararon como sales, R¹ se reemplaza con el catión de la sal.

CUADRO 1

5

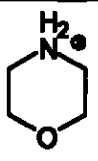
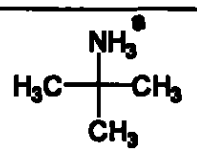


10

15

20

Compuesto #	R ¹ o catión de la sal	R ²
2	H	-CH ₂ -CH=CH ₂
3	H	-CH ₂ -CH ₂ -Br
4	H	-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ -CH ₂ CH ₃
5	H	-CH ₂ -CO ₂ -CH ₃
6	H	Si(fenilo) ₃
7	H	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H
8	H	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ -CH ₃
9	H	-OH
10	H	-OCH ₃
11	CH ₃	-OCH ₃
12	CH ₃	-OH
13	H	-C(O)O-Si(fenilo) ₃
14	H	-C(O)O-t-butilo
15	H	-C(O)O-bencilo
16	Na	-C(O)O-t-butilo
17	Na	-C(O)O-bencilo
18	Na	-C(O)-CH ₃
19	Na	-C(O)-CH ₂ CH ₃
20	Na	-SO ₂ -CF ₃
21	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
22	H	3-pirrolidinilo
24	H	benciloxi
26	H	Bencilo
27	H	4-metoxibencilo
28	H	-C(O)-CH ₂ CH ₃
29	H	-C(O)-CH ₃
30	H	-SO ₂ -CF ₃

5	31		-SO ₂ CF ₃
	32		-SO ₂ CF ₃
	33	SEM	SEM
	34	H	-P(O)(C ₆ H ₅) ₂
	35	H	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H
10	36	H	-CH ₂ -CO ₂ H
	37	H	-CH-(C ₆ H ₅) ₂
	40	H	-C(O)-(2-metoxycarbonil-fenilo)
	41	H	-C(O)-(2-carboxi-fenilo)
	42	H	-C(O)-(CH ₂) ₂ -C(O)OCH ₃
15	43	H	-C(O)-(CH ₂) ₂ -C(O)OH
	44	H	-P(O)(OCH ₂ CH ₃) ₂
	45	-CH ₂ -fenilo	-CH ₂ -fenilo
	49	H	-C(O)-(2-metoxifenilo)
	50	H	-C(O)-(3-metoxifenilo)
20	51	H	-C(O)-n-propilo
	52	H	-C(O)-bencilo
	53	H	-C(O)-isobutilo
	54	H	-C(O)-CH ₂ -OCH ₃
	55	H	-C(O)-(2-tolilo)
	56	H	-C(O)-(3-tolilo)
	57	H	-C(O)-(4-tolilo)
	58	H	-C(O)-(4-metoxifenilo)
	59	H	-C(O)-CH ₂ -CH ₂ -fenilo
	60	H	-C(O)-CH(etil)-n-butilo
	61	H	-C(O)-fenilo
	62	H	-SO ₂ -(4-trifluorometoxi-fenilo)
	63	H	-SO ₂ -(1-naftilo)
	64	H	-SO ₂ -(2-tienilo)
	65	H	-SO ₂ -(4-trifluorometil-fenilo)
	66	H	-SO ₂ -(2,6-difluorofenilo)
	68	H	-SO ₂ -(bencilo)
	69	H	-SO ₂ -(4-metoxifenilo)
	70	H	-SO ₂ -(2-naftilo)
	71	H	-SO ₂ -(4-bifenilo)
	72	H	-SO ₂ -(4,5-dibromo-2-tienilo)

5

10

15

73	H	-SO ₂ (2-bencensulfonil-5-tienilo)
74	H	-SO ₂ -CF ₃
75	H	-SO ₂ (2,2,2-trifluoroetilo)
76	H	-SO ₂ -fenilo
77	H	-SO ₂ (2-cloro-1-etilo)
78	H	-SO ₂ -isobutilo
79	H	-SO ₂ -(1-butilo)
80	H	-SO ₂ (3-trifluorometil-fenilo)
81	H	-SO ₂ (4-(2,1,3-benzoxadiazolilo))
82	H	-SO ₂ (4-(2-cloro-4-nitrofenoxi)-3,5-diclorofenilo)
83	H	-SO ₂ (4-bromofenilo)
84	H	-SO ₂ -etilo
85	H	-SO ₂ (8-quinolinilo)
86	H	-SO ₂ (3,5-dimetil-4-isoxazolilo)
87	H	-SO ₂ (4-(2,1,3-benzotiadiazolilo))
88	H	-SO ₂ (1-propilo)
89	H	-SO ₂ (4-acetamidofenilo)
90	H	-SO ₂ (4-nitrofenilo)
91	H	-SO ₂ (3-trifluorometil-fenilo)
92	etilo	-C(O)-OCH ₂ CH ₃
93	H	-SO ₂ (4-metilcarbonilamino-fenilo)
95	H	-SO ₂ (2,4,6-trimetil-fenilo)
96	H	-CH ₂ -CH ₂ -C(O)-OCH ₃
98	H	-SO ₂ (2-(3-(2-piridil)-tienilo))
99	H	-SO ₂ (1-(5-dimetilamino-naftilo))
100	H	-SO ₂ -NH ₂

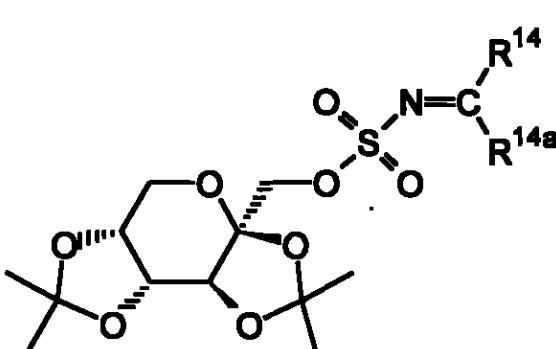
CUADRO 2

20

Compuesto #	R ¹ y R ² tomados junto con el átomo de N
38	morfolinilo
39	1-(2-isopropoxi-fenil)-piperacinilo
48	isoindol-1,3-diona

CUADRO 3

5



Compuesto #	R ¹⁴	R ^{14a}
46	H	ciclohexilo
47	H	fenilo
103	H	dimetilamino
Compuesto #	R ¹⁴ + R ¹⁸ tomados juntos	
102	2-(1-metil-pirrolidinilo)	

10

Los pesos moleculares para los compuestos representativos listados en las los Cuadros 1, 2 y 3 se midieron en un Espectrómetro de Masas Agilent 1100 HPLC/MSD, con los resultados como se listan en el

15

Cuadro 4.

CUADRO 4

20

Compuesto #	Ion Medido	PM Calculado	PM Medio
2	[M+Na] ⁺	402.12	402
3	[M+Na] ⁺	468.03	468
4	[M-H] ⁻	438.14	438
5	[M+Na] ⁺	434.11	434
7	[M+H] ⁺	426.14	426
8	[M-H] ⁻	438.14	438
9	[M-H] ⁻	356.1	356
10	[M+Na] ⁺	392.1	392
11	[M+Na] ⁺	406.11	406
14	[M-H] ⁻	438.14	438
15	[M-H] ⁻	472.13	472
21	[M-H] ⁻	411.18	411
24	[M+H] ⁺	446.15	446
27	[M+Na] ⁺	482.15	482

	Compuesto #	Ion Medido	PM Calculado	PM Medio
5	28	[M+H] ⁺	396.13	396
	29	[M-H] ⁻	380.1	380
	33	[M+Na] ⁺	622.25	622
	34	[M+H] ⁺	540.15	540
	37	[M+Na] ⁺	528.17	528
	38	[M+H] ⁺	410.15	410
	39	[M+H] ⁺	543.24	543
	40	[M+Na] ⁺	524.12	524
	41	[M-H] ⁻	486.11	486
	42	[M+H] ⁺	454.14	454
10	43	[M-H] ⁻	438.11	438
	44	[M-H] ⁻	474.12	474
	45	[M+H] ⁺	520.2	520
	47	[M+H] ⁺	428.14	428
	48	[M+Na] ⁺	492.09	492
	49	[M+H] ⁺	473.5	474
	50	[M+H] ⁺	473.5	474
	51	[M+H] ⁺	409.5	410
	52	[M+H] ⁺	457.1	457
	53	[M+H] ⁺	423.5	424
15	54	[M+H] ⁺	411.4	412
	55	[M+H] ⁺	457.5	458
	56	[M+H] ⁺	457.5	458
	57	[M+H] ⁺	457.5	458
	58	[M+H] ⁺	473.5	474
	92	[M+H] ⁺	478.3	478
	101	[M-H] ⁻	573.6	573.1

EJEMPLO 24 Y 25

20 Pruebas In Vivo, Convulsión por Electrochoque Máximo

La actividad anticonvulsiva se determinó utilizando un modelo MES estándar para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (Swinyard

EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR, En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, Dreifuss FE eds. *Antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1989:85-102).

Se suministró un estímulo eléctrico de 0.2 segundos de duración,
5 60 Hz, 50 mA en ratones, 150 mA en ratas, vía electrodos corneales cebados con una solución de electrolito que contiene un agente anestésico (clorhidrato de tetracaina 0.5% en suero fisiológico al 0.9%).

Los ratones y ratas se seleccionaron de manera aleatoria en grupos de control y de prueba. Los animales se dosificaron con vehículo o
10 compuesto de prueba, a concentraciones variables. Los ratones se sometieron a estímulos eléctricos a los 30 minutos y 4 horas después de la administración del compuesto de prueba. Las ratas se sometieron a los estímulos eléctricos a intervalos de tiempo de entre 15 minutos y 4 horas, después de la administración del compuesto de prueba. La anulación del
15 componente tónico-extensor del miembro posterior fue una indicación de la capacidad del compuesto de prueba para inhibir la extensión de la convulsión inducida por MES.

Se calculó la ED₅₀ (la dosis calculada requerida para bloquear el componente tónico-extensor del miembro posterior de la convulsión por
20 electrochoque máximo en 50% de los animales probados). Se utilizó un análisis de unidad de probabilidad (Finney D J. Probit Analysis. Cambridge, Inglaterra: Cambridge University Press, 1971) para calcular la ED₅₀.

Después del procedimiento con ratones descrito anteriormente, se probaron los compuestos representativos de la presente invención para la actividad biológica en el ratón, con los resultados listados en el Cuadro 5. La actividad en los ratones se lista como el número de ratones activos/número total de ratones probados @ tiempo después de la administración del compuesto de prueba.

CUADRO 5

	Compuesto #	Actividad en el Ratón	Dosificación (mg/kg)
10	3	Sin Actividad	30, 100, 300
	4	Sin Actividad	30, 100, 300
	5	Sin Actividad	30, 100, 300
	6	Sin Actividad	30, 100, 300
	8	Sin Actividad	30, 100
	8	1/1 @ 0.5 hrs	300
	9	Sin Actividad	30
	9	1/1 @ 4 hrs	300
	10	Sin Actividad	30, 100
	10	1/1 @ 0.5 hrs 1/1 @ 4 hrs	300
15	11	Sin Actividad	30, 100, 300
	12	Sin Actividad	30, 100, 300
	13	Sin Actividad	30, 100, 300
	14	Sin Actividad	30, 100, 300
	15	Sin Actividad	30
	15	3/3 @ 1 hr 2/3 @ 4 hrs	100
	15	1/1 @ 0.5 hrs 1/1 @ 4 hrs	300
	18	Sin Actividad	30
	18	1/3 @ 0.5 hrs 2/3 @ 4 hrs	100
	18	1/1 @ 0.5 hrs 1/1 @ 4 hrs	300
20	19	Sin Actividad	30
	19	0/3 @ 0.5 hrs 3/3 @ 4 hrs	100
	19	1/1 @ 0.5 hrs 1/1 @ 4 hrs	300
	19	1/1 @ 0.5 hrs 1/1 @ 4 hrs	300

5

30	Sin Actividad	30
30	2/3 @ 0.5 hrs 3/3 @ 4 hrs	100
30	1/1 @ 0.5 hrs 1/1 @ 4 hrs	300
35	Sin Actividad	30, 100
35	1/1 @ 0.5 hrs	300
37	Sin Actividad	30
37	1/3 @ 1/4 hrs, 2 hrs, 6 hrs	100
37	0/3 @ 1/2 hr, 1 hr	100
37	Sin Actividad	300
39	Sin Actividad	30, 100, 300
TPM	@ 2 hrs	ED50 = 33 m/k

10

Después del procedimiento con ratas descrito anteriormente, se probaron los compuestos representativos de la presente invención para la actividad biológica en la rata, con los resultados listados en el Cuadro 6 y 7. La actividad en las ratas se lista como el número de ratas activas/número total de ratas probadas @ tiempo después de la administración del compuesto de prueba.

15

CUADRO 6

20

Compuesto #	Actividad en la Rata (oral)	Dosificación (mg/kg)
2	3/4 @ 2 hrs 2/4 @ 4 hrs 1/4 @ 6 hrs 1/4 @ 8 hrs	8
2	1/4 @ 0.5 hrs 2/2 @ 2 hrs 1/2 @ 4 hrs 1/2 @ 6 hrs	20

5	2	3/8 @ 1 hr 4/8 @ 2 hrs 2/8 @ 4 hrs 1/8 @ 8 hrs	200
	3	1/4 @ 1 hr 2/4 @ 2 hrs	30
	4	1/4 @ 1 hr	30
	5	3/4 @ 2 hrs 1/4 @ 4 hrs	30
	9	1/4 @ 1 hr 1/4 @ 4 hrs 2/4 @ 2 hrs	30
10	11	2/3 @ 0.5 hrs 2/3 @ 2 hrs 2/3 @ 4 hrs	30
	12	1/4 @ 1 hr	15
	13	1/4 @ 0.5 hrs 1/4 @ 1 hr	30
	14	3/4 @ 2 hrs 4/4 @ 4 hrs	30
	17	1/4 @ 0.25 hrs 2/4 @ 0.5 hrs 1/4 @ 1 hr 4/4 @ 2 hrs 4/4 @ 4 hrs	30
15	18	1/4 @ 0.25 hrs 1/4 @ 0.5 hrs 1/4 @ 2 hrs 3/4 @ 4 hrs	30
	19	1/4 @ 0.25 hrs 0/4 @ 0.5 hrs 1/4 @ 1 hr 4/4 @ 2 hrs 4/4 @ 4 hrs	30
	30	3/4 @ 0.25 hrs 4/4 @ 0.5 hrs 3/4 @ 1 hr 4/4 @ 2 hrs 4/4 @ 4 hrs	30
20	37	1/4 @ 1 hr 2/4 @ 2 hrs 1/4 @ 4 hrs	30
	39	1/4 @ 4 hrs	30

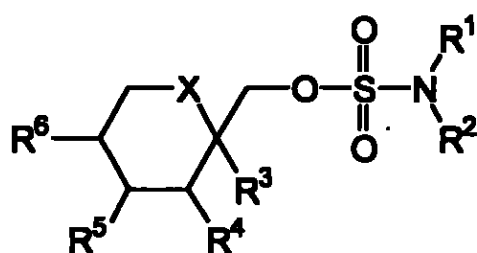
CUADRO 7

5	Compuesto #	ED ₅₀ (m/k)
	2	11.89 @ 2 hrs
	5	>80 @ 2 hrs
	9	68.72 @ 4 hrs
	11	26.75 @ 4 hrs
	17	10.37 @ 4 hrs, 3.26 @ 6 hrs
	19	11.22 @ 4 hrs
	30	2.38 @ 4 hrs

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

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de fórmula (I)



(I)

10 en donde, X se selecciona de CH₂ u O; R¹ se selecciona del grupo que
 consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-
 alquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo,
 heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, alcoxycarbonilalquilo, -(alquilo de
 15 C₂₋₈)-O-C(O)-(alquilo), -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo,
 ariloxycarbonilo, aralquilo, aralquilo, -Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂, -SO₂R¹² y SEM; en
 donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya
 sea solo o como parte del grupo sustituyente R¹, está sustituido
 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera
 20 independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo,
 amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; R² se selecciona del grupo
 que consiste de hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,
 cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo, arilo, ariloxi, aralquilo, aralquilo, heteroarilo,

heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, $-(\text{alquilo de } C_{2-6})-O-C(O)-(\text{alquilo})$, $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(\text{alquil})-O-(\text{alquilo})$, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralquiloalcoxycarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM; en donde el

5 grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitrilo o ciano; en donde cada R^9 se

10 selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino,

15 dialquilamino, nitrilo o ciano; en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo,

20 aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitrilo o ciano; en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de

manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; en donde cada R^{12} se selecciona de manera independiente de amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde los

5 grupos alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solos o como parte de un grupo sustituyente R^{12} , están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, nítro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, arilo, heteroarilo,

10 bencensulfonilo o fenoxi; en donde el grupo fenoxi está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alquilo, alcoxi o nítro; en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquiloxi; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un

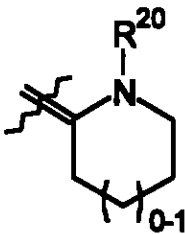
15 grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de

20 un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de N al cual

están unidos para formar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, oxo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, 5 nitro, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el sustituyente arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en 10 donde el grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino está unido a un átomo de nitrógeno o carbono en el arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; y en donde no más de un grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino está unido al arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de 15 nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, cicloalquilo, alquilo, dialquilamino, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera 20 independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; de

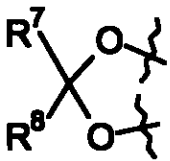
manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula

5



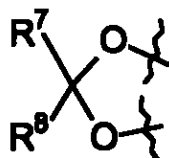
en donde R^{20} es alquilo inferior; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:

15

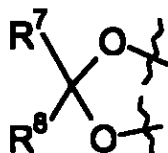


en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo; con la condición de que cuando R^1 es alquilo, R^2 es diferente de alquilo; con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es diferente de alquilo, metilcarbonilo, fenilo, bencilo o carboxialquilo; con la condición adicional de que R^1 y R^2 cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es diferente de imidazolilo; con la condición adicional de que cuando X es O, R^2 y R^3 se toman juntos para formar un grupo metilendioxi de fórmula:

20



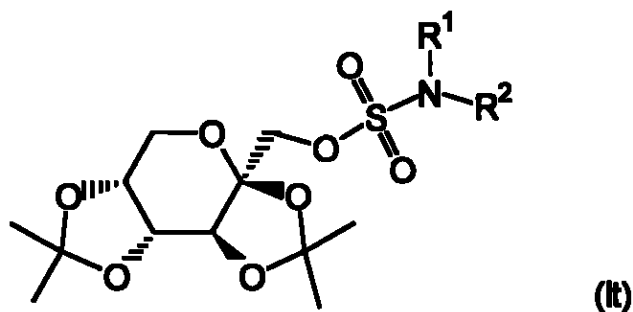
5 R^4 y R^5 se toman juntos para formar un grupo metilendioxi de fórmula:



en donde R^7 y R^8 en cada caso son cada uno metilo, y R^1 es hidrógeno,
 10 entonces R^2 es diferente de isopropilsulfonilo, 4-(N-bencil)-piperidinilo o 4-piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es de fórmula (It)

15



20 en donde, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, alcoxycarbonilalquilo, $-(\text{alquilo de } C_{2-6})-O-C(O)-(\text{alquilo})$, $-C(O)-R^9$.

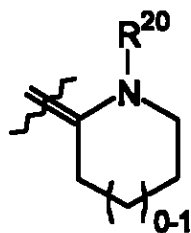
-C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralquiloxyarbonilo,
 -Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂, -SO₂R¹² y SEM; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo,
 arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo
 sustituyente R¹, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes
 5 seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo,
 alcoxilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitrilo o ciano; R² se
 selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo, alcoxilo, alquenoilo,
 alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenoilo, arilo, ariloxilo, aralquilo,
 aralquiloxy, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo,
 10 heterocicloalquilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, -(alquilo de C₂₋₈)-O-C(O)-
 (alquilo), -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo,
 aralquiloxyarbonilo, -C(O)O-Si(R¹⁷)₃, -Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂, -SO₂R¹², -P(=O)(R¹³)₂
 y SEM; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o
 heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R², está
 15 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de
 manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, alcoxilo, arilo,
 aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitrilo o ciano; en donde cada R⁹
 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o
 heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como
 20 parte de un grupo sustituyente R⁹, está sustituido opcionalmente con uno o
 más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno,
 hidroxilo, carboxilo, alquilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino,
 alquilamino, dialquilamino, nitrilo o ciano; en donde cada R¹⁰ se selecciona de

manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{12} se selecciona de manera independiente de amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde los grupos alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solos o como parte de un grupo sustituyente R^{12} , están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, arilo, heteroarilo, bencensulfonilo o fenoxi; en donde el grupo fenoxi está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alquilo, alcoxi o nitro; en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquiloxi; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más

sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, oxo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el sustituyente arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino está unido a un átomo de nitrógeno o carbono en el arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; y en donde no más de un grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino está unido al arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde cada R^{14} se

selecciona de manera independiente de hidrógeno, cicloalquilo, alquilo, dialquilamino, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula

10



15 en donde R^{20} es alquilo inferior; con la condición de que cuando R^1 es alquilo, R^2 es diferente de alquilo; con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es diferente de alquilo, metilcarbonilo, fenilo, bencilo o carboxialquilo; con la condición adicional de que R^1 y R^2 cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es diferente de imidazolilo; con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es diferente de isopropilsulfonilo, 4-(N-bencil)-piperidinilo o 4-piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior y aralquilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo, benzhidrido, alcoxi, alqueno, arilo, aralquilo, aralquilo, alcoxycarbonilalquilo, $-C(O)-R^9$, alcoxycarbonilo, aralquilo, alcoxycarbonilo, $-C(O)-$ 5 $(alquil)-O-(alquilo)$, un heteroarilo que contiene nitrógeno, un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM; en donde el alquilo, aralquilo, heteroarilo que contiene nitrógeno o heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, ya sea solo o como 10 parte de un grupo sustituyente, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; con la condición de que cuando R^1 es alquilo inferior, R^2 es diferente de alquilo; con la condición de que cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es diferente de 15 alquilo, metilcarbonilo, fenilo, bencilo o carboxialquilo; con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es diferente de isopropilsulfonilo, 4-(N-bencil)-piperidinilo o 4-piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

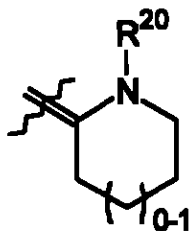
4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, 20 caracterizado además porque R^2 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$ y $-SO_2R^{12}$.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de

nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo seleccionado de heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, -C(=NH)-amino, -C(=NH)alquilamino o -C(=NH)-dialquilamino; en donde el sustituyente arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, -C(=NH)-amino, -C(=NH)-alquilamino o -C(=NH)-dialquilamino; en donde el -C(=NH)-amino, -C(=NH)-alquilamino o -C(=NH)-dialquilamino está unido a un átomo de nitrógeno o carbono en el arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; y en donde no más de un grupo -C(=NH)-amino, -C(=NH)-alquilamino o -C(=NH)-dialquilamino está unido al arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; con la condición de que R¹ y R² cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, son diferentes de imidazolilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque R¹ y R² se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un grupo seleccionado de morfolinilo o 1-(2-isopropoxifenil)-piperacinilo, isoindol-1,3-diona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, dialquilamino, cicloalquilo y arilo; en donde el cicloalquilo o arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula



15

en donde R^{20} es alquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(alquilo inferior)amino, arilo y cicloalquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R^{14} se selecciona del grupo que consiste de

20

dimetilamino, ciclohexilo y fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar el 2-(1-metil-pirrolidinilo).

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, aralquilo y SEM; R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo halogenado, benzhidrido, alcoxi, alquenilo, aralquilo (en donde el aralquilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de alcoxi), aralquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilcarbonilo (en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de carboxi o alcoxycarbonil), arilcarbonilo (en donde el arilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo o carboxi), aralquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aralquilo, alcoxycarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, un heteroarilo que contiene nitrógeno, un heterocicloalquil aminosulfonilo que contiene nitrógeno (en donde el grupo amino está sustituido opcionalmente con uno o dos alquilo inferiores), alquilsulfonilo (en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno), arilsulfonilo (en donde el grupo arilo está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de manera independiente de alquilo, trifluorometilo,

trifluorometoxi, halógeno, alcoxi, alquilcarbonilamino, acetamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino o 2-cloro-4-nitrofenoxi), aralkilsulfonilo, bifenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo (en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alquilo, heteroarilo o bencensulfonilo), benzhidrido, 5 -Si(arilo)₃, -C(O)O-Si(arilo)₃, -P(=O)(arilo)₂, -P(=O)(alcoxi)₂ y SEM; con la condición de que cuando R¹ es hidrógeno, entonces R² es diferente de metilcarbonilo, fenilo, bencilo o carboxialquilo; con la condición adicional de que cuando R¹ es hidrógeno, R² es diferente de isopropilsulfonilo o 4-piridilo; o 10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, bencilo y SEM; R² se selecciona del grupo que consiste de hidroxi, metoxi, alilo, 1-(2-bromo)-etilo, 1-(2-etoxycarbonil)etilo, 15 metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, 1-(metoxycarbonil)-n-propilo, carboximetilo, 1-(3-carboxi)-n-propilo, 1-(2-carboxi)etilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isobutilcarbonilo, feniletilcarbonilo, bencilcarbonilo, fenilcarbonilo, 2-metoxycarbonilfenil-carbonilo, 2-carboxifenil-carbonilo, 20 metoxycarbonil-etilcarbonilo, carboxietilcarbonilo, dietoxi-fosfinilo, trifenilsililo, trifenilsililoxycarbonilo, trifluorometilsulfonilo, dimetilaminoetilo, bencilo, 4-metoxibencilo, benciloxi, 3-pirrolidinilo, 4-piridilo, 4-(N-bencil)-piperidinilo, SEM, difenilfosfinilo, benzhidrido, 2-metoxifenilcarbonilo, 3-

metoxifenilcarbonilo, 4-metoxifenilcarbonilo, metoximetilcarbonilo, 2-tolilcarbonilo, 3-tolilcarbonilo, 4-tolilcarbonilo, 5-heptilcarbonilo, aminosulfonilo, 4-trifluorometoxifenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, 1-(5-dimetilamino)-naftil-sulfonilo, 4-bifenilsulfonilo, 2-tienilsulfonilo, 2-(3-(2-píridil)-
5 tienil)-sulfonilo, 4-trifluorometilfenilsulfonilo, 3-trifluorometilfenilsulfonilo, 2,6-difluorofenilsulfonilo, bencilsulfonilo, 4-metoxifenilsulfonilo, 4,5-dibromo-2-tienilsulfonilo, 2-bencensulfonil-5-tienilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 3-trifluorometilfenilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, fenilsulfonilo, 2,4,6-trimetilfenil-sulfonilo, 2-cloro-1-etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, isobutilsulfonilo,
10 1-butilsulfonilo, 4-(2,1,3-benzoxadiazolil)sulfonilo, 4-(2-cloro-4-nitrofenoxi)-3,5-diclorofenilsulfonilo, 4-bromofenilsulfonilo, etilsulfonilo, 8-quinolinilsulfonilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilsulfonilo, 4-(2,1,3-benzotidiazolil)sulfonilo, 1-propilsulfonilo, 4-metilcarbonilaminofenil-sulfonilo, 4-acetamidofenilsulfonilo y 4-nitrofenilsulfonilo; con la condición de que cuando R^1 es hidrógeno,
15 entonces R^2 es diferente de metilcarbonilo, fenilo, bencilo o carboximetilo; con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es diferente de isopropilsulfonilo, 4-(N-bencil)-piperidinilo o 4-píridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12,
20 caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, metoxi, alilo, 1-(3-metoxycarbonil)-n-propilo, 1-(2-carboxi)etilo, 1-(2-bromo)-etilo, 1-(2-etoxycarbonil)etilo, metoxycarbonilmetilo, t-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo,

metilcarbonilo, etilcarbonilo, trifenilsililo, trifenilsililoxycarbonilo, trifluorometilsulfonilo y benzhidrido; de manera alterna R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar 1-(2-isopropoxifenil)-piperidinilo; con la condición de que cuando R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es diferente de metilcarbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14.- Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

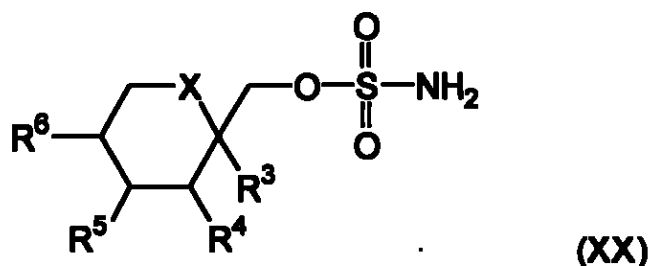
15.- Una composición farmacéutica que se hace mezclando un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

16.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17.- Un método para tratar la epilepsia, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

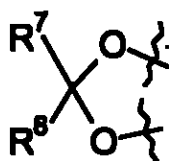
18.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XX)

20



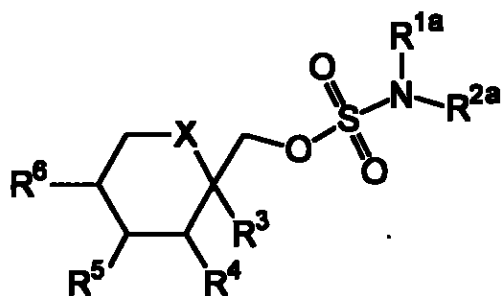
en donde X se selecciona de CH₂ u O; R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH₂, R⁵ y R⁶ pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R³ y R⁴ y/o R⁵ y R⁶ juntos pueden ser un

5 grupo metilendioxi de la fórmula:



10 en donde R⁷ y R⁸ son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo; que comprende, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ij)

15



(Ij)

en donde X se selecciona de CH₂ u O; R^{1a} se selecciona del grupo que
 20 consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del

nitrógeno), heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 ,
alcoxicarbonilalquilo de C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$,
alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, y SEM;
en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes
5 seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino,
alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde el grupo alquilo, bencilo,
heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo
sustituyente R^1 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes
seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxil, carboxi, alquilo,
10 alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; R^{2a} se
selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, alqueno (en donde el
enlace doble del grupo alqueno está unido directamente a, o un átomo de
carbono eliminado del nitrógeno), cicloalqueno (en donde el enlace doble del
grupo cicloalqueno está unido directamente a, o un átomo de carbono
15 eliminado del nitrógeno), benciloxi, heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-
alquilo de C_1 , alcoxicarbonilalquilo de C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$,
alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$,
 $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM; en donde los sustituyentes en el grupo
etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de
20 halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde
el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como
parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más
sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxil,

carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^8 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^8 , está sustituido

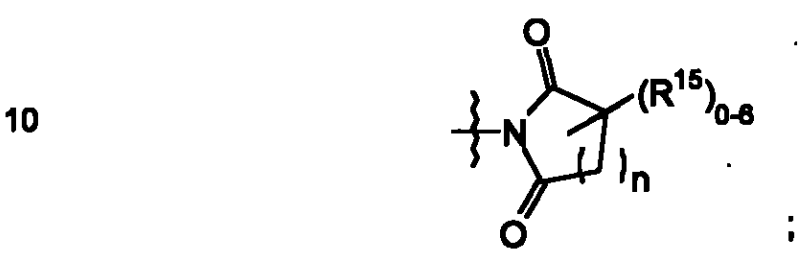
5 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un

10 grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de

15 un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquiloxi; en donde

20 el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{17}

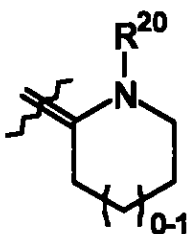
se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula



en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R^{15} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro y ciano; de manera alterna dos grupos R^{15} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o

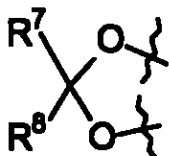
aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, 5 dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula

10



en donde R^{20} es alquilo inferior; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , 15 R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:

20



en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; bajo condiciones de desprotección.

5 19.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque las condiciones de desprotección son reducción catalítica.

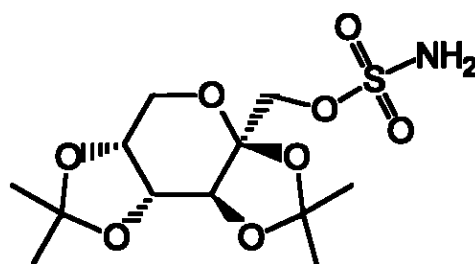
20.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque las condiciones de desprotección son escisión
10 ácida.

21.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque las condiciones de desprotección son escisión básica.

22.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 18,
15 caracterizado además porque el compuesto de fórmula (Ij) se hace reaccionar con hidracina, metilhidracina o fenilhidracina.

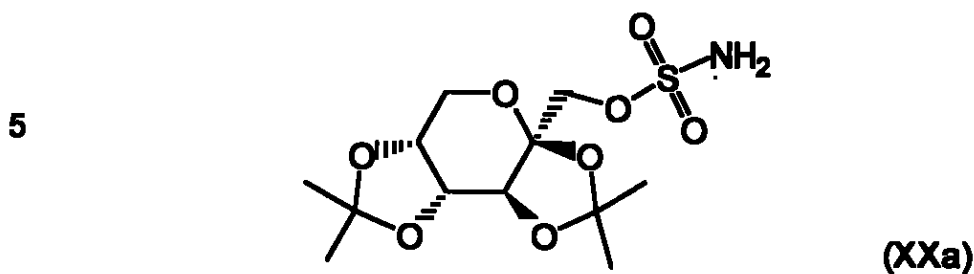
23.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XX) es un compuesto de fórmula (XXa)

20

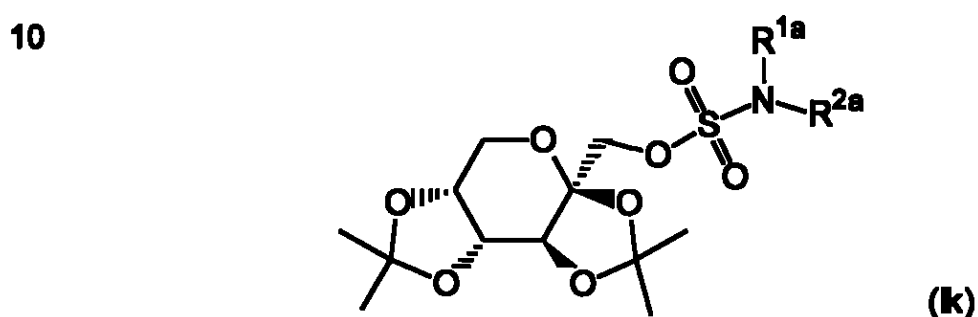


(XXa)

24.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XXa)



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ik)



15 en donde R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-

20 alquilo de C₁, heterocicloalquil-alquilo de C₁, alcoxycarbonilalquilo de C₂, -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, -Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂, y SEM; en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera

independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^1 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera

5 independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo

10 está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi, heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcóxicarbonilalquilo de C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O_{0-1}-R^{11})_2$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM; en donde los sustituyentes en el grupo

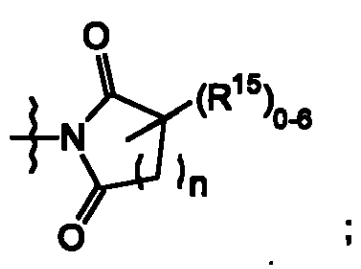
15 etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí,

20 carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquiloxi; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo,

aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula

5



en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R^{15} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró y ciano; de manera alterna dos grupos R^{15} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino,

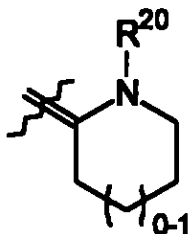
10

15

20

dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; de manera alterna, dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula

5



10 en donde R^{20} es alquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; bajo condiciones de desprotección.

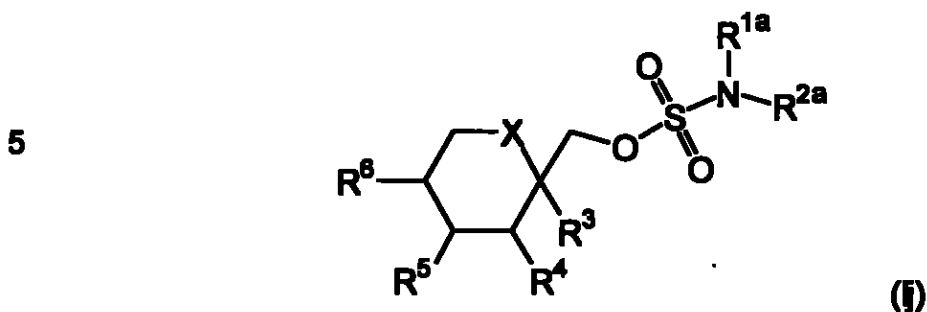
25.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque las condiciones de desprotección son reducción catalítica.

15 26.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque las condiciones de desprotección son escisión ácida.

20 27.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque las condiciones de desprotección son escisión básica.

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (Ik) se hace reaccionar con hidracina, metilhidracina o fenilhidracina.

29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es de fórmula (Ij)



en donde X se selecciona de CH₂ u O; R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-alquilo de C₁, heterocicloalquil-alquilo de C₁, alcoxycarbonilalquilo de C₂, -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo),
 10 alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, -Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂, y SEM; en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo
 15 sustituyente R¹, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, alquenilo (en donde el

20

enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi, heteroaril-alquilo de C₁, heterocicloalquil-
 5 alquilo de C₁, alcoxycarbonilalquilo de C₂, -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, -C(O)O-Si(R¹⁷)₃, -Si(R¹⁰)(O-R¹¹)₂, -P(=O)(R¹³)₂ y SEM; en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; en donde
 10 el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R², está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; en donde cada R⁹ se selecciona de manera independiente de alquilo,
 15 arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R⁹, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; en donde cada
 20 R¹⁰ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R¹⁰, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí,

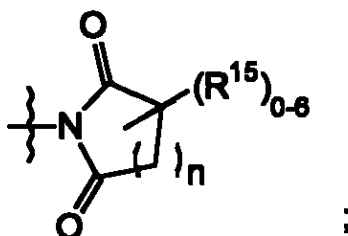
carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más

5 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} ,

10 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} ,

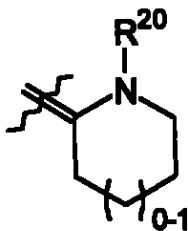
15 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula

20



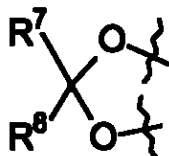
en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R^{15} se selecciona de
 manera independiente del grupo que consiste de halógeno, hidroxí, carboxi,
 alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro y ciano;
 de manera alterna dos grupos R^{15} se toman junto con los átomos de carbono
 5 a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde el anillo de
 fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes
 seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo,
 alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de
 manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual
 10 están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde cada R^{14} se selecciona de
 manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o
 aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como
 parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o
 más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno,
 15 hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino,
 dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se
 selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; de manera alterna,
 dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos
 para formar un grupo heterocíclico de la fórmula

20



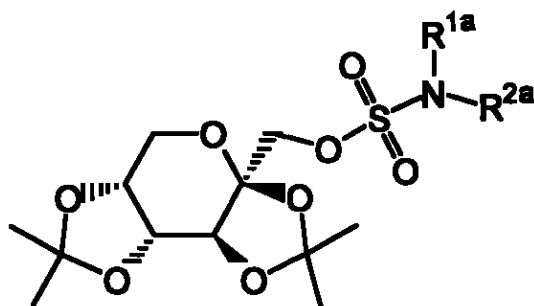
en donde R^{20} es alquilo inferior; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi

5 de la fórmula:



en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior
 10 o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo; con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es diferente de metilcarbonilo o carboxietilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 29,
 15 caracterizado además porque es de fórmula (Ik)

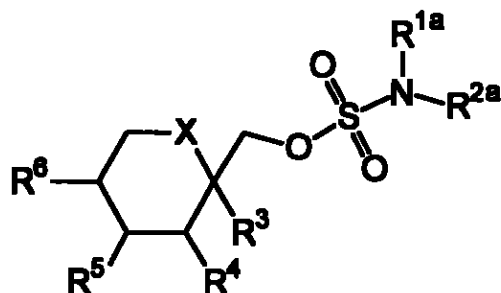


(Ik)

20

31.- Un producto preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ij)

5

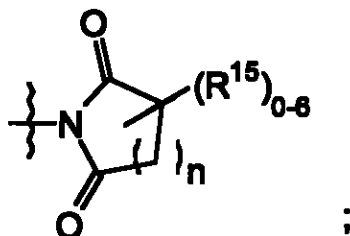


(Ij)

en donde X se selecciona de CH₂ u O; R^{1a} se selecciona del grupo que
 10 consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-alquilo de C₁, heterocicloalquil-alquilo de C₁,
 15 alcoxycarbonilalquilo de C₂, -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, -Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂, y SEM; en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; en donde el grupo alquilo, bencilo,
 20 heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R¹, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; R^{2a} se

selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi, heteroaril-alquilo de C₁, heterocicloalquil-alquilo de C₁, alcoxycarbonilalquilo de C₂, -C(O)-R⁹, -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, -C(O)O-Si(R¹⁷)₃, -Si(R¹⁰)(O-R¹¹)₂, -P(=O)(R¹³)₂ y SEM; en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R², está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R⁹ se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R⁹, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R¹⁰ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R¹⁰, está sustituido opcionalmente con uno o más

sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula



5

en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R^{15} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro y ciano; de manera alterna dos grupos R^{15} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde cada R^{14} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; de manera alterna,

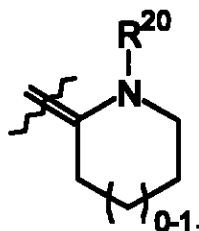
10

15

20

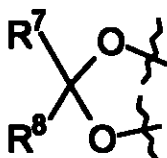
dos grupos R^{14} se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico de la fórmula

5



en donde R^{20} es alquilo inferior; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:

15

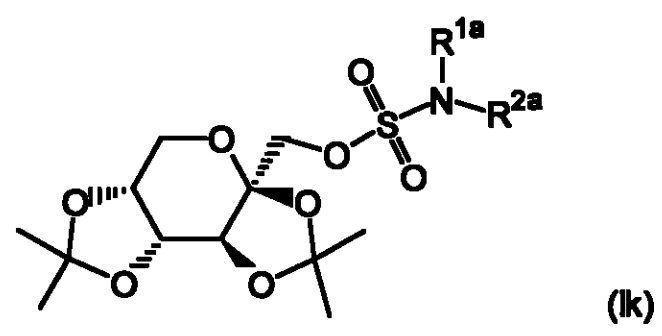


en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, bajo condiciones de desprotección.

20

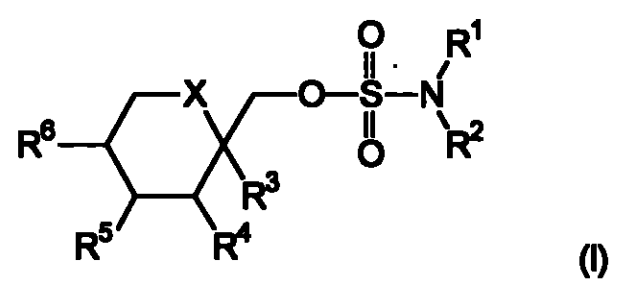
32.- El producto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (Ij) es un compuesto de fórmula (Ik)

5



33.- Un compuesto de fórmula (I)

10



15 en donde, X se selecciona de CH_2 u O; R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, alcoxycarbonilalquilo, -(alquilo de C_{2-8})-O-C(O)-(alquilo), -C(O)- R^9 , -C(O)-(alquil)-O-(alquilo), alcoxycarbonilo, 20 ariloxycarbonilo, aralquilo, ariloxycarbonilo, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-SO_2R^{12}$ y SEM; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^1 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera

independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, alquilo, alcoxi, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquénilo, arilo, ariloxi, aralquilo, aralquiloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, $-(\text{alquilo de } C_{2-4})-O-C(O)-(\text{alquilo})$, $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(\text{alquil})-O-(\text{alquilo})$, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralquiloalcoxycarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo,

aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{12} se selecciona de manera independiente de amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde los grupos alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solos o como parte de un grupo sustituyente R^{12} , están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, arilo, heteroarilo, bencensulfonilo o fenoxi; en donde el grupo fenoxi está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alquilo, alcoxi o nitro; en donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{17} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de

un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de N al cual

5 están unidos para formar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, oxo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en

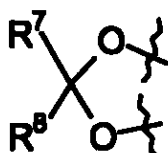
10 donde el sustituyente arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró, ciano, $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino; en donde el grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino

15 está unido a un átomo de nitrógeno o carbono en el arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; y en donde no más de un grupo $-C(=NH)$ -amino, $-C(=NH)$ -alquilamino o $-C(=NH)$ -dialquilamino está unido al arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; de manera alterna, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar $-N=C(R^{14})_2$; en donde cada R^{14} se

20 selecciona de manera independiente de hidrógeno, cicloalquilo, alquilo, dialquilamino, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{14} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera

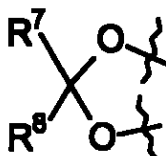
independiente de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitró o ciano; con la condición de que al menos un R^{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:

10

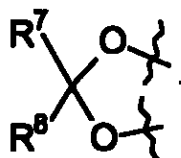


en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo; con la condición de que cuando R^1 es alquilo, R^2 es diferente de alquilo; con la condición adicional de que cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es diferente de alquilo, metilcarbonilo, fenilo, bencilo o carboxialquilo; con la condición adicional de que R^1 y R^2 cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es diferente de imidazolilo; con la condición adicional de que cuando X es O, R^2 y R^3 se toman juntos para formar un grupo metilendioxi de fórmula:

20



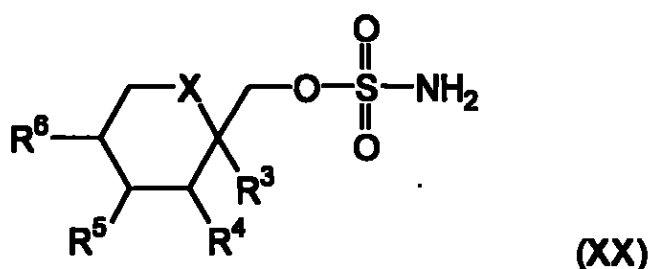
R^4 y R^5 se toman juntos para formar un grupo metilendioxi de fórmula:



5

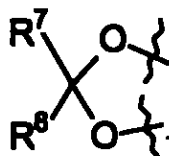
en donde R^7 y R^8 en cada caso son cada uno metilo, y R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es diferente de isopropilsulfonilo, 4-(N-bencil)-piperidinilo o 4-piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de
fórmula (XX)



15

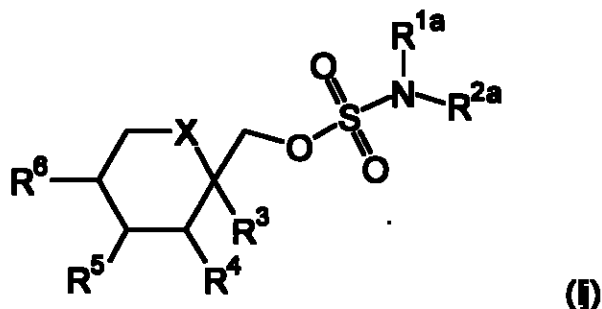
en donde X se selecciona de CH_2 u O; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH_2 , R^5 y R^6 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 juntos pueden ser un
grupo metilendioxi de la fórmula:



20

en donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ij)

5



10

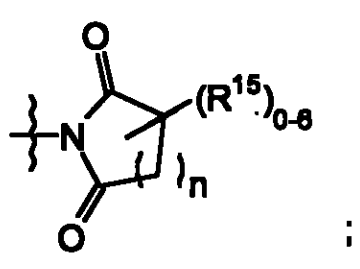
en donde X se selecciona de CH_2 u O; R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcoxycarbonilalquilo de C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$, y SEM; en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^1 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

15

20

seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de etilo sustituido, alquenilo (en donde el enlace doble del grupo alquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), cicloalquenilo (en donde el enlace doble del grupo cicloalquenilo está unido directamente a, o un átomo de carbono eliminado del nitrógeno), benciloxi, heteroaril-alquilo de C_1 , heterocicloalquil-alquilo de C_1 , alcóxicarbonilalquilo de C_2 , $-C(O)-R^9$, $-C(O)-(alquil)-O-(alquilo)$, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $-C(O)O-Si(R^{17})_3$, $-Si(R^{10})(O-R^{11})_2$, $-P(=O)(R^{13})_2$ y SEM; en donde los sustituyentes en el grupo etilo son uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde el grupo alquilo, bencilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte del grupo sustituyente R^2 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^9 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; en donde el grupo alquilo, arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^9 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo o

aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{10} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro
5 o ciano; en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{11} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{13} se selecciona de manera
10 independiente de alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{13} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; en donde cada R^{17}
15 se selecciona de manera independiente de alquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R^{17} , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; de manera alterna
20 R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo de fórmula



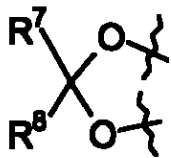
5

en donde n es un entero de 1 a 3; y en donde cada R¹⁵ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro y ciano; de manera alterna dos grupos R¹⁵ se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de fenilo; en donde el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; de manera alterna R^{1a} y R^{2a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar -N=C(R¹⁴)₂; en donde cada R¹⁴ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; en donde el grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente R¹⁴, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nítro o ciano; con la condición de que al menos un R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno o alquilo

20

inferior y, cuando X es CH₂, R⁵ y R⁶ pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X es O, R³ y R⁴ y/o R⁵ y R⁶ juntos pueden ser un grupo metilendioxi de la fórmula:

5



en donde R⁷ y R⁸ son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; bajo condiciones de desprotección, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

10

PCT REQUEST

PRD-003PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.05.2003 03:42:40 PM

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/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
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	PRD-003PCT
1	Title of invention	NOVEL SUBSTITUTED SULFAMATE ANTICONVULSANT DERIVATIVES
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 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
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 PO Box 239 New Hope, PA 18938 United States of America

PCT REQUEST

PRD-003PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.05.2003 03:42:40 PM

III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	MEHRMAN, Steven
III-3-5	Address:	29 Meadow Lane Lansdale, PA 19446 United States of America
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	SORGI, Kirk
III-4-5	Address:	2543 Red Gate Drive Doylestown, PA 18901 United States of America
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	inventor only
III-5-4	Name (LAST, First)	VILLANI, Frank
III-5-5	Address:	2 Pinewood Lane Perkasie, PA 18944 United States of America
III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	inventor only
III-6-4	Name (LAST, First)	XORDIK, Cheryl, P.
III-6-5	Address:	102 Summer Ridge Drive Lansdale, PA 19446 United States of America
III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is:	inventor only
III-7-4	Name (LAST, First)	REITZ, Allen, B.
III-7-5	Address:	109 Greenbriar Road Lansdale, PA 19446 United States of America
III-8	Applicant and/or Inventor	
III-8-1	This person is:	inventor only
III-8-4	Name (LAST, First)	MARYANOFF, Bruce, Eliot
III-8-5	Address:	4029 Devonshire Drive PO Box 239 New Hope, PA 18938 United States of America

PCT REQUEST

PRD-003PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.05.2003 03:42:40 PM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby 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 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2368
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	COLETTI, Ellen, C. (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: GR 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 HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI 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 MY NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW

PCT REQUEST

PRD-003PCT

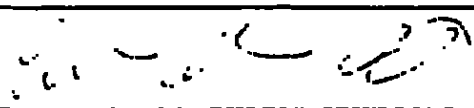
Original (for SUBMISSION) - printed on 08.05.2003 03:42:40 PM

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	13 May 2002 (13.05.2002)	
VI-1-2	Number	60/378,017	
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)	5	-
IX-2	Description	118	-
IX-3	Claims	47	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	171	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette

PCT REQUEST

PRD-003PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.05.2003 03:42:40 PM

IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	
IX-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	
------	--	--

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



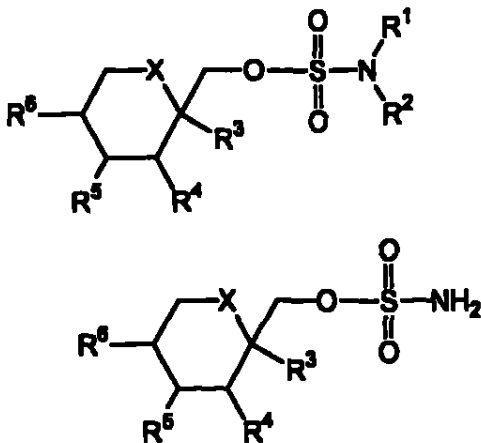
(43) International Publication Date
27 November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/097656 A2

- (51) International Patent Classification: C07H (74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US03/14796
- (22) International Filing Date: 9 May 2003 (09.05.2003) (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UK, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/378,017 13 May 2002 (13.05.2002) US
- (71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route 202, Raritan, NJ 08869 (US).
- (72) Inventors: ABDEL-MAGID, Ahmed; 1383 Jasper Drive, Ambler, PA 19002 (US). MARYANOFF, Cynthia; 4029 Devonshire Drive, PO Box 239, New Hope, PA 18938 (US). MEHRMAN, Steven; 29 Meadow Lane, Lansdale, PA 19446 (US). SORGI, Kirk; 2543 Red Gate Drive, Doylestown, PA 18901 (US). VILLANI, Frank; 2 Pinewood Lane, Parkside, PA 18944 (US). KORDIK, Cheryl, P.; 102 Summer Ridge Drive, Lansdale, PA 19446 (US). REITZ, Allen, B.; 109 Greenbrier Road, Lansdale, PA 19446 (US). MARYANOFF, Bruce, Elliot; 4029 Devonshire Drive, PO Box 239, New Hope, PA 18938 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, 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, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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 SUBSTITUTED SULFAMATE ANTICONVULSANT DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention is directed to novel compounds of the formula (I) wherein X, R1, R2, R3, R4, R5 and R6 are as described in the specification, processes for the preparation of and pharmaceutical compositions comprising said derivatives. The compounds of the present invention are useful for the treatment of epilepsy. The invention is further directed to a process for the preparation of compounds of formula (XX), wherein X, R3, R4, R5 and R6 are as described in the specification.

WO 03/097656 A2

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



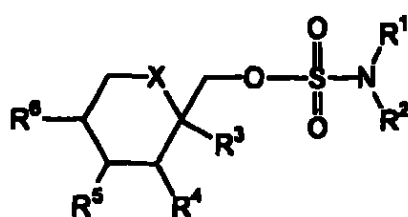
(43) International Publication Date
27 November 2003 (27.11.2003)

PCT

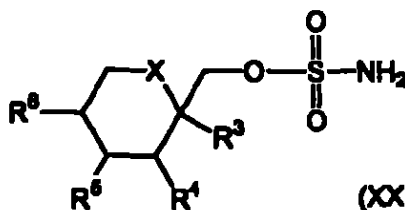
(10) International Publication Number
WO 2003/097656 A3

- (51) International Patent Classification: C07H 9/04, A61K 31/70, A61P 25/08 (74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2003/014796 (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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 9 May 2003 (09.05.2003) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (OH, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/378,017 13 May 2002 (13.05.2002) US
- (71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route 202, Raritan, NJ 08869 (US).
- (72) Inventors: ABDEL-MAGID, Ahmed; 1343 Jasper Drive, Ambler, PA 19002 (US). MARYANOFF, Cynthia; 4029 Devonshire Drive, PO Box 239, New Hope, PA 18938 (US). MEHRMAN, Steven; 29 Meadow Lane, Lansdale, PA 19446 (US). SORGL, Kirk; 2543 Red Gate Drive, Doylestown, PA 18901 (US). VILLANI, Frank; 2 Pinewood Lane, Parkside, PA 18944 (US). KORDIK, Cheryl, P.; 102 Summer Ridge Drive, Lansdale, PA 19446 (US). REFTZ, Allan, B.; 109 Greenbriar Road, Lansdale, PA 19446 (US). MARYANOFF, Bruce, Elliot; 4029 Devonshire Drive, PO Box 239, New Hope, PA 18938 (US).
- Published: — with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 10 June 2004
- 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 SUBSTITUTED SULFAMATE ANTICONVULSANT DERIVATIVES



(I)



(XX)

(57) Abstract: The present invention is directed to novel compounds of the formula (I) wherein X, R1, R2, R3, R4, R5 and R6 are as described in the specification, processes for the preparation of and pharmaceutical compositions comprising said derivatives. The compounds of the present invention are useful for the treatment of epilepsy. The invention is further directed to a process for the preparation of compounds of formula (XX), wherein X, R3, R4, R5 and R6 are as described in the specification.

WO 2003/097656 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/14796

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H9/04 A61K31/70 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 C07H A61K 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, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 19950 A (OXIS INT INC) 5 June 1997 (1997-06-05) the whole document	1-34
Y	WO 95 17406 A (ORTHO PHARMA CORP) 29 June 1995 (1995-06-29) the whole document	1-34
Y	EP 0 138 441 A (MCNEILAB INC) 24 April 1985 (1985-04-24) the whole document	1-34
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underlain 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, each combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2003

Date of mailing of the international search report

12/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5016 Patentstr. 2
NL - 5280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 ops nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Scott, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information publication No
PCT/US 03/14796

(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MARYANOFF B E ET AL: "Structure-Activity Studies on Anticonvulsant Sugar Sulfamates Related to Topiramate. Enhanced Potency with Cyclic Sulfate Derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, no. 8, 1998, pages 1315-1343, XP002149867 ISSN: 0022-2623 the whole document but especially compounds 9,21-25	1-34
Y	EP 0 533 483 A (MCNEILAB INC) 24 March 1993 (1993-03-24) the whole document	1-34
A	G.H.POSNER ET AL.: "Organic Reactions at Alumina Surfaces. A Mechanistic and Synthetic Study of Sulfonate Ester Elimination Reactions Effected by Chromatographic Alumina." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 41, no. 19, - 1977 pages 3173-3180, XP002261299 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON., US ISSN: 0022-3263 tables II,III	1,18,24, 29,31, 33,34
A	J-M.VATÈLE ET AL.: "Design and Reactivity of Organic Functional Groups - Preparation and Nucleophilic Displacement Reactions of Imidazole-1-Sulfonates (Imidazylates)." TETRAHEDRON, vol. 52, no. 32, 1996, pages 10557-10568, XP002261300 table 2, compound 1	1,18,24, 29,31, 33,34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/14796

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

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

- 1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 17 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 2. ☒ Claims Nos.: 1,3-22,29 partially
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/BA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1,3-22,29 partially

Present claims 1,3-22,29 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. In fact, all the examples pertain to compounds where where R3-R6 are 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene) and X = O. There is no disclosure of compounds with other values for R3-R6 or X in the application. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of Formula (I) in claim 1, where R3-R6 are 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene) and X = O.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Information
 PCT/US 03/14796

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9719950 A	05-06-1997	US 5952187 A	14-09-1999
		AT 197052 T	15-11-2000
		AU 721665 B2	13-07-2000
		AU 1141697 A	19-06-1997
		CA 2239224 A1	05-06-1997
		DE 69610716 D1	23-11-2000
		DE 69610716 T2	10-05-2001
		EP 0876385 A1	11-11-1998
		ES 2153134 T3	16-02-2001
		JP 2000502888 T	14-03-2000
		WO 9719950 A1	05-06-1997
WO 9517406 A	29-06-1995	US 5498629 A	12-03-1996
		AU 695336 B2	13-08-1998
		AU 1306795 A	10-07-1995
		CA 2179733 A1	29-06-1995
		EP 0736029 A1	09-10-1996
		IL 112098 A	13-07-1997
		JP 9507070 T	15-07-1997
		NZ 277725 A	27-04-1998
		RU 2139875 C1	20-10-1999
		WO 9517406 A1	29-06-1995
		ZA 9410284 A	24-06-1996
EP 0138441 A	24-04-1985	US 4513006 A	23-04-1985
		AT 36149 T	15-08-1988
		AU 564842 B2	27-08-1987
		AU 3350484 A	04-04-1985
		CA 1241951 A1	13-09-1988
		DE 3473143 D1	08-09-1988
		DK 198191 A ,B,	09-12-1991
		DK 198291 A	09-12-1991
		DK 457784 A ,B,	27-03-1985
		EP 0138441 A2	24-04-1985
		ES 8602634 A1	16-03-1986
		FI 843765 A ,B,	27-03-1985
		HU 36784 A2	28-10-1985
		IE 57684 B1	24-02-1993
		JP 1804249 C	26-11-1993
		JP 5005824 B	25-01-1993
		JP 60109558 A	15-06-1985
		JP 5331132 A	14-12-1993
		KR 9201775 B1	02-03-1992
		MX 9202630 A1	30-06-1992
		NO 843836 A ,B,	27-03-1985
		NZ 209494 A	06-03-1987
		US 4582916 A	15-04-1986
		ZA 8407550 A	28-05-1986
EP 0533483 A	24-03-1993	AT 163937 T	15-03-1998
		AU 651244 B2	14-07-1994
		AU 2451892 A	25-03-1993
		CA 2078519 A1	20-03-1993
		CN 1075317 A ,B	18-08-1993
		DE 69224691 D1	16-04-1998
		DE 69224691 T2	20-08-1998
		DK 533483 T3	28-09-1998
		EG 20164 A	31-08-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/14796

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0533483 A		EP 0533483 A2	24-03-1993
		ES 2114917 T3	16-06-1998
		FI 924189 A	20-03-1993
		GR 3026618 T3	31-07-1998
		HU 63612 A2	28-09-1993
		IL 103172 A	10-01-1997
		JP 3174410 B2	11-06-2001
		JP 5230011 A	07-09-1993
		KR 229180 B1	01-11-1999
		MX 9205305 A1	01-07-1993
		NO 923637 A ,B,	22-03-1993
		NZ 244409 A	24-02-1995
		US 5387700 A	07-02-1995
		ZA 9207179 A	18-03-1994
		ZW 14792 A1	20-04-1994

OUT TO LHEG 12-23-03

728

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

Handwritten signature/initials

To:
Johnson, Philip S.
JOHNSON & JOHNSON
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 06/04/2004

Applicant's or agent's file reference PRD-000000		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US03/14796	International filing date (day/month/year) 09/05/2003	Priority date (day/month/year) 13/05/2002	
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**

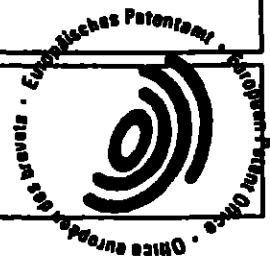
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

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, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer: ROSSI C Tel. (+49-89) 2399 2828
--	--



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 PRD-003PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/14796	International filing date (day/month/year) 09/05/2003	Priority date (day/month/year) 19/05/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H9/04		
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 09/12/2003	Date of completion of this report 01/04/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patendlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-69) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/US03/14796****I. Basis of the report**

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

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

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

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

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

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

PATENT COOPERATION TREATY

0728
LH/EGCLansgort
FileFrom the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Response due
2-14-04

Date of mailing
(day/month/year)

14/01/2004

Applicant's or agent's file reference

PRD-003PCT

REPLY DUE

within 1 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/US03/14796

International filing date (day/month/year)

09/05/2003

Priority date (day/month/year)

13/05/2002

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

C07H9/04

Applicant

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.3 is: 13/09/2004

Name and mailing address of the (IPEA/

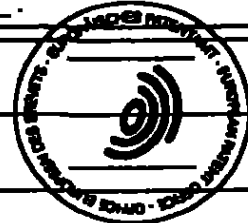


European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel.: (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (march 2002)

WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/US03/14796****I. Basis of the opinion**

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

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

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

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

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 84117654 88888888 Folios: 211
 Fecha (AMD): 2004-11-23 16:15:09
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTI
 Dependencia: EREN DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 o 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: 

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
ORTHO - McNEIL – Pharmaceutical, Inc.

Oficio N° **11322**

ASUNTO:

Radicación N°	04-117654
Solicitud internacional	PCT/US03/14796
Fecha inicio fase nacional	13/12/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

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

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

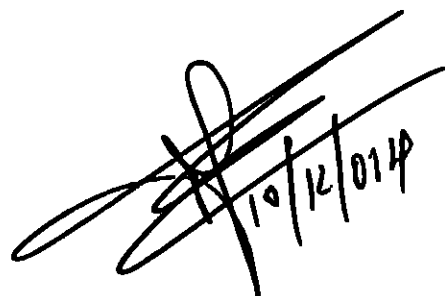
ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

13.0 DIC. 2004

202044

Sede Central: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 520840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia


10/12/014