



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

DCT

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-68960

54. TÍTULO

SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS ANTICONVULSIVANTES.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

*C07H 11 00 ; A61K 31/35.
A61P25/08.*

71. SOLICITANTE

ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

DOMICILIO

RARITAN, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Julio 13 - 2005

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 05066968 00000000

Folios: 185

Fecha (AMD): 2005-07-13 16:25:25

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 03-08-2005

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

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No: PCT/US2003/041732 Fecha: 30 de diciembre de 2003

Publicación Internacional No: WO 2004/063210 A1 Fecha: 29 de julio de 2004

6

TÍTULO (54)

SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS ANTICONVULSIVANTES

7

Clasificación Internacional (51)

C07H 11/00

A61K31/35; A61P25/08

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

3 de enero de 2003

(31) Número de Solicitud

10/336.435

9

Comprobante de pago No.

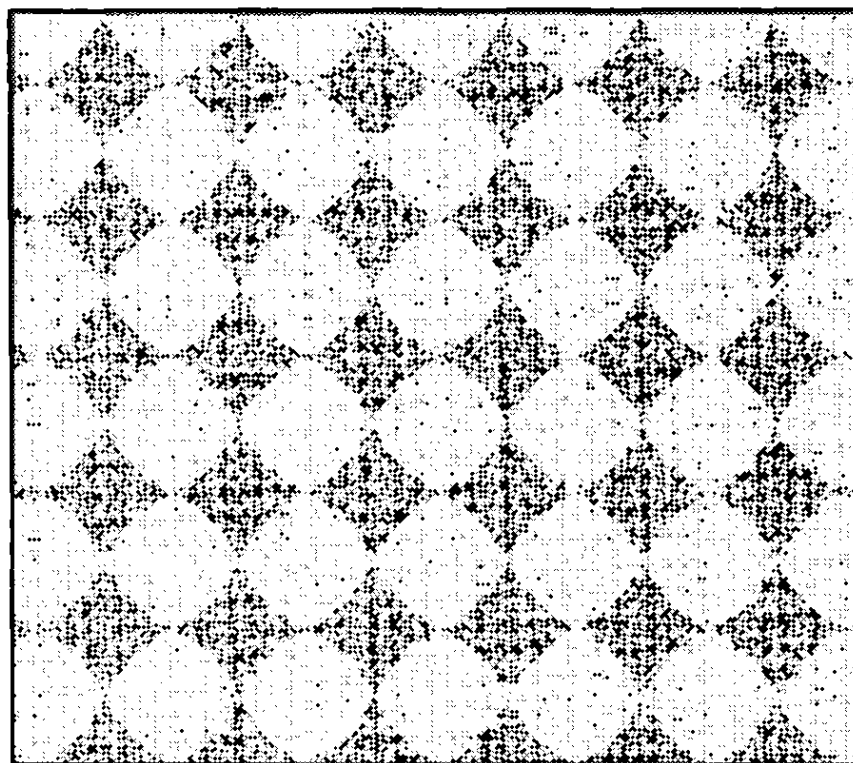
105-47.562

Fecha

27 de junio de 2005

- ☒ 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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESGOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Esobar Uribe

C.O. 38.778.452 de Usaquén T.P. 96.228

2850/PCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 85060960 00000000 Folios: 185
 Fecha (AMD): 2005-07-13 16:25:26
 Trámite : 011 PCT-PATENT / 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 47,562
 FECHA : JUNIO 27 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37352138	27/06/2005	4,614,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES 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, Forest Grove, Pennsylvania 18922, 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
"SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS
ANTICONVULSIVANTES".

Clase: C07H 11/00


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

EUA/ml.

21575



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 1999.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEETE DOLARES US\$57.00 RECIBO No. 194622

MARTHA LYA CORDORA R.
Chancal

FEB 19 1999

Martha Cordora
RECEIVED
23016

SE MAR 20 AM 11:55
DEFE DE LOCALIZACIONES
SARIAFF IN NOTARIA H.C.

Esta copia coincide con el original que tuvo a la vista.
Bogotá, D.C.
06 JUL 2005
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

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 Bogota, 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 ensigns 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 ensigns 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, protests, 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
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
COMMISSION EXPIRES MAR. 2, 2000

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

on **RALPH R. PAÑO, 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

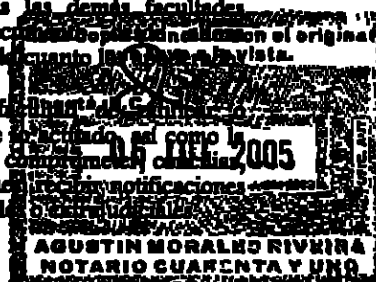
apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, 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 comerciales; 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 recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtention 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 se ratifican el original, declaramos válido y bueno todo cuanto los abogados suscritos hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de confirmar en nuestro nombre y/o en el de cualquiera de los apoderados, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, tomar notificaciones y nombrar apoderados judiciales.

Firmado en

el



STATE OF NEW JERSEY
County of Middlesex

} ss.



MCN 601 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 proof of acknowledgment of the annexed instrument was at the time of taking the same a

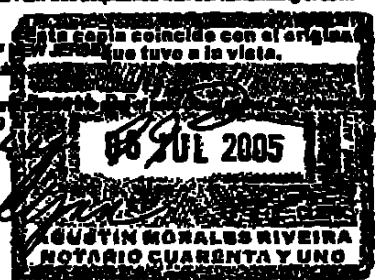
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
acting in and for said county, duly commissioned and sworn, and qualified to act as such; that as such

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 affirmations; to take affidavits and certify the acknowledgment 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 signature to such proof or acknowledgment is genuine

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal of office, at the County of Middlesex, this 11 day of February 2005

Elaine M. Flynn

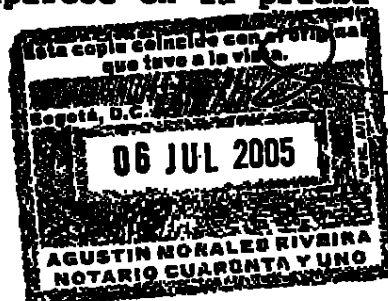


TRADUCCION OFICIAL DEL INGLES del sello y de la autentiación de la firma de la Notaria que aparecen al pie de página del poder que la compañía ORTHO-MACNEIL PHARMACEUTICAL, INC. domiciliada en Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe y/o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

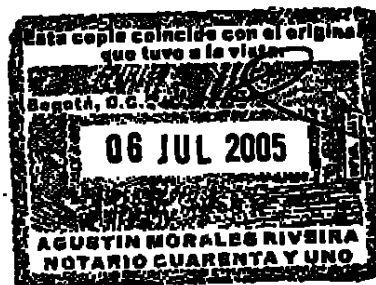
El documento traducido del inglés fue legalizado bajo el sello No. 223016 el día 9 de Marzo de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
99 MAR 12 11:32
OFICINA DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial
Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
22 MAR 1999
Cuya firma aparece en el
documento de semperna
las funciones indicadas



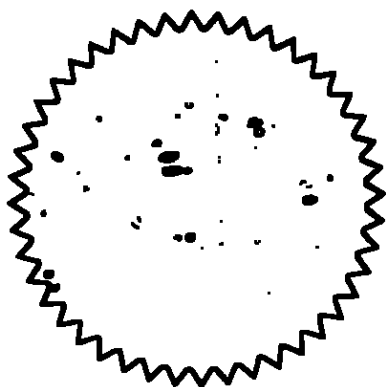
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 30TH DAY OF JUNE 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A231307
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Handwritten signature of John E McCormac.

ORT 1639 WO1 CO

CERTIFICATION

I hereby certify that I have compared the attached document with the original, and that such said document is a true copy of the original Assignment document as filed in the U.S. Patent Office in connection with USSN 10/336,435 filed JANUARY 3, 2003.



Christina A. Clickner
(Notary Public of New Jersey)
My Commission Expires:
March 2, 2010

A S S I G N M E N T

Serial No. 10/336,435
Filed January 3, 2003

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

NOVEL ANTICONVULSANT DERIVATIVE SALTS,

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

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

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

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

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

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

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

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this *fourth* day of *March*, 2003.



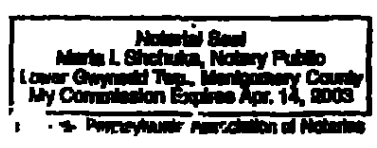
Ahmed Abdel-Magid (L.S.)

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

BE IT REMEMBERED, That on this *fourth* day of *March*, 2003, before me, a Notary Public, personally appeared Ahmed Abdel-Magid, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.



Notary Public



IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set her hand and seal this 10th day of March, 2003.

Cynthia Maryanoff (L.S.)
Cynthia Maryanoff

STATE OF Pennsylvania)
) ss.
COUNTY OF Montgomery)

BE IT REMEMBERED, That on this 10th day of March, 2003, before me, a Notary Public, personally appeared Cynthia Maryanoff, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to her the contents thereof, she did acknowledge that she signed, sealed, and delivered the same as her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Maria I. Shukula
Notary Public

Notarial Seal
Maria I. Shukula, Notary Public
Lower Gwynedd Twp., Montgomery County
My Commission Expires Apr. 14, 2003
Member, Pennsylvania Association of Notaries

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables
novedosas de derivados anticonvulsivantes, procedimientos para la
5 preparación de dichas sales y composiciones farmacéuticas que las
contienen, útiles en el tratamiento de epilepsia.



10

15



20

JJ

P05/918F

SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS ANTICONVULSIVANTES

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

5 Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud no provisional de los Estados Unidos con No. de serie 10/188,924 presentada el 3 de julio de 2002 que reclama prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos con No. de serie 60/303,962 presentada el 9 de julio de 2001, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables novedosas de derivados anticonvulsivantes, procedimientos para
15 la preparación de las mismas y composiciones farmacéuticas que contienen dichas sales.

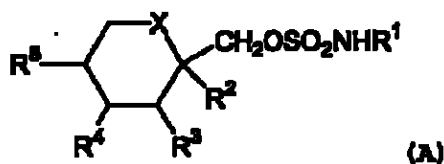
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 La patente de E.U.A. No. 4,513,006, que se incorpora aquí por referencia, describe una clase de compuestos antiepilépticos novedosos. Uno de estos compuestos es sulfamato de 2,3,4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa, conocido como topiramato, se ha demostrado en pruebas

clínicas de epilepsia humana que es efectivo como terapia auxiliar o como monoterapia en el tratamiento de ataque parcial simple y complejo y ataques secundariamente generalizados (E. Faught, B.J. Wilder, R.E. Ramsey, R.A. Reife, L.D. Kramer, G.. Pledger, R.M. Karim, et al., *Epilepsia*, 36 (S4) 33, 5 (1995); S.K. Sachdeo, R. A. Reife, P. Lim y G. Pledger, *Epilepsia*, 36 (S4) 33, (1995)). Las patentes de E.U.A. No. 4,513,006, No. 5,242,942, y No. 5,384,327, que se incorporan aquí por referencia, describen procedimientos para la preparación de estos compuestos antiepilépticos novedosos.

El topiramato es actualmente comercializado para el tratamiento de epilepsia de ataque parcial simple y complejo con o sin ataques secundarios generalizados en Gran Bretaña, Finlandia, los Estados Unidos y Suecia y solicitudes para aprobación reguladora están actualmente pendientes en numerosos países en todo el mundo.

Ehrenberg et al en la patente de E.U.A. No. 5,998,380 describen derivados farmacéuticamente aceptables de la siguiente fórmula (A)



en donde los sustituyentes se describen en la patente de E.U.A. No. 5,998,380. Por derivado farmacéuticamente aceptable se entiende cualquier éster farmacéuticamente aceptable o sal de dicho éster de los compuestos de la fórmula (A) o cualesquiera otros compuestos que al administrarse al receptor son capaces de proveer (directamente o

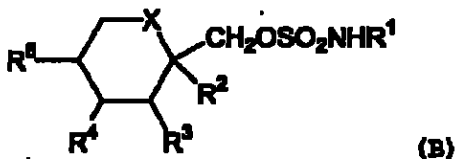
indirectamente) un compuesto de la fórmula (A) o un metabolito activo antimigráfica o residuo del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (A) incluyen aquellos derivados de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico y bencensulfónico. Otros ácidos tales como ácido oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables como tales, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de compuestos útiles en el método de la patente y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (v.gr., sodio), de metal alcalinotérreo (v.gr., magnesio) amonio y NR_4 (en donde R es alquilo de C_{1-4}).

McElroy, S.L. en la solicitud del PCT WO 00/50020 describe sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la siguiente fórmula (B)

20



en donde los sustituyentes son como se describe en la solicitud

del PCT WO 00/50020. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (B) incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino, tales como sodio y potasio; sales de amonio, sales de monoalquilamonio; sales de dialquilamonio; sales de trialquilamonio; sales de tetraalquilamonio; y sales de trometamina. Hidratos y otros solvatos del compuesto de la fórmula (B) también se incluyen dentro del alcance de los compuestos.

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

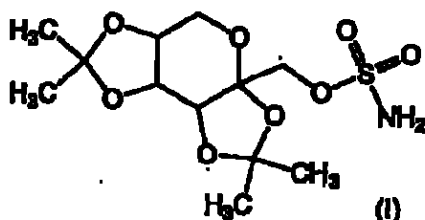
10 Dewey et al, en la solicitud del PCT WO 00/07583 describen sales farmacéuticamente aceptables de topiramato. Como se define en la especificación, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas bases y ácidos formadores de sal que no incrementan sustancialmente la toxicidad del compuesto.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

Ahora se describen formas de sal novedosas de derivados de anticonvulsivantes, incluyendo formas de sal novedosas de topiramato, las 20 cuales son adecuadas para usarse en la preparación de formulaciones farmacéuticas.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

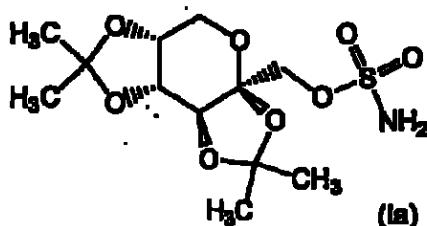
La presente invención se refiere a formas de sal novedosas de un compuesto de la fórmula (I)

5



en donde las sales se forman en el grupo sulfamato del compuesto de la fórmula (I). Preferiblemente, las sales se forman desplazando por lo menos un hidrógeno en el grupo sulfamato del compuesto de la fórmula (I). Muy preferiblemente, las sales se forman desplazando un hidrógeno en el grupo sulfamato del compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a formas de sal novedosas de topiramato, un compuesto de la fórmula (Ia)



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

Una modalidad de la invención son sales de metal alcalino y magnesio del compuesto de la fórmula (I), formadas en el grupo sulfamato del

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

Una modalidad de la invención es una sal de sodio del compuesto de la fórmula (I). Otra modalidad de la invención es una sal de potasio del compuesto de la fórmula (I). Otra modalidad más de la invención es una sal de litio del compuesto de la fórmula (I). Otra modalidad más de la invención es una sal de magnesio del compuesto de la fórmula (I).

Una modalidad de la invención es una sal de sodio de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)). Otra modalidad de la invención es una sal de potasio de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)). Otra modalidad de la invención es una sal de litio de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)). Otra modalidad más de la invención es una sal de magnesio de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)).

Una modalidad de la presente invención es una sal de colina del compuesto de la fórmula (I). Otra modalidad de la presente invención es una sal de colina de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)).

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

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

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las sales descritas anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ilustrativa a manera de ejemplo de la invención es una
5 composición farmacéutica hecha al combinar cualquiera de las sales descritas anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un ejemplo de la invención es un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende combinar cualquiera de las sales anteriormente descritas y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de las sales aquí descritas en la preparación de un medicamento para tratar epilepsia, en un sujeto que necesita el mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, el término "antisolvente" se referirá a un solvente que no disuelve una sustancia específica y se añade a una solución de dicha sustancia para causar dicha precipitación de esa sustancia.

20

Como se usa aquí, el término "alquilo" usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas de carbono rectas y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique

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

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, "alcoxi" denotará un radical éter-oxígeno de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. A menos que se indique de otra manera, "inferior", cuando se usa aquí con alcoxi, significa un radical éter-oxígeno de una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

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

15 a) Radiación de CuK_{α} ; 1.5406Å, 40 KV, 30 mA

b) Optica: ranura de divergencia de $1/12^{\circ}$

ranura de recepción de 0.2 mm

c) Detector proporcional llenado con gas Xenon

d) Escudriñar 2 a $35^{\circ}2\theta$ a una velocidad de escudriñamiento de 20 0.0163 $^{\circ}2\theta$ /seg (lado de escalón 0.020 $^{\circ}2\theta$)

e) Contenedor de muestra Philips convencional

La presente invención está dirigida a sales novedosas de un compuesto de la fórmula (I), preferiblemente, formas de sal novedosas de un

compuesto de la fórmula (Ia); formas cristalinas novedosas de las sales de sodio, potasio y colina del compuesto de la fórmula (Ia); y procedimientos para la preparación de sales de un compuesto de la fórmula (I). Particularmente, las sales novedosas de un compuesto de la fórmula (I) son

5 sales de metal alcalino, magnesio o colina, en donde una catión de metal alcalino, un catión de magnesio o un catión de colina desplaza por lo menos un átomo de hidrógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno en la porción sulfamato del compuesto de la fórmula (I). Muy particularmente, las sales son sales de sodio, potasio, litio, magnesio y colina de un compuesto de la

10 fórmula (I), en donde un catión de sodio, potasio, litio, magnesio o colina desplaza por lo menos un átomo de hidrógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno, en la porción sulfamato del compuesto de la fórmula (I).

Una modalidad preferida de la presente invención del compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ia).

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

a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con un hidruro de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido inferior

20 de metal alcalino, una amida de metal alcalino, o si el metal alcalino es litio alternativamente con un alquil-litio; y

b) precipitar el producto.

Muy particularmente, el compuesto de la fórmula (I) se hace

reaccionar con un hidruro de metal alcalino, bajo condiciones anhidras; o con un hidróxido de metal alcalino; o con un alcóxido inferior de metal alcalino, preferiblemente bajo condiciones anhidras, o con una amida de metal alcalino, bajo condiciones anhidras; en un solvente orgánico; o cuando el metal alcalino es litio alternativamente con un alquil-litio, bajo condiciones anhidras; y el producto se precipita para producir las sales de metal alcalino correspondientes.

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

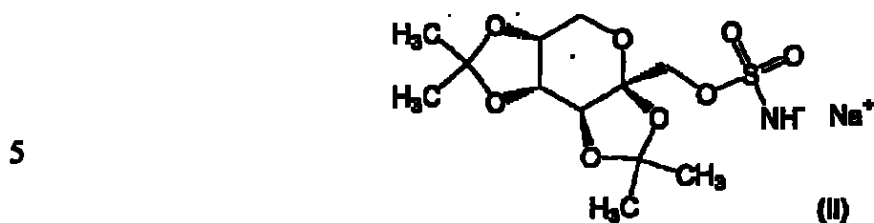
- a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con un alcóxido inferior de magnesio; bajo condiciones anhidras; y
- b) precipitar el producto.

Muy particularmente, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con un alcóxido inferior de magnesio, bajo condiciones anhidras; en un solvente orgánico; y el producto se precipita para dar la sal de magnesio correspondiente.

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

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

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



en donde un catión de sodio desplaza uno de los átomos de hidrógeno del sulfamato del compuesto de la fórmula (Ia).

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

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

b) precipitar el producto.

Muy particularmente, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con hidruro de sodio, bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O, tolueno, éter t-metilbutilico (MTBE), y similares, preferiblemente THF; y el producto se precipita.

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (I) se hace

reaccionar con hidróxido de sodio, en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, MTBE, acetato de etilo acetato de isopropilo, metanol, etanol y similares; o en una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo, y similares; y el producto se precipita.

Alternativamente aún, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con un alcóxido inferior de sodio tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, propóxido de sodio, t-butóxido de sodio y similares; preferiblemente metóxido de sodio, preferiblemente bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, MTBE, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol y similares o en una mezcla solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, y similares, preferiblemente, en una mezcla de metanol/acetato de isopropilo; y el producto se precipita.

Alternativamente aún, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con amida de sodio, bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, y similares; y el producto se precipita.

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

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

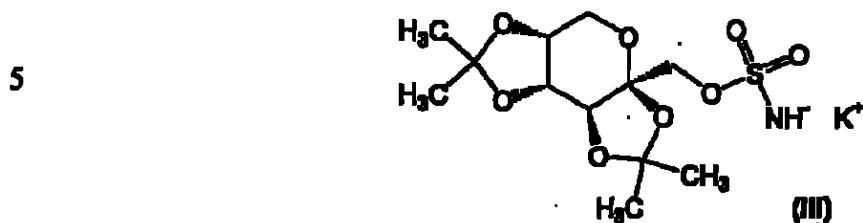
Alternativamente, el producto de sal de sodio se puede cristalizar o recrystalizar a partir de un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, y similares, o a partir de una mezcla de alcohol y un solvente orgánico tal como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato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

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

Preferiblemente, la sal de potasio del compuesto de la fórmula

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

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



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

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

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

b) precipitar el producto.

20 Muy particularmente, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con hidruro de potasio, bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O, MTBE, tolueno, y similares, preferiblemente THF; y el producto se precipita.

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

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

Alternativamente aún, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con amida de potasio, bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O, y similares; y el producto se precipita.

El producto de sal de potasio se puede precipitar con un antisolvente tal como hexano, pentano, heptano, ciclohexano y similares, preferiblemente hexano, preferiblemente a una temperatura reducida en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente -20°C.

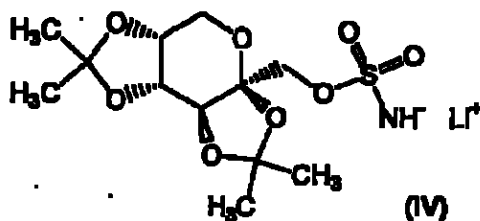
Alternativamente, el producto de sal de potasio se puede precipitar por evaporación del solvente.

El producto de sal de potasio se puede cristalizar o recrystalizar a partir de un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares, o de una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo y similares, preferiblemente a partir de una mezcla de acetato de etilo/metanol o etanol, calentando para disolver completamente el sólido, y enfriando.

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

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

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



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

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

10 a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con hidruro de litio, hidróxido de litio, alcóxido inferior de litio, alquilo-litio o amida de litio, en un solvente orgánico o alternativamente con el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con hidróxido de litio o alcóxido inferior de litio, en un alcohol; y

b) precipitar el producto.

15 Muy particularmente, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con hidruro de litio, bajo condiciones anhidras en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O, MTBE, y similares, preferiblemente THF; y el producto se precipita.

20 Alternativamente, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con hidróxido de litio, en un solvente orgánico tal como THF, Et₂O, MTBE, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol y similares, o en una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo, y similares; preferiblemente bajo condiciones anhidras y el

producto se precipita.

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

Alternativamente aún, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con un alquil-litio tal como metil-litio, etil-litio, n-butil-litio y similares, preferiblemente n-butil-litio; bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O, MTBE, y similares; y el producto se precipita.
10

Alternativamente aún, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con amida de litio, bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico inerte tal como THF, Et₂O, y similares; y el producto se precipita.
15

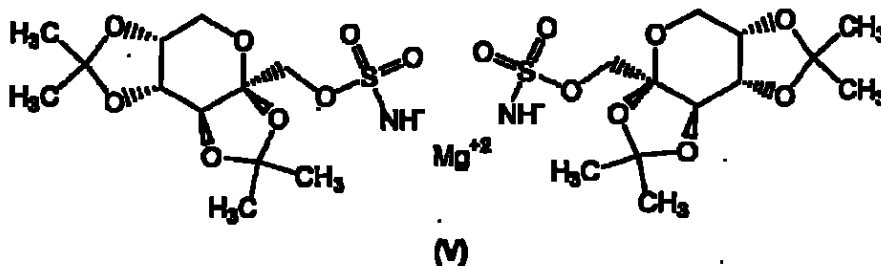
El producto de sal de litio se puede precipitar por evaporación del solvente.

Otra modalidad de la invención es una sal de magnesio de un compuesto de la fórmula (I). Preferiblemente, la sal de magnesio del
20 compuesto de la fórmula (I) es una sal en donde un catión de magnesio desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato del compuesto de la fórmula (I).

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

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

5



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

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

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

Muy particularmente, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con un alcóxido inferior de magnesio, tal como metóxido de magnesio, etóxido de magnesio, t-butóxido de magnesio y similares, preferiblemente metóxido de magnesio, bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, THF, Et₂O, MTBE, metanol, etanol y similares, o en una mezcla de solventes orgánicos

tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo, y similares, preferiblemente en metanol; y precipitando el producto.

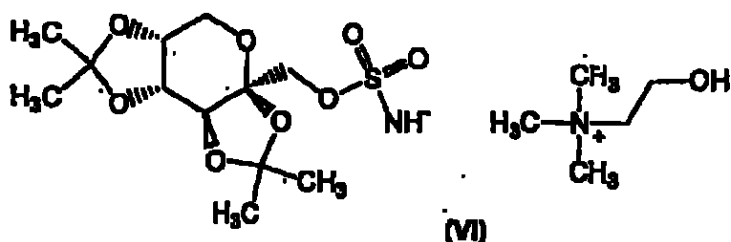
El producto de sal de magnesio se puede precipitar con un
5 antisolvente tal como hexano, pentano, heptano, ciclohexano y similares, preferiblemente hexano, preferiblemente a una temperatura reducida en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente -20°C . Alternativamente, el producto de sal de magnesio se puede precipitar enfriando la solución a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0
10 a aproximadamente -20°C . Alternativamente aún, el producto de sal de magnesio se puede precipitar por evaporación del solvente.

Como se usa aquí el término "colina" significará el catión de colina, muy particularmente (2-hiroxietil)trimetilamonio ($\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO}$). El término "hidróxido de colina" significará hidróxido de (2-hidroxietyl)trimetilamonio
15 ($\text{C}_5\text{H}_{15}\text{NO}_2$).

Otra modalidad de la invención es una sal de colina de un compuesto de la fórmula (I). Preferiblemente, la sal de colina del compuesto de la fórmula (I) es una sal en donde un catión de colina desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato del compuesto de la fórmula (I).

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

Preferiblemente, la sal de colina de topiramato es un compuesto de la fórmula (VI):



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

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

c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con hidróxido de colina; en un solvente orgánico; y

d) precipitar el producto.

Muy particularmente, el compuesto de la fórmula (I) se hace
15 reaccionar con hidróxido de colina, en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, THF, Et₂O, MTBE, metanol, etanol y similares, o en una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, etanol/acetato de isopropilo, y similares, preferiblemente en una mezcla de acetato de
20 etilo/metanol; y precipitando el producto.

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

El producto de sal de colina se puede cristalizar o recristalizar a

partir de un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, y similares o a partir de una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, y similares, preferiblemente a partir de una mezcla de acetato de etilo/metanol, calentando para disolver completamente el sólido, y enfriando.

La presente invención se refiere además a formas cristalinas novedosas del compuesto de la fórmula (II), el compuesto de la fórmula (III) y el compuesto de la fórmula (VI); y formas amorfas del compuesto de la fórmula (II), el compuesto de la fórmula (III), el compuesto de la fórmula (IV), el compuesto de la fórmula (V) y el compuesto de la fórmula (VI).

Una modalidad de la presente invención son formas cristalinas novedosas del compuesto de la fórmula (II); muy particularmente la forma Na1 y la forma Na2; y la forma Na4 amorfa.

La forma Na4 amorfa del compuesto de la fórmula (II) se puede caracterizar por su apariencia física (sólido espumoso) y la ausencia de picos estrechos en la XRD (no patrón de XRD).

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

La forma Na1 cristalina del compuesto de la fórmula (II) se

puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos:

5

CUADRO 1

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

Angulo (°2θ)	Espaciamiento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
4.500	19.6206	100.0
9.020	9.7961	7.2
11.390	7.7625	1.2
12.065	7.3297	22.4
12.690	6.9701	8.5
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
16.120	5.4839	4.8
16.900	5.2421	0.9
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
18.420	4.8128	2.9
19.065	4.6514	32.4
20.050	4.4250	8.7
20.745	4.2783	13.2
21.160	4.1953	2.7
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.600	3.7668	3.7
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
24.985	3.5611	1.7
25.665	3.4682	5.0
26.420	3.3708	7.8
27.315	3.2624	36.8

10

15

20

5

27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.065	2.9699	3.7
30.870	2.8943	12.2
31.355	2.8506	2.4
31.800	2.8117	7.3
32.805	2.7279	8.9
33.035	2.7094	7.0
33.640	2.6620	4.8
34.805	2.5755	18.2

La forma Na1 cristalina del compuesto de la fórmula (II) se puede caracterizar además por su patrón de difracción de rayos X, que



10 comprende los picos:

CUADRO 2

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

15

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
4.500	19.6206	100.0
12.065	7.3297	22.4
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
19.065	4.6514	32.4
20.745	4.2783	13.2
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
27.315	3.2624	36.8



20

27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.870	2.8943	12.2
34.805	2.5755	18.2

- 5 La forma Na1 cristalina se puede preparar de conformidad con el procedimiento anteriormente delineado, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (Ia) con hidruro de sodio, hidróxido de sodio o alcóxido inferior de sodio, en un solvente orgánico o mezcla del mismo; opcionalmente evaporando el solvente para precipitar el producto; y cristalizando o
- 10 recristalizando en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares o una mezcla de solventes orgánicos tales como metanol/acetato de etilo, etanol/acetato de etilo, metanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de isopropilo, preferiblemente metanol/acetato de isopropilo, opcionalmente calentando hasta disolver por completo el sólido, y
- 15 después añadiendo agua, preferiblemente en la cantidad igual a o mayor que aproximadamente 2 equivalentes, muy preferiblemente en una cantidad igual a aproximadamente 3-5 equivalentes, muy preferiblemente en una cantidad igual a aproximadamente 3 equivalentes, y enfriando.

- Alternativamente, la forma Na1 cristalina se puede preparar
- 20 sometiendo la forma Na4 amorfa a condiciones de humedad elevadas.

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

CUADRO 3

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

	Angulo (°2θ)	Espaciamiento d (Ångstrom)	Intensidad relativa (%)
5	4.450	19.8409	7.6
	5.080	17.3817	89.5
	8.025	11.0084	3.7
	8.805	10.0348	4.1
	9.980	8.8559	2.5
10	11.545	7.6587	42.6
	11.980	7.3815	7.4
	12.375	7.1468	11.1
	13.625	6.4938	71.9
	15.255	5.8034	53.3
	17.605	5.0337	13.3
	17.990	4.9268	15.6
	18.460	4.8024	14.3
	19.040	4.6574	100.0
	19.840	4.4714	11.4
15	21.115	4.2042	29.5
	21.240	4.1797	19.2
	22.325	3.9790	12.2
	22.835	3.8913	15.8
	23.890	3.7217	9.8
	25.040	3.5534	17.4
	25.665	3.4682	35.7
	27.305	3.2635	11.4
	28.060	3.1774	7.4
	28.860	3.0911	8.6
20	29.555	3.0200	7.3
	30.495	2.9290	12.2
	31.740	2.8169	15.0
	32.450	2.7569	7.4
	32.980	2.7138	10.1
	33.980	2.6362	8.8

La forma Na2 cristalina del compuesto de la fórmula (II) se puede caracterizar además por su patrón de difracción de rayos X, que

comprende los picos mayores:

CUADRO 4

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

5

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

10

15

La forma Na2 cristalina se puede preparar recristalizando un solvente orgánico anhidro, tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, y similares, preferiblemente acetato de etilo sin la adición de agua, calentando y enfriando.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (II), específicamente la forma Na1 es un tri-hidrato, mientras que la forma

cristalina del compuesto de la fórmula (II), específicamente la forma Na2 es un no hidrato, como se determina por mediciones de Kart-Fischer de % en peso de agua, como se lista en el cuadro 5.

5

CUADRO 5

Valores de Karl-Fischer, sales de Na

Forma	% de agua, medido	% de agua, teórico	Forma hidratada
Na1	13.0-14.2%	13%	tri-hidrato
Na2	1.64%	0%	no hidrato

10

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

15

La forma K3 amorfa del compuesto de la fórmula (III) se puede caracterizar por su apariencia física (sólido espumoso) y la ausencia de picos estrechos en la XRD (no patrón de XRD).

20

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

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

CUADRO 6

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

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

5

30.290	2.9484	14.4
30.760	2.9044	4.7
31.265	2.8586	3.4
31.710	2.8195	4.4
32.630	2.7421	2.0
32.895	2.7206	2.9
33.810	2.6490	4.3
34.165	2.6223	7.2

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

CUADRO 7

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

15

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Ångstrom)	Intensidad relativa (%)
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
9.940	8.8914	17.6
13.560	6.5248	12.4
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
17.915	4.9473	17.3
20.890	4.2490	50.6
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.6
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4

20

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

CUADR 8

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

	Angulo (°2θ)	Espaciamiento d (Ångstrom)	Intensidad relativa (%)
5	4.430	19.9304	100.0
	4.940	17.8739	8.1
	5.785	15.2649	10.2
	6.275	14.0739	11.9
	7.020	12.5819	18.9
	7.835	11.2749	4.4
	9.430	9.3711	16.4
	9.915	8.9138	5.1
	11.345	7.7932	23.5
10	12.205	7.2460	6.7
	12.715	6.9565	18.1
	13.475	6.5658	24.4
	13.805	6.4095	21.8
	14.090	6.2805	15.5
	14.875	5.9508	17.9
	15.220	5.8167	12.4
	15.505	5.7104	18.5
	15.770	5.6150	23.8
	16.495	5.3698	22.2
15	16.920	5.2359	15.6
	17.355	5.1056	29.9
	17.920	4.9459	22.9
	18.495	4.7934	19.3
	19.150	4.6309	18.7
	19.795	4.4815	34.9
	20.200	4.3925	50.1
	20.780	4.2712	19.3
	21.485	4.1326	13.2
20	21.975	4.0416	9.9
	22.320	3.9799	19.1
	22.705	3.9132	18.7
	23.455	3.7898	11.1
	24.040	3.6989	22.0
	24.720	3.5986	12.5
	25.070	3.5492	13.7

5

25.555	3.4829	16.2
25.995	3.4249	18.9
26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4
32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

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

10 los picos mayores:

CUADRO 9

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

15

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
4.430	19.9304	100.0
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
9.430	9.3711	16.4
11.345	7.7932	23.5
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4
15.505	5.7104	18.5
15.770	5.6150	23.8

20

5

10

15

16.495	5.3698	22.2
16.920	5.2359	15.6
17.355	5.1056	29.9
17.920	4.9459	22.9
18.495	4.7934	19.3
19.150	4.6309	18.7
19.795	4.4815	34.9
20.200	4.3925	50.1
20.780	4.2712	19.3
21.485	4.1326	13.2
21.975	4.0416	9.9
22.320	3.9799	19.1
22.705	3.9132	18.7
23.455	3.7898	11.1
24.040	3.6989	22.0
24.720	3.5986	12.5
25.070	3.5492	13.7
25.555	3.4829	16.2
25.995	3.4249	18.9
26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4
32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

La forma K1 y la forma K2 cristalinas se pueden preparar recristalizando la forma K3 amorfa. Muy particularmente, la forma K1 cristalina se puede preparar recristalizando la forma K3 amorfa a partir de un solvente orgánico o mezcla del mismo, preferiblemente una mezcla de acetato de etilo/metanol en donde el por ciento de metanol es mayor que o igual a aproximadamente 5%, calentando y enfriando.

Alternativamente, la forma K1 cristalina se puede preparar recristalizando la forma K3 amorfa, la forma K2 cristalina o una mezcla de la misma, a partir de un solvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, etanol, metanol y similares, o a partir de una mezcla de los mismos, tal como etanol/acetato de isopropilo, etanol/acetato de etilo, y similares, preferiblemente a partir de etanol, calentando y enfriando.

La forma K2 cristalina se puede preparar recristalizando la forma K3 amorfa a partir de un solvente orgánico o mezcla del mismo, preferiblemente una mezcla de acetato de etilo/metanol en donde el por ciento de metanol es menor que aproximadamente 5%, calentando y enfriando.

Alternativamente, la forma K2 cristalina se puede preparar recristalizando la forma K3 amorfa a partir de un solvente orgánico o mezcla del mismo, preferiblemente una mezcla de acetato de etilo/metanol en donde el por ciento de metanol es mayor que aproximadamente 5%, calentando la mezcla hasta evaporar el exceso de metanol, tal como se mide por un incremento en la temperatura de ebullición a más de aproximadamente 70°C y enfriando.

La forma K1 y la forma K2 cristalinas del compuesto de la fórmula (III) son no hidratos, como se determina por mediciones de Kart-Fischer de % en peso de agua, como se lista en el cuadro 10.

CUADR 10

Valores de Karl-Fischer, sales de K

5

Forma	% de agua, medido	% de agua, teórico	Forma hidratada
K1	0.16%	0%	No-hidrato
K2	1.09%	0%	No-hidrato

Otra modalidad de la presente invención es una forma amorfa del compuesto de la fórmula (IV), muy particularmente la forma Li1.

10

La forma Li1 amorfa del compuesto de la fórmula (IV) se puede caracterizar por su apariencia física (sólido espumoso) y por la ausencia de picos estrechos en la XRD (no patrón de XRD).

15

La forma Li1 amorfa se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (Ia) con hidróxido de litio en un solvente orgánico o con un alquilo-litio en un solvente orgánico inerte bajo condiciones anhidras; y precipitando el producto por evaporación del solvente.

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

20

La forma Mg1 amorfa del compuesto de la fórmula (V) se puede caracterizar por su apariencia física (sólido espumoso) y por la ausencia de picos estrechos en la XRD (no patrón de XRD).

La forma Mg1 amorfa se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (Ia) con alcóxido inferior de magnesio en un solvente orgánico, y precipitando el producto con un anti-solvente o por evaporación

del solvente bajo presión reducida.

Otra modalidad más de la presente invención es una forma cristalina del compuesto de la fórmula (VI), muy particularmente la forma CH1.

La forma CH1 cristalina del compuesto de la fórmula (VI) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos:

CUADRO 11

Picos de difracción de rayos X, sal de colina, forma CH1

10

15

20

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
3.033	29.1304	1.41
3.495	25.2817	0.87
4.600	19.2102	0.83
5.120	17.2604	2.36
6.518	13.5604	0.46
9.260	9.5511	2.02
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
14.019	6.3175	2.29
15.372	5.7643	18.62
16.098	5.058	5.18
17.061	5.1973	4.38
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00
22.904	3.8829	3.19
24.733	3.5997	1.67
25.723	3.4634	6.70
26.318	3.3864	2.02
27.919	3.1957	0.99
28.959	3.0833	1.07
31.054	2.8800	2.44
32.412	2.7623	0.95

La forma CH1 cristalina del compuesto de la fórmula (VI) se puede caracterizar además por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos mayores:

5

CUADRO 12

Picos de difracción de rayos X, sal de colina, forma CH1

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Ångstrom)	Intensidad relativa (%)
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
15.372	5.7643	18.62
16.098	5.058	5.18
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00
25.723	3.4634	6.70

10

La forma CH1 cristalina del compuesto de la fórmula (VI) se puede caracterizar además por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos mayores:

15

CUADRO 13

Picos de difracción de rayos X, sal de colina, forma CH1

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Ångstrom)	Intensidad relativa (%)
10.241	8.6376	91.44
15.372	5.7643	18.62
20.531	4.3260	100.00

20

La forma CH1 cristalina se puede preparar cristalizando el producto a partir de un solvente orgánico o mezcla del mismo, preferiblemente una mezcla de acetato de etilo/metanol en donde el punto de ebullición de la mezcla es de aproximadamente 74-76°C (es decir, en donde el por ciento de metanol en la mezcla es menor que aproximadamente 5%), calentando y enfriando.

Otra modalidad de la presente invención es una forma amorfa del compuesto de la fórmula (VI), muy particularmente la forma CH2.

La forma CH2 amorfa del compuesto de la fórmula (VI) se puede caracterizar por sus propiedades físicas (sólido espumoso).

La forma CH2 amorfa se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (Ia) con hidróxido de colina, en un solvente orgánico, y precipitando el producto por evaporación del solvente bajo presión reducida.

Como se usa aquí, el término "sujeto" se referirá a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que es el objeto de tratamiento, observación de experimento.

Como se usa aquí, el término "cantidad terapéuticamente efectiva", significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico o médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

Las sales de la presente invención se pueden administrar a un

sujeto que necesita las mismas a cualquier nivel de dosis tal que la cantidad sea terapéuticamente efectiva. Las dosis óptimas para administrarse pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con la sal particular usada, el modo de administración, la concentración de la preparación, y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que está siendo tratado, incluyendo la edad, peso, dieta y tiempo de administración, dará por resultado la necesidad de ajustar las dosis.

La presente invención provee además un método de tratamiento de epilepsia en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar cualquiera de las sales como se define aquí en una cantidad terapéuticamente efectiva. Preferiblemente, para tratar la epilepsia, las sales se administran en un intervalo de dosis de aproximadamente 10 a 650 mg/día, muy preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 16 a 325 mg/una vez o dos veces al día.

Las sales de la presente invención se pueden administrar por cualquier método, como sería evidente para un experto en la técnica. Muy particularmente, las sales del compuesto de la fórmula (I) se pueden administrar por cualquier método parenteral incluyendo, pero sin limitarse a, vías de administración oral, pulmonar, intraperitoneal (ip), intramuscular (im), intravenosa (iv), subcutánea (sc), transdérmica, bucal, nasal, sublingual, ocular, rectal y vaginal. Las sales del compuesto de la fórmula (I) también se pueden administrar directamente al sistema nervioso central por las vías de

administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o peri-espinal, con o sin dispositivos de bomba.

Será fácilmente evidente para los expertos en la técnica que cualquier dosis o frecuencia de administración que provee el efecto terapéutico deseado es

5 adecuada para usarse en la presente invención.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una o más de las sales aquí descritas se mezclan en forma íntima con un vehículo de conformidad con las técnicas convencionales, dicho vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la

10 forma de preparación deseada para administración, v.gr., oral, por supositorio o parenteral. En la preparación de las composiciones en forma de dosis oral, se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, 15 aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares. Debido a su facilidad de 20 administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral ventajosa, en cuyo caso se utilizan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar o revestidas con capa entérica por técnicas estándares. Se pueden

preparar supositorios, en los cuales se puede usar manteca de cacao como vehículo. Para vía parenteral, el vehículo generalmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para conservación. También
5 se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso, se pueden utilizar vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosis, v.gr., tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, supositorio y similares, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg
10 de ingrediente activo.

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

EJEMPLO 1

Sal de potasio - Forma K2

Se disolvió topiramato (853.6 mg) en THF (2.5 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. A la solución se añadió gota a gota después
butóxido de potasio 1M en THF (2.5 ml). La solución se agitó durante 30 min.
20 Se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se colocó en un homo de vacío a 34°C, para dar la sal de potasio como forma K2, como un sólido.

EJEMPLO 2

Sal de potasio - Forma K2

Se disolvió topiramato (1.0007 g, 2.95 mmoles) en éter dietílico (20 ml). La solución se enfrió en un baño de agua fría bajo N₂. Ter-butoxido de potasio 1M en THF (2.95 ml, 2.95 mmoles) se añadió después gota a gota a la solución. La solución se agitó durante 30 minutos y se formó un precipitado. El precipitado se filtró bajo N₂, se lavó con éter dietílico adicional y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente para dar el producto de sal de potasio como forma K2, como un sólido blanco.



10

EJEMPLO 3**Sal de potasio - Forma K3**

Se disolvió topiramato (0.7512 g) en tolueno (15 ml). Se añadió hidróxido de potasio (0.1440 g) y la solución se agitó a 360 rpm. Una trampa de Dean Stark se fijó y la temperatura de la placa caliente se incrementó hasta que el tolueno se llevó a reflujo rápido (a aproximadamente 185°C). La solución se mantuvo a reflujo durante 24 horas. La solución se dejó enfriar lentamente, después se filtró. El solvente restante se removió por roto-evaporación en un baño de agua fijado a 30°C. Los sólidos que permanecieron en el matraz se disolvieron en acetato de etilo (2 ml). A la solución se añadió después hexanos (15 ml), dando por resultado la formación de un precipitado. El precipitado se recogió por filtración bajo vacío



20

y se lavó con éter dietílico (30 ml), para dar la sal de potasio como forma K3, como un sólido. El sólido se almacenó sobre P_2O_5 .

EJEMPLO 4

5

Sal de sodio - Forma Na1

Hidruro de sodio (71.1 mg) (dispersión al 60% en aceite mineral) se enjuagó 3 veces con pentano y se secó bajo Na durante 30 min. Una solución de topiramato (500 mg) disuelta en THF (3 ml) se añadió gota a gota.

- 10 Se añadió después una solución adicional de topiramato (103 mg) en THF (2 ml). La solución se agitó en un baño de agua fría bajo N_2 durante la noche. A la solución se añadió hexano (4 ml) y la solución se agitó nuevamente durante la noche, dando por resultado la formación de un precipitado turbio. La solución se colocó en un refrigerador y después en un congelador durante la
- 15 noche. La solución se removió del congelador y después se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración bajo vacío y se secó con aire para dar la sal de sodio como forma Na1, como un sólido.

EJEMPLO 5**Sal de sodio - Forma Na3**

Hidruro de sodio (0.1076 g) (dispersión al 60% en aceite mineral)

5 se enjuagó con hexanos (30 ml) bajo N₂. La capa superior de la solución se
removió con una pipeta de secado. Los hexanos restantes se evaporaron por
evaporación rápida bajo N₂ durante aproximadamente 1 hora. Se añadió
después THF (2 ml) a la suspensión de hidruro de sodio y la suspensión
resultante se enfrió en un baño de agua con hielo. Una solución del
10 topiramato (853.8 mg) en THF (2.5 ml) se añadió gota a gota a la suspensión
de hidruro de sodio fría. Después se añadieron hexanos (25 ml) a la mezcla,
dando por resultado la formación de un precipitado. El precipitado se filtró
bajo vacío, se lavó con hexanos adicionales y después se colocó en un horno
de vacío a 34°C durante aproximadamente 1 hora.

15 El sólido resultante se mezcló con éter dietílico (40 ml) y sometió
a sonicación. La solución se filtró bajo vacío y el precipitado se secó en un
horno de vacío a 34°C, para dar la sal de sodio como forma Na₃, como un
sólido.

EJEMPLO 6**Sal de sodio - Forma Na4**

Se enjuagó hidruro de sodio (507 mg) 4 veces con pentano (10

ml) y después se dejó secar bajo una corriente de N_2 . Una solución de topiramato (3.5 g) en THF (10 ml) se añadió después al hidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente. La solución se enfrió en un baño de hielo seco/alcohol isopropílico y después se dejó se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un filtro de nylon de 0.2 m. La solución se dejó reposar después bajo una corriente de N_2 durante la noche, para evaporar el solvente lentamente. Al residuo se añadieron hexanos (15 ml). La mezcla resultante se sometió a sonicación y los lados del recipiente se rasparon para inducir precipitación del producto. Se añadió THF (1.5 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente, y se dejó reposar bajo N_2 durante 2 días. El precipitado resultante se recogió por filtración bajo vacío, se enjuagó 3 veces con hexanos (5 ml) y se colocó durante 6 horas en un horno de vacío a temperatura ambiente, para dar la sal de sodio como forma Na_4 , como un sólido. El sólido se molió ligeramente con mortero y pistilo de ágata antes de la prueba.

EJEMPLO 7

Preparación de sal de sodio - Forma Na_4

Se disolvió topiramato (3.4 g, 10 mmoles) en THF (40 ml) a temperatura ambiente, después se trató con NaOH acuoso al 50% (0.8 g, 10 mmoles). Al final de la adición, se formó una solución transparente. Se evaporó el THF bajo presión reducida y el residuo oleoso se colocó bajo vacío

para remover cualquier solvente restante o agua. El producto se formó como una espuma blanca, un sólido amorfo. El análisis de XRD confirmó que el producto era amorfo.

5

EJEMPLO 8**Preparación de sal de sodio - Forma Na1**

Topiramato (3.39 g, 10 mmoles) en THF (50 ml) se trató con etóxido de sodio (21 % en peso, 3.24 g, 10 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El etanol se evaporó, el residuo se disolvió en éter *t*-butilmetílico (100 ml) y se trató con H₂O (~0.4 g), dando por resultado la formación de un sólido cristalino. El sólido se recogió por filtración y se secó con aire (3.9 g en dos cultivos). El sólido se suspendió en acetato de etilo (30 ml) y se calentó, sólo lo suficiente para disolver el sólido sin perder nada de agua. La solución se filtró rápidamente a través de un tapón de algodón pequeño y se dejó reposar a temperatura ambiente. El producto se cristalizó durante aproximadamente 20 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se secó con aire. Agua (% en peso por KF): 14.2%.

20

EJEMPLO 9**Preparación de sal de sodio - Forma Na1**

Hidruro de sodio (95%, 0.51 g, 20 mmoles) se suspendió en THF
5 (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió topiramato (6.78g, 20 mmoles)
en porciones a la suspensión. Al final de la adición, se formó una solución
casi transparente. La solución se filtró rápidamente a través de un tapón de
algodón pequeño y el THF se evaporó bajo presión reducida. El residuo se
disolvió en acetato de etilo (50 ml) y agua (1 g). La solución se dejó reposar a
10 temperatura ambiente en donde el producto empezó a cristalizarse, después
se enfrió en un baño de hielo. El sólido se recogió por filtración, se lavó con
una pequeña cantidad de acetato de etilo y se secó con aire.

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

15

EJEMPLO 10**Preparación de sal de sodio - Forma Na1 y Na2**

Se disolvió topiramato (13.56 g, 40 mmoles) en THF (120 ml) a
temperatura ambiente, después se trató con NaOH acuoso al 50% (3.2 g, 40
20 mmoles). Al final de la adición, se formó una solución transparente. El THF se
evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150
ml). Se añadió agua (aproximadamente 2 g) a la solución con agitación. Poco
después, el producto empezó a cristalizarse. La mezcla se dejó reposar a

temperatura ambiente durante 15 minutos, después se enfrió en un baño de hielo a aproximadamente 5°C. El producto, como forma Na1, se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó con aire.

Agua (% en peso por KF): 13.58%

5

Recristalización para preparar forma Na2

Una muestra del producto (3 g, 7.2 mmoles) se mezcló con acetato de etilo (50 ml) y se calentó sobre un baño de vapor hasta que el sólido se disolvió. La solución turbia se filtró en caliente y después se dejó reposar a temperatura ambiente. El producto se cristalizó como un sólido blanco; la mezcla se enfrió después en un baño de hielo. El sólido se recogió por filtración y se enjuagó con acetato de etilo frío (10 ml), después se secó con aire para dar el producto como forma Na2.

Agua 1.64 % en peso por análisis de KF

15

EJEMPLO 11

Preparación de sal de potasio - Forma K1

Se agitó hidróxido de potasio (85%, 0.66 g, 10 mmoles) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente junto con topiramato (3.39 g, 10 mmoles). Todos los sólidos se disolvieron en unos pocos minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y agua (0.4 g) y se dejó reposar. La solución se enfrió después en un

baño de hielo, un sólido blanco se cristalizó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se secó con aire.

Agua (% en peso por KF): 1.7%.

5

EJEMPLO 12

Preparación de sal de potasio - Forma K1

Se disolvió hidróxido de potasio (85%, 0.1.32 g, 20 mmoles) en H₂O (2 ml) a temperatura ambiente. El topiramato (6.78 g, 20 mmoles) en acetato de etilo (75 ml) se añadió al KOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar una solución transparente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se redisolvió en acetato de etilo (150 ml) y se dejó reposar. La solución se enfrió después en un baño de hielo, un sólido blanco se cristalizó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó con aire.

Agua (% en peso por KF): 0. 24%.

Recristalización

Una muestra del producto (2 g, 5.3 mmoles) se suspendió en acetato de etilo (50 ml) y metanol (5 ml) y la mezcla se calentó en un baño de vapor hasta que el sólido se disolvió. El calentamiento se continuó para evaporar algo del metanol y la solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente. El producto se cristalizó como un sólido blanco, el cual

se recogió por filtración y se secó con aire.

Agua (% en peso, por KF): 0. 23%.

EJEMPLO 13

5 Preparación de sal de potasio - Forma K1

Se añadió ter-butóxido de potasio (1M en THF, 30 mmoles) a una solución del topiramato (10.2 g, 30 mmoles) en THF (75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar una solución transparente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y metanol (20 ml). La solución se calentó para evaporar algo del metanol (se observó que el punto de ebullición se elevó de 64 a 70°C). La solución se dejó reposar, una parte del producto se cristalizó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó con aire.

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

El filtrado se concentró y se dejó reposar a temperatura ambiente para dar un segundo cultivo.

EJEMPLO 14

20 Preparación de sal de potasio - Forma K1 y K2

Se añadió hidróxido de potasio (85%, 7.26 g, 110 mmoles) a temperatura ambiente a una solución de topiramato (39 g, 115 mmoles) en

THF (250 ml) y metanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta que todo el KOH se había disuelto para dar una solución transparente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo oleoso (51.2 g) se mezcló con acetato de etilo (300 ml) y metanol (15 ml) y después se calentó en un baño de vapor. El residuo se convirtió en un sólido blanco, después se disolvió completamente para dar una solución transparente. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, en ella se sembraron algunos cristales de sal de K y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó con aire, para dar forma K1, como un sólido.

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

El filtrado se calentó para remover la mayor parte del metanol (el punto de ebullición se elevó de 64°C a 75°C y el volumen total se redujo a 300 ml). La solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, un sólido blanco duro se precipitó y se rompió antes de la filtración. El sólido se enjuagó con acetato de etilo y se secó con aire, para dar K2 como un sólido. El sólido inicialmente se comportó como un material higroscópico (se hizo pegajoso) antes de secarse con aire; después del secado no hubo propiedades higroscópicas.

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

EJEMPLO 15**Preparación de sal de potasio - Forma K3**

Se disolvió hidróxido de potasio (85%, 13.2 g, 200 mmoles) en
5 agua (25 ml) y se añadió a temperatura ambiente a una solución de
topiramato (68.6 g, 202 mmoles) en THF (500 ml), después se agitó a
temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se evaporó bajo
presión reducida para dar a sólido espumoso (80.9 g). El análisis de XRD
confirmó que el sólido era amorfo.

10

EJEMPLO 16**Preparación de Sal de litio - Forma Li1**

Se añadió n-butil-litio (10 ml de solución 2M en ciclohexano, 20
15 mmoles) lentamente a una solución de topiramato (7.0 g, 20.6 mmoles) en
THF (50 ml) a aproximadamente 25-35°C. El solvente se evaporó bajo presión
reducida para dar un sólido amorfo, espumoso, amarillo claro. El análisis de
XRD confirmó que el sólido era amorfo.

EJEMPLO 17**Preparación de sal de magnesio - Forma Mg1**

Limaduras de magnesio (0.24 g 10 matm) en metanol (100 ml)
5 se calentaron en un baño de vapor hasta que el Mg se disolvió. Se añadió
topiramato (6.78 g, 20 mmoles) a la solución de metóxido de Mg y se calentó
en un baño de vapor durante aproximadamente 5 minutos, después se enfrió
a temperatura ambiente. Se evitó cualquier contacto con agua. El solvente se
evaporó bajo presión reducida y posteriormente el residuo se secó bajo vacío
10 a temperatura ambiente a un peso constante, para dar el producto como un
sólido amorfo espumoso blanco. El análisis de XRD confirmó que el sólido era
amorfo.

EJEMPLO 18**Preparación de sal de sodio - Forma Na1**

Se disolvió topiramato (50 g, 0.147 moles) en acetato de
isopropilo (600 ml) y se trató con NaOCH_3 al 30% en metanol (28.5 ml). La
solución amarillo claro se calentó a reflujo para destilar algo del solvente (un
azeotropo de metanol/acetato de isopropilo, 70.2/29.8, pe. 64°C) hasta que se
20 observó que la temperatura en el matraz alcanzó 85°C. La mezcla de reacción
se enfrió después a aproximadamente 20-25°C. La mezcla de reacción se
filtró a través de Celite (para remover cualquier residuo insoluble) y se

enjuagó con acetato de isopropilo (60 ml). La solución se calentó después a 50°C. A la solución se añadió agua (7.9 ml) durante 1 minuto. El producto se dejó cristalizar a aproximadamente 20-25°C durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de isopropilo (50 ml) y se secó en un

5 homo de vacío que contenía un tazón de agua a 30°C durante 24 horas.

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

EJEMPLO 19

Preparación de sal de sodio - Forma Na1

10

Se disolvió topiramato (50 g, 0.147 moles) en acetato de isopropilo (367 ml) (2.5 l/mol). Se añadió metóxido de sodio al 30% en metanol (27.2 ml, 1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se filtró a aproximadamente 22-25°C. El filtrado se

15 calentó después a 35°C. Después, se añadió agua (8 ml, 3 eq.) y la cristalización comenzó después del sembrado. La mezcla se enfrió a aproximadamente 22-25°C durante 30 minutos, posteriormente se enfrió con agua con hielo a aproximadamente 0-5°C. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de isopropilo (50 ml) (0.35 l/mol) y se secó a 35°C bajo vacío durante

20 18 horas.

EJEMPLO 20**Recristalización de sal de potasio - Forma K1**

- Sal de potasio sólida de topiramato (66 g; una mezcla de dos formas polimórficas K2 y K3) se suspendió en etanol (250 ml) y la mezcla se calentó hasta ebullición hasta que todo el sólido se disolvió. La solución caliente se filtró a través de Celite y la mezcla se diluyó a un volumen final de 360 ml con etanol adicional. En la solución transparente se sembraron, mientras estaba caliente, algunos cristales de forma K1 sólido y se dejó reposar a temperatura ambiente sin enfriamiento externo. Como la solución empezó a enfriarse, el producto sólido se cristalizó lentamente. El matraz de cristalización se mantuvo en un refrigerador durante la noche y la mezcla fría se filtró para aislar el producto sólido. El sólido cristalino se enjuagó con etanol frío, después con éter dietílico y después se secó con aire.
- El filtrado se concentró a aproximadamente 150 ml y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido resultante se recogió por filtración, se enjuagó con etanol frío y después se secó con aire. El patrón de XRD mostró forma K1.

EJEMPLO 21**Preparación de sal de potasio - Forma K1**

Se suspendió topiramato (163.8 g, 483 mmoles) en etanol (500 ml). A la mezcla se añadió después etóxido de potasio en etanol (24%, 168 g, 479 mmoles). Casi todo el topiramato se disolvió al terminar la adición (volumen total ~ 750 ml). La cristalización inicial dio por resultado un sólido en forma de pasta. La mezcla se calentó suavemente en un baño de vapor hasta que se hizo fluida. El calentamiento se continuó en una placa caliente con agitación hasta que se había disuelto todo el sólido. La solución caliente se filtró a través de Celite y se enjuagó con etanol caliente (50 ml). La solución se calentó nuevamente hasta ebullición para formar una solución transparente. En la solución se sembraron cristales de Forma K1 mientras estaba caliente, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El matraz se enfrió en un baño de hielo durante 2 horas y el sólido se recogió por filtración. El sólido se enjuagó con etanol frío (100 ml), después con éter dietílico, y después se secó con aire. Posteriormente, el sólido se secó en un horno de vacío a aproximadamente 40-50°C durante la noche. El patrón de XRD mostró forma K1.

20 Agua (% en peso por KF): 0.14%

El filtrado se concentró a aproximadamente 200 ml. La solución se dejó reposar a temperatura ambiente para dar a segundo cultivo de forma K1.

EJEMPL 22**Preparación sal de colina - Forma CH1**

Se disolvió topiramato (3.39 g, 10 mmoles) en acetato de etilo
5 (100 ml) y la solución transparente se trató con hidróxido de colina (solución al
45% en metanol; 2.7 g, 10 mmoles). La solución transparente resultante se
evaporó a sequedad y el residuo se mantuvo bajo vacío durante 2 días. El
sólido espumoso se disolvió en acetato de etilo (aproximadamente 80 ml) que
contenía aproximadamente 3 a 5 ml de metanol y la solución se dejó reposar
10 a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un sólido cristalino
blanco, el cual se recogió por filtración, y se secó con aire.

Pf: 121-123°C

Un segundo cultivo (1.3 g, 29%) se obtuvo de la solución madre.

Análisis elemental:

15 Calculado para $C_{17}H_{34}N_2O_6S$:

C, 46.14; H, 7.74; N, 6.33; S, 7.25

Encontrado:

C, 46.09; H, 7.72; N, 6.28; S, 7.41.

20

EJEMPLO 23**Preparación de sal de colina - Forma CH1**

Se disolvió topiramato (10.36 g, 30.5 mmoles) en acetato de etilo

(150 ml) y la solución transparente se trató con hidróxido de colina (solución al 45% en metanol; 8.2 g, 30.5 mmoles). La solución se calentó para evaporar algo del solvente mientras se mantuvo constante el volumen mediante la adición en porciones de acetato de etilo hasta que la temperatura de ebullición alcanzó 75°C. La solución transparente resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El sólido cristalino precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó con aire.

Pf 115-118°C

Análisis elemental:

10

calculado para $C_{17}H_{34}N_2O_9S \cdot 0.17 H_2O$:

C, 45.83; H, 7.77; N, 6.29; S, 7.20

agua, 0.69%.

Encontrado:

C, 45.87; H, 8.09; N, 6.25; S, 7.14

15

agua, % en peso por KF: 0.68%

EJEMPLO 24

Prueba de medición de ataque por electrochoque máximo (MES)

20

La actividad del anticonvulsivante se determinó usando la prueba de MES como se describe en Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR. Experimental selection, quantification, and evaluation of anticonvulsants. En Levy RH, et al., eds. *Antiepileptic Drugs*. 3a ed. New York:

Raven Press, 1989:85-102.

En este procedimiento, una corriente alterna de 60 Hz (ratones, 50 mA; ratas, 150 mA) se suministró durante 0.2 segundos a través de electrodos para la córnea por un aparato que era capaz de regular en forma precisa la intensidad y duración de la corriente. El lado cóncavo del electrodo (2 mm de diámetro para ratones; 4.0 mm de diámetro para ratas) se colocó sobre cada córnea. La corriente fácilmente produce, en todos los roedores, un solo episodio convulsivo que incluye, como un componente, extensión tónica de las extremidades traseras. Inmediatamente antes de colocar electrodos en la córnea, una gota de solución salina (un electrolito que promueve la dispersión de la corriente y que reduce las letalidades) se colocó sobre cada electrodo. Los roedores fueron restringidos manualmente durante este procedimiento y liberados inmediatamente después de la estimulación para permitir la observación de convulsiones durante todo su curso.

El compuesto de prueba o vehículo correspondiente se administró a roedores que estuvieron en ayunas durante la noche por vía de administración ora (alimentación forzada). (El compuesto de prueba o vehículo se puede administrar alternativamente a través de la vía de administración intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular). Subsecuentemente, la estimulación eléctrica se administró a los roedores en el tiempo correspondiente al tiempo sospechado de actividad pico del compuesto de prueba. La prueba se completó cuando se había observado el curso completo de la convulsión (típicamente menos de 1 minuto después de

la estimulación eléctrica), y los roedores después fueron inmediatamente sacrificados por inhalación de dióxido de carbono.

La anulación del componente del ataque del extensor tónico de extremidad posterior se tomó como el punto extremo para esta prueba. La ausencia de este componente indicó que el compuesto de prueba tiene la capacidad de evitar la diseminación de descarga del ataque a través de tejido neural. El valor de ED₅₀ del compuesto de prueba fue la dosis calculada requerida para bloquear al componente del extensor tónico de extremidad posterior del ataque inducido por MES en 50% de los roedores probados.

10

La forma K1 de la sal de potasio de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)) se probó en ratas de conformidad con el procedimiento anterior, mediante dosis oral. El valor de ED₅₀ calculado se determinó en dos mediciones separadas como 3.1 mg/kg y 8.1 mg/kg a 2 horas después de la dosis.

15

La forma K1 de la sal de potasio de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)) se probó en ratones de conformidad con el procedimiento anterior, mediante dosis oral e IP con resultados de ED₅₀ calculada como sigue:

20

Dosis oral	ED ₅₀ @ 2 hr = 40.6 mg/kg
Dosis IP	ED ₅₀ @ 2 hr = 26.8 mg/kg
Dosis IV	ED ₅₀ @ 2 hr = 41.51 mg/kg

La forma Na1 de la sal de sodio de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)) se probó en ratas de conformidad con el procedimiento

anterior, mediante dosis oral. El valor de ED₅₀ calculado se determinó como 4.8 mg/kg a 2 horas después de la dosis.

La forma Na1 de la sal de dosio de topiramato (el compuesto de la fórmula (Ia)) se probó en ratones de conformidad con el procedimiento anterior, mediante dosis oral e IP con resultados de ED₅₀ calculado como sigue:

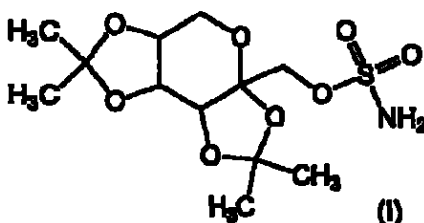
Dosis IP	ED ₅₀ @ 30 min = 45.44 mg/kg
Dosis IV	ED ₅₀ @ 5 min = 46.18 mg/kg

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

②

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

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



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

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

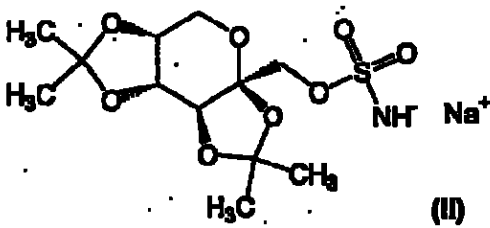
3.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque un catión de metal alcalino o magnesio desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato.

4.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque un catión de colina desplaza un átomo de hidrógeno del sulfamato.

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

6.- La sal de conformidad con la reivindicación 5, de la fórmula

(II)



5

7.- La sal de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de rayos X:

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

5

29.735	3.0021	12.9
30.065	2.9699	3.7
30.870	2.8943	12.2
31.355	2.8506	2.4
31.800	2.8117	7.3
32.805	2.7279	8.9
33.035	2.7094	7.0
33.640	2.6620	4.8
34.805	2.5755	18.2

8.- La sal de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de rayos X:

10

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

15

20

9.- La sal de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de rayos X:

5

10

15

Angulo (°2θ)	Espaciamiento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
4.450	19.8409	7.6
5.080	17.3817	89.5
8.025	11.0084	3.7
8.805	10.0348	4.1
9.980	8.8559	2.5
11.545	7.6587	42.6
11.980	7.3815	7.4
12.375	7.1468	11.1
13.625	6.4938	71.9
15.255	5.8034	53.3
17.605	5.0337	13.3
17.990	4.9268	15.6
18.460	4.8024	14.3
19.040	4.6574	100.0
19.840	4.4714	11.4
21.115	4.2042	29.5
21.240	4.1797	19.2
22.325	3.9790	12.2
22.835	3.8913	15.8
23.890	3.7217	9.8
25.040	3.5534	17.4
25.665	3.4682	35.7
27.305	3.2635	11.4
28.060	3.1774	7.4
28.860	3.0911	8.6
29.555	3.0200	7.3
30.495	2.9290	12.2
31.740	2.8169	15.0
32.450	2.7569	7.4
32.980	2.7138	10.1
33.980	2.6362	8.8

10.- La sal de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada
20 además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de rayos X:

Angulo (°2θ)	Espaciamiento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
5.080	17.3817	89.5
11.545	7.6587	42.6
12.375	7.1468	11.1

5

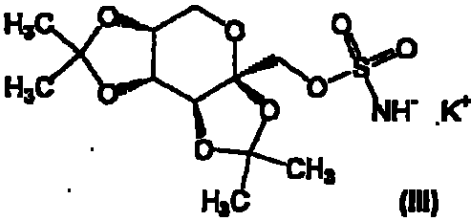
13.625	6.4938	71.9
15.255	5.8034	53.3
17.605	5.0337	13.3
17.990	4.9268	15.6
18.460	4.8024	14.3
19.040	4.6574	100.0
19.840	4.4714	11.4
21.115	4.2042	29.5
21.240	4.1797	19.2
22.325	3.9790	12.2
22.835	3.8913	15.8
25.040	3.5534	17.4
25.665	3.4682	35.7
27.305	3.2635	11.4
30.495	2.9290	12.2
31.740	2.8169	15.0
32.980	2.7138	10.1

10

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

15 (III)

12.- La sal de conformidad con la reivindicación 11, de la fórmula



20

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

5

10

15

20

Angulo (°2θ)	Espaciamiento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
7.895	11.1893	6.5
9.940	8.8914	17.6
10.460	8.4505	3.1
11.695	7.5608	4.1
12.270	7.2077	4.6
12.730	6.9483	2.2
13.115	6.7452	2.7
13.560	6.5248	12.4
14.120	6.2673	1.1
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
15.835	5.5921	2.2
16.135	5.4888	1.5
17.225	5.1439	3.9
17.645	5.0224	7.2
17.915	4.9473	17.3
18.420	4.8128	2.8
18.660	4.7514	3.9
19.060	4.6526	2.0
19.355	4.5823	4.5
19.960	4.4448	9.5
20.890	4.2490	50.6
21.510	4.1279	3.0
21.995	4.0379	4.0
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.6
25.755	3.4563	5.0
26.525	3.3577	6.5
27.265	3.2682	2.3
27.975	3.1869	5.2
28.605	3.1181	4.2
29.535	3.0220	3.9
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4
30.760	2.9044	4.7
31.265	2.8586	3.4
31.710	2.8195	4.4
32.630	2.7421	2.0
32.895	2.7206	2.9

33.810	2.6490	4.3
34.165	2.6223	7.2

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

Angulo ($^{\circ}2\theta$)	Espaciamento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
9.940	8.8914	17.6
13.560	6.5248	12.4
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
17.915	4.9473	17.3
20.890	4.2490	50.6
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.6
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4

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

Angulo ($^{\circ}2\theta$)	Espaciamento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
4.430	19.9304	100.0
4.940	17.8739	8.1
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
7.835	11.2749	4.4
9.430	9.3711	16.4
9.915	8.9138	5.1
11.345	7.7932	23.5
12.205	7.2460	6.7

5	12.715	6.9565	18.1
	13.475	6.5658	24.4
	13.805	6.4095	21.8
	14.090	6.2805	15.5
	14.875	5.9508	17.9
	15.220	5.8167	12.4
	15.505	5.7104	18.5
	15.770	5.6150	23.8
	16.495	5.3698	22.2
	16.920	5.2359	15.6
10	17.355	5.1056	29.9
	17.920	4.9459	22.9
	18.495	4.7934	19.3
	19.150	4.6309	18.7
	19.795	4.4815	34.9
	20.200	4.3925	50.1
	20.780	4.2712	19.3
	21.485	4.1326	13.2
	21.975	4.0416	9.9
	22.320	3.9799	19.1
15	22.705	3.9132	18.7
	23.455	3.7898	11.1
	24.040	3.6989	22.0
	24.720	3.5986	12.5
	25.070	3.5492	13.7
	25.555	3.4829	16.2
	25.995	3.4249	18.9
	26.570	3.3521	10.8
	27.240	3.2712	21.1
	27.865	3.1992	19.1
20	28.330	3.1477	14.7
	28.860	3.0911	12.0
	29.285	3.0472	14.7
	30.880	2.8934	15.1
	31.865	2.7976	14.4
	32.955	2.7158	9.6
	34.235	2.6171	9.6

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

5

10

15

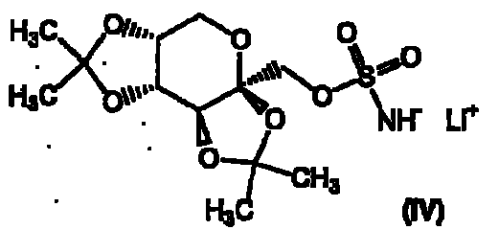
20

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
4.430	19.9304	100.0
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
9.430	9.3711	16.4
11.345	7.7932	23.5
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4
15.505	5.7104	18.5
15.770	5.6150	23.8
16.495	5.3698	22.2
16.920	5.2359	15.6
17.355	5.1056	29.9
17.920	4.9459	22.9
18.495	4.7934	19.3
19.150	4.6309	18.7
19.795	4.4815	34.9
20.200	4.3925	50.1
20.780	4.2712	19.3
21.485	4.1326	13.2
21.975	4.0416	9.9
22.320	3.9799	19.1
22.705	3.9132	18.7
23.455	3.7898	11.1
24.040	3.6989	22.0
24.720	3.5986	12.5
25.070	3.5492	13.7
25.555	3.4829	16.2
25.995	3.4249	18.9
26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4

32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

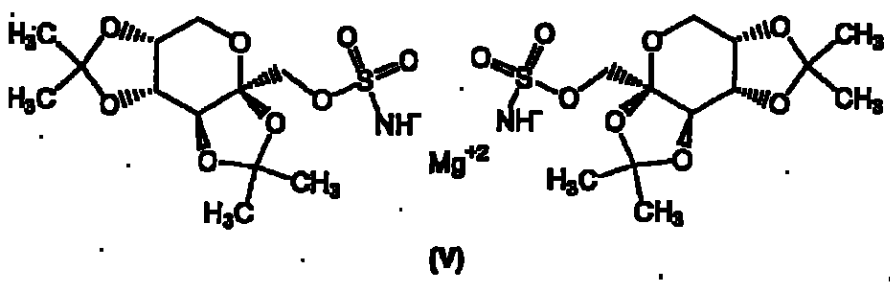
17.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal de litio de topiramato.

18.- La sal de conformidad con la reivindicación 17, de la fórmula (IV)

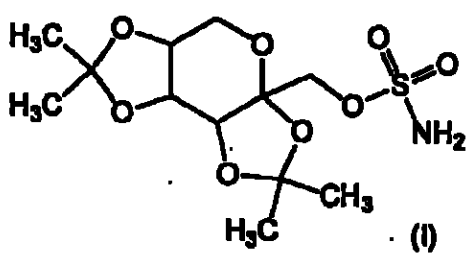


19.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal de magnesio de topiramato.

20.- La sal de conformidad con la reivindicación 19, de la fórmula (V)



21.- Una sal de un compuesto de la fórmula (I)

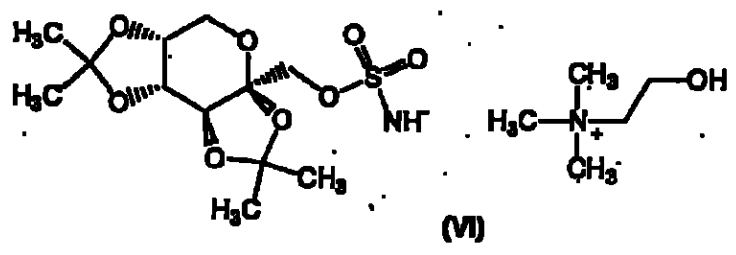


5

en donde la sal del compuesto de la fórmula (I) se forma en el grupo sulfamato y es una sal de colina.

22.- La sal de conformidad con la reivindicación 21, de la fórmula

(VI)



10

23.- La sal de conformidad con la reivindicación 22,

15 caracterizada además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de rayos X:

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
3.033	29.1304	1.41
3.495	25.2817	0.87
4.600	19.2102	0.83
5.120	17.2604	2.36
6.518	13.5604	0.46
9.260	9.5511	2.02
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
14.019	6.3175	2.29
15.372	5.7643	18.62

20

88

5

16.098	5.058	5.18
17.061	5.1973	4.38
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00
22.904	3.8829	3.19
24.733	3.5997	1.67
25.723	3.4634	6.70
26.318	3.3864	2.02
27.919	3.1957	0.99
28.959	3.0833	1.07
31.054	2.8800	2.44
32.412	2.7623	0.95

24.- La sal de conformidad con la reivindicación 22,
caracterizada además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de
rayos X:

15

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
15.372	5.7643	18.62
16.098	5.058	5.18
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00
25.723	3.4634	6.70

25.- La sal de conformidad con la reivindicación 22,
caracterizada además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de
rayos X:

20

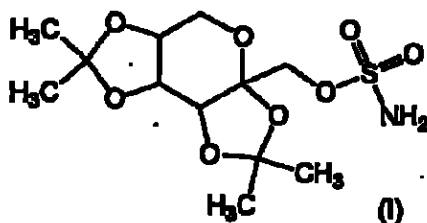
Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
10.241	8.6376	91.44
15.372	5.7643	18.62
20.531	4.3260	100.00

26.- Una composición farmacéutica que comprende una sal de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27.- Una sal farmacéuticamente aceptable preparada al combinar una sal de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente
5 aceptable.

28.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende combinar una sal de la reivindicación 1 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29.- Un procedimiento para preparar una sal de metal alcalino de
10 un compuesto de la fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I)



15

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

20 30.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque el hidruro de metal alcalino es hidruro de sodio, el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio, el alcóxido inferior de metal alcalino es alcóxido inferior de sodio o la amida de metal alcalino es

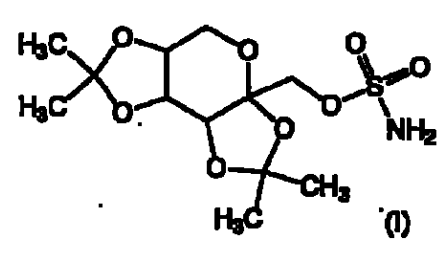
amida de sodio.

31.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque el hidruro de metal alcalino es hidruro de potasio, el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de potasio, el alcóxido inferior de metal alcalino es alcóxido inferior de potasio o la amida de metal alcalino es amida de potasio.

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



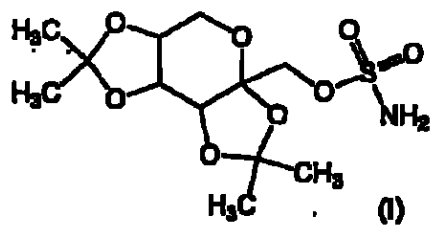
10



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

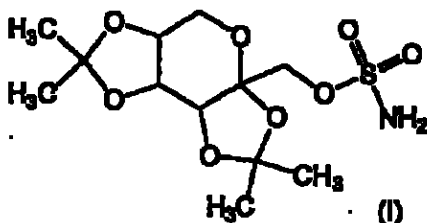


33.- Un procedimiento para preparar una sal de magnesio de un compuesto de la fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I)



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

- 34.- Un procedimiento para preparar una sal de colina de un compuesto de la fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto
- 5 de la fórmula (I)



- 10 con un hidróxido de colina, en un solvente orgánico; y precipitar el producto.

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

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

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

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

- 20 39.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula (I) es topiramato.

40.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula (I) es topiramato.

PCT REQUEST

ORT-1639

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.12.2003 08:58:46 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
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	ORT-1639
I	Title of Invention	NOVEL ANTICONVULSANT DERIVATIVES SALTS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.
II-5	Address:	US 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.	732-524-3742
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	mappolli@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	ABDEL-MAGID, Ahmed
III-1-5	Address:	1383 Jasper Drive Ambler, PA 19002 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	MARYANOFF, Cynthia
III-2-5	Address:	4029 Devonshire Drive Forest Grove, PA 18922 United States of America

PCT REQUEST

ORT-1639

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.12.2003 08:58:46 AM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.,
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-3742
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	mappolli@corus.jnj.com
IV-1-5	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	APPOLLINA, Mary A.,
IV-2-2	Address:	One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	732-524-3742
IV-2-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-2-5	e-mail	mappolli@corus.jnj.com
IV-2-6	Agent's registration No.	34,087
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ 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

PCT REQUEST

ORT-1639

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.12.2003 08:58:48 AM

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 EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW	
V-3	National Patent (States which have become party to the PCT after the issuance of this version of EASY)	and any other state which is a contracting state of the PCT.	
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	03 January 2003 (03.01.2003)	
VI-1-2	Number	10/336,435	
VI-1-3	Country	DB	
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 disclosure or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

ORT-1638

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.12.2003 08:56:48 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	52	-
IX-3	Claims	13	-
IX-4	Abstract	0	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	69	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	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	<i>Mary A. Appollina</i>	
X-1-1	Name	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.	
X-1-2	Name of signatory	Mary A. Appollina	
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	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

ORT-1639

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.12.2003 08:56:46 AM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)		
0-9	Applicant's or agent's file reference	ORT-1639		
2	Applicant	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	240	
12-2-1	Search fee S	⇒	1,119	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International fee Basic fee (first 30 sheets) b1	476		
12-4	Remaining sheets	39		
12-5	Additional amount (X)	12		
12-6	Total additional amount b2	468		
12-7	b1 + b2 = B	944		
12-8	Designation fees Number of designations contained in international application	98		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee (X)	104		
12-11	Total designation fees D	520		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-148		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	1,316	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document (X)	20		
12-16	Total priority document fee P	⇒	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	⇒	2,695	
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

ORT-1639

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.12.2003 08:58:48 AM

12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	10/0750-ORT-1639-PCT-CIP-MAA
12-22	Date	30 December 2003 (30.12.2003)
12-23	Name and signature	Mary A. Appollina as Assistant Secretary for Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. <i>Mary A. Appollina</i>

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
		Yellow! Additional national designation added: Obtain updated maintenance tables rather than using this field.
13-2-7	Validation messages Contents	Yellow The abstract is missing.
		Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 July 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/063210 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07H 11/00, 9D4, A61K 31/35

(21) International Application Number: PCT/US2003/041732

(22) International Filing Date: 30 December 2003 (30.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 10/336,435 3 January 2003 (03.01.2003) US

(71) Applicant: OETHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; US Route 202, Raritan, NJ 08869 (US).

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

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

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HK, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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:
— with international search report

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

WO 2004/063210 A1

(54) Title: NOVEL ANTICONVULSANT DERIVATIVE SALT'S

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/US 03/41732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H11/00 C07H9/04 A61K31/35

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/006467 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 23 January 2003 (2003-01-23) the whole document	1-40
P,X	WO 03/070738 A (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC ;ALMARSSON OERN (US); REMENAR JULIUS) 28 August 2003 (2003-08-28) the whole document	1-40
X	WO 00/50020 A (MCELROY SUSAN L ;UNIV CINCINNATI (US)) 31 August 2000 (2000-08-31) cited in the application page 8, line 8 - line 16; claims 1-4	1-40

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

23 Apr11 2004

Date of mailing of the international search report

04/05/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 6518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 81 681 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bard111, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/41732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03006467 A	23-01-2003	WO 03006467 A1	23-01-2003
		US 2003069190 A1	10-04-2003
		US 2003176362 A1	18-09-2003
WO 03070738 A	28-08-2003	US 6559293 B1	06-05-2003
		WO 03070738 A2	28-08-2003
		US 2003166581 A1	04-09-2003
		US 2004053853 A1	18-03-2004
WO 0050020 A	31-08-2000	AU 3599400 A	14-09-2000
		BR 0008477 A	22-01-2002
		CA 2364949 A1	31-08-2000
		CN 1360500 T	24-07-2002
		CZ 20013061 A3	12-06-2002
		EP 1158973 A2	05-12-2001
		HU 0200469 A2	29-05-2002
		JP 2002537326 A	05-11-2002
		NO 20014104 A	16-10-2001
		NZ 513643 A	28-09-2001
		WO 0050020 A2	31-08-2000
		US 2001023254 A1	20-09-2001
		ZA 200106675 A	17-05-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/US 03/41732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H11/00 C07H9/04 A61K31/35

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/006467 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 23 January 2003 (2003-01-23) the whole document	1-40
P, X	WO 03/070738 A (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC ;ALMARSSON OERN (US); REMENAR JULIUS) 28 August 2003 (2003-08-28) the whole document	1-40
X	WO 00/50020 A (MCELROY SUSAN L ;UNIV CINCINNATI (US)) 31 August 2000 (2000-08-31) cited in the application page 8, line 8 - line 16; claims 1-4	1-40

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

23 Apr11 2004

Date of mailing of the international search report

04/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bard111, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Info
 of Application No
 PCT/US 03/41732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03006467 A	23-01-2003	WO 03006467 A1	23-01-2003
		US 2003069190 A1	10-04-2003
		US 2003176362 A1	18-09-2003
WO 03070738 A	28-08-2003	US 6559293 B1	06-05-2003
		WO 03070738 A2	28-08-2003
		US 2003166581 A1	04-09-2003
		US 2004053853 A1	18-03-2004
WO 0050020 A	31-08-2000	AU 3599400 A	14-09-2000
		BR 0008477 A	22-01-2002
		CA 2364949 A1	31-08-2000
		CN 1360500 T	24-07-2002
		CZ 20013061 A3	12-06-2002
		EP 1158973 A2	05-12-2001
		HU 0200469 A2	29-05-2002
		JP 2002537326 A	05-11-2002
		NO 20014104 A	16-10-2001
		NZ 513643 A	28-09-2001
		WO 0050020 A2	31-08-2000
		US 2001023254 A1	20-09-2001
		ZA 200106675 A	17-05-2002

Folio 104 y 105
tarjetas
④



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	() ✓
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	() ✓
Descripcion de la invencion	()	() ✓
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	() ✓
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	() ✓
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable



Fecha

105

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC

REFERENCIA	Radicación No.	05 68960
	Solicitud internacional	US2003/041732
	Fecha inicio fase nacional	03/08/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8715

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

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 Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 23 SET. 2005
adpa1