

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

50

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-91224

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TOPIRAMATO
ANTICONVULSIVOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07H 9/04

71. SOLICITANTE

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

DOMICILIO

RARITAN, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

SEPT. 9-2005

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-10-05

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
Dirección: U.S. Route 202, 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
AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

Folio 3

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/006263 Fecha 02 de marzo de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/078769 A1 Fecha 16 de septiembre de 2004

6 **TÍTULO (54)** PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TOPIRAMATO ANTICONVULSIVOS.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07H 9/04 ; A61K 31/436

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

4 de marzo de 2003

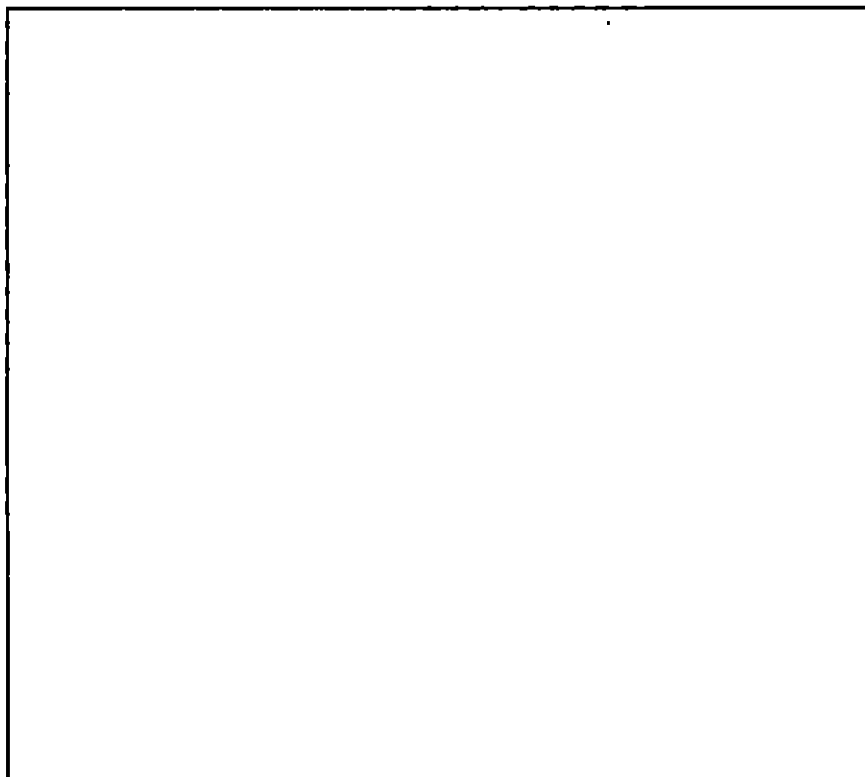
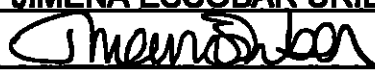
(31) Número de Solicitud

60/451.863

9 **Comprobante de pago No.** 05 - 51.525

Fecha 11 de julio de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 19164
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

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

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

2856/PCT

1856

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05091224 00000000 Folios: 68
Fecha (AMD): 2005-09-09 15:37:17
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 51,525
FECHA : JULIO 11 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35410866	11/07/2005	14,554,000.00

***** 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.) **BERKNER, Joachim, Ernst**
(1061 Moores Walk Lane, Suwanee, New Hampshire 30024, Estados Unidos de América);
2.) **DUNCAN, Scott**
(10 Stonecrest Circle, Madison, Wisconsin 53717, Estados Unidos de América);
- 3.) **MILLS, John**
(643 Sourwood Drive, Hatfield, Pennsylvania 19440, 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
**"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
DERIVADOS DE TOPIRAMATO
ANTICONVULSIVOS" .**

Clase: C07H 9/04

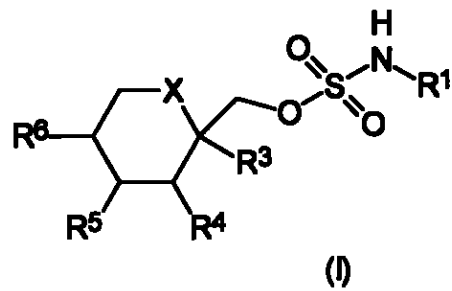

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Extrait de P. Fabus

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a un procedimiento de un paso para la preparación de derivados de sulfamato de fructopiranososa de la fórmula

5 general (I),



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

4A*3A/gcg*dvb*aom*kra*ecj*mmf*

P05/1312F

**PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
TOPIRAMATO ANTICONVULSIVOS**

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

5

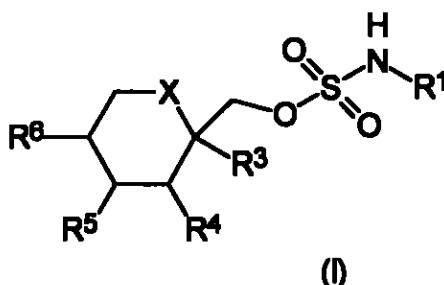
Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de E.U.A. 60/451,863, presentada el 4 de marzo, 2003, la cual se incorpora en su totalidad a la presente como referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento de un paso para la preparación de compuestos de la fórmula (I)

15

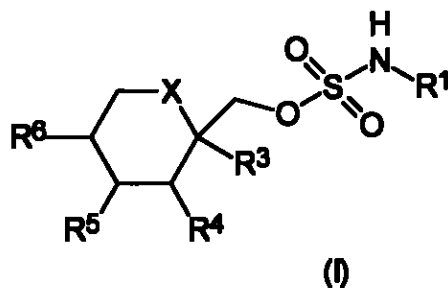


en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen más adelante. Los
20 compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de epilepsia.

8
7**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los compuestos de fórmula (I)

5

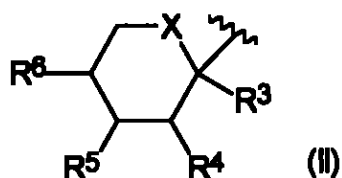


en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de
10 C₁₋₄ y en donde X, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen más adelante, son
compuestos conocidos de los que se ha descubierto que presentan actividad
anticonvulsiva y por lo tanto, son útiles en el tratamiento de condiciones tales
como epilepsia. Estos compuestos se describen en la solicitud de patente de
E.U.A No. 4,582,916 y patente de E.U.A No. 4,513,006, las cuales también
15 describen procedimientos para la preparación de dichos compuestos; y que se
incorporan a la presente como referencia.

Un procedimiento descrito en las patentes antes referidas es un
procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) que
comprende hacer reaccionar un alcohol de la fórmula RCH₂OH con un
20 clorosulfamato de la fórmula ClSO₂NH₂ o ClSO₂NHR¹ en presencia de una
base tal como t-butóxido de potasio o hidruro de sodio a una temperatura de
aproximadamente -20°C a 25°C y en un solvente tal como tolueno,

9
4

tetrahidrofurano o dimetilformamida, en donde R es una porción de la fórmula (II)



5

Este procedimiento tiene dos desventajas principales. Una desventaja es que el procedimiento requiere una combinación de NaH y DMF que tiene una exoterma incontrolable y por lo tanto es potencialmente explosiva. Véase J. Buckley et al., Chemical & Engineering News, Julio 12, 1982, página 5; y G. DeWail, Chemical & Engineering News, Sept. 13, 1982. Otra desventaja es que el procedimiento también utiliza isocianato de clorosulfonilo (CSI) altamente tóxico y corrosivo para preparar el cloruro de sulfamilo (CISO₂NH₂) no disponible comercialmente. El CSI no es solamente difícil de trabajar debido a su toxicidad y corrosividad, sino que además solamente está disponible de proveedores limitados.

Otro procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) descrito en la patente de E.U.A antes mencionada No. 4,513,006 comprende hacer reaccionar un alcohol de la fórmula RCH₂OH con cloruro de sulfurilo de la fórmula SO₂Cl₂ en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a una temperatura de aproximadamente -40°C a 25°C en un solvente de dietiléter o cloruro de metileno para producir un clorosulfato de la fórmula RCH₂OSO₂Cl₂. El clorosulfato de la formula RCH₂OSO₂Cl₂ se puede hacer

20

reaccionar posteriormente con una amina de la fórmula R^1NH_2 a una temperatura de aproximadamente $-40^\circ C$ a $25^\circ C$ en un solvente de cloruro de metileno o acetonitrilo para producir el compuesto de fórmula (I). Este procedimiento que utiliza solventes de dietiléter, cloruro de metileno y
5 acetonitrilo produce rendimientos relativamente bajos del producto final deseado de fórmula (I),

Un tercer procedimiento descrito en las dos patentes antes mencionadas comprende hacer reaccionar el clorosulfato de fórmula $RCH_2OSO_2Cl_2$ formado según lo antes descrito con una azida metálica tal
10 como azida de sodio en un solvente tal como cloruro de metileno o acetonitrilo para producir un azidosulfato de la fórmula $RCH_2OSO_2N_3$. El azidosulfato es posteriormente reducido al compuesto de fórmula I en donde R^1 es hidrógeno, mediante hidrogenación catalítica.

La desventaja con este procedimiento es que pueden ocurrir
15 explosiones al momento de manejar los compuesto azida. Además, el procedimiento contiene una transformación química adicional que involucra la reducción de la azida a la porción NH_2 .

Maryanoff et al. en US 5,387,700 describen un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) el cual comprende hacer
20 reaccionar un alcohol de la fórmula RCH_2OH con cloruro de sulfurilo en presencia de una base, en un solvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, t-butilmetiléter y tetrahidrofurano, para formar un intermediario de clorosulfato de la fórmula $RCH_2OSO_2Cl_2$. El clorosulfato de la fórmula

11
10

$\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$ se hace reaccionar con una amina de la fórmula R_1NH_2 , en un solvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, t-butilmetiléter y alcohol inferior (por ejemplo metanol o etanol) para formar el compuesto de fórmula (I).

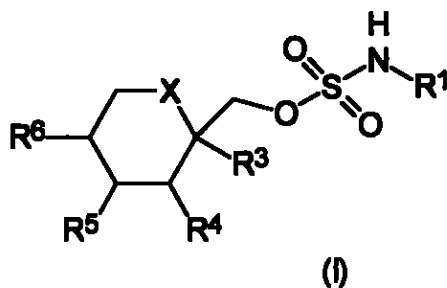
5 Una desventaja de este procedimiento es que el compuesto de fórmula (I) se prepara en un procedimiento por lotes en donde se realiza la primera reacción, se remueve el solvente, se aísla el producto, el producto aislado se vuelve a disolver en un segundo solvente y posteriormente se hace reaccionar para formar el producto final. Esto da como resultado un
10 procedimiento que requiere aislamiento de un intermediario de ROSO_2Cl semiestable, térmicamente lábil. Además, este procedimiento requiere el manejo de múltiples solventes y múltiples procedimientos para recuperación de solvente para reciclado o desecho dando como resultado un procedimiento el cual es costoso y laborioso.

15 Es un objetivo de la presente invención proveer un procedimiento de un paso para la preparación de los compuestos de fórmula (I), un procedimiento el cual utilice materiales fácilmente disponibles, que se pueda realizar sin aislamiento de intermediarios y/o que produzca rendimientos relativamente altos, permitiendo así la producción comercial de los
20 compuestos de fórmula (I) .

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento de un paso para la preparación de los compuestos de fórmula (I)

5



10

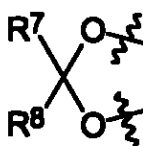
en donde

X se selecciona de CH_2 u O ;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

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

20

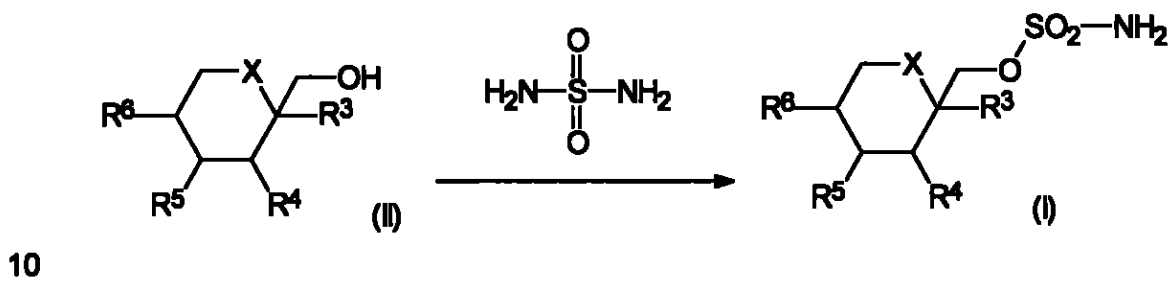


13
12

en donde

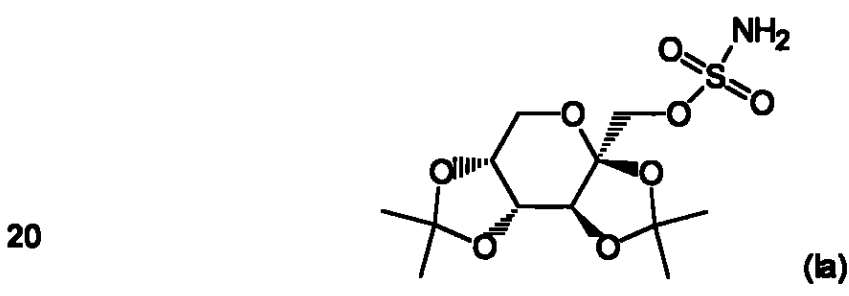
R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo ciclopentilo o ciclohexilo;

5 que comprende

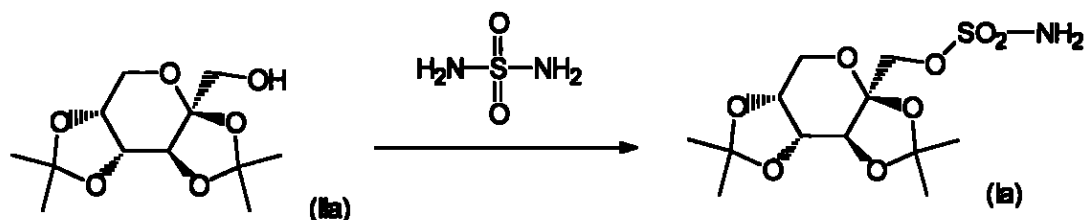


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con diamida de sulfurilo (también conocida como sulfamida) a una temperatura elevada, en presencia de 0 a aproximadamente 10% de agua para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

15 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia),



también conocido como topiramato, que comprende



5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) (también conocido como fructosa diacetona o DAF) con diamida de sulfurilo (también conocida como sulfamida), a una temperatura elevada, en presencia de 0 a aproximadamente 10% de agua, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

10 La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos aquí descritos.

La invención se ilustra con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos antes descritos.

15 Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada al mezclar un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos antes descritos.

20 Una ilustración de la invención es un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto preparado de acuerdo con los procedimientos antes descritos.

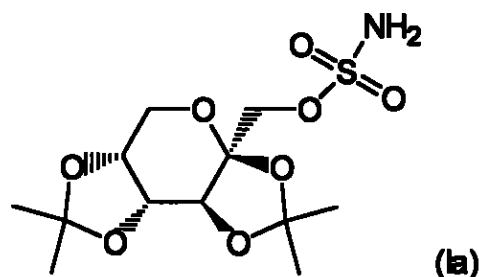
Otro ejemplo de la invención es el uso de un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos aquí descritos para la preparación de un medicamento para tratar epilepsia.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

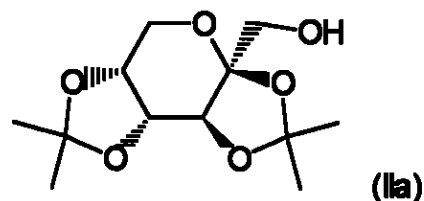
En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es topiramato, un compuesto de la fórmula (Ia)

10



Como se utilizan en la presente, los términos "fructosa diacetona" y "DAF" significarán diacetona-β-D-fructosa, un compuesto de fórmula (IIa)

15



20

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo", ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluirá cadenas de carbono rectas y ramificadas. Por ejemplo, los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, y

similares. A menos que se indique lo contrario, el término "inferior" cuando se utilice con alquilo, significará composiciones de cadena de carbono de uno a cuatro átomos de carbono.

5 Como se utiliza en la presente, la anotación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

Como se utiliza en la presente, el término "temperatura elevada" significará una temperatura superior aproximadamente a 90°C, de preferencia una temperatura superior o igual a la temperatura de reflujo del solvente de la mezcla de reacción, preferiblemente una temperatura en la escala de 10 aproximadamente 90°C a aproximadamente 170°C, incluso de preferencia a una temperatura en la escala de aproximadamente 110°C a aproximadamente 160°C, preferiblemente a una temperatura en la escala de aproximadamente 120°C a aproximadamente 140°C.

15 Como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "en presencia de 0 a aproximadamente 10% de agua" significará que la cantidad molar total de agua con relación a la cantidad molar de DAF está en la escala de 0 a aproximadamente 10%.

20 Como se utiliza en la presente, el término "solvente orgánico aprótico" significará cualquier solvente orgánico que no produzca un protón bajo las condiciones de reacción. Los ejemplos adecuados incluyen, pero se limitan a xileno (por ejemplo o-xileno, p-xileno, m-xileno o una mezcla de los mismos), etil benceno, mesitileno, tetrahidronaftaleno, piridina, 1-metil-2-

pirrolidinona, tolueno, 4-metil-2-pentanona, benzonitrilo, dimetilformamida, sulfolano, difeniléter, y similares.

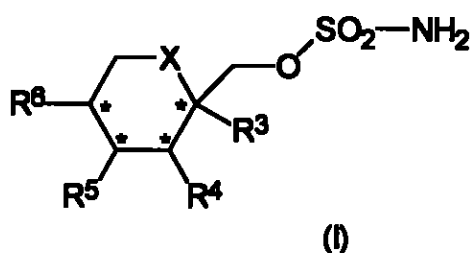
El término "sujeto" como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, de preferencia un humano, quien es y
5 ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza en la presente, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que intenta obtener un investigador, veterinario,
10 doctor u otro médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que es tratado.

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

Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros estereogénicos como se denota por los asteriscos a continuación.

20



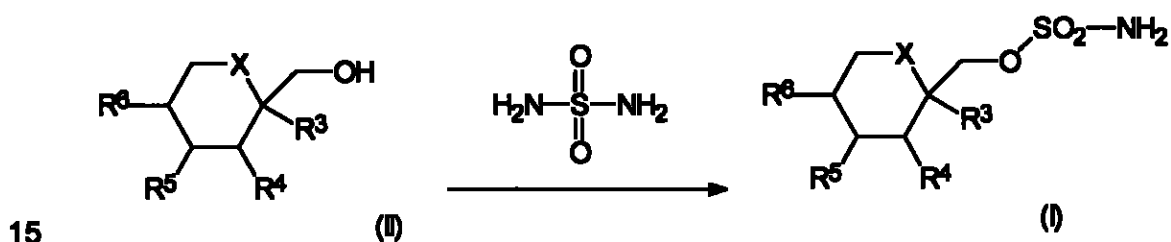
18
17

Un experto en la técnica reconocerá además que los procedimientos de la presente invención se pueden utilizar para preparar mezclas racémicas de un compuesto de la fórmula (I) o cualquiera de los estereoisómeros de un compuesto de fórmula (I), mediante selección y sustitución de mezclas racémicas adecuadas o estereoisómeros de los reactivos.

La presente invención se refiere a un procedimiento de un paso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según lo indicado en el esquema 1.

10

ESQUEMA 1



Por consiguiente, un compuesto de fórmula (II) sustituido de manera conveniente, un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos, se hace reaccionar con diamida de sulfurilo (también conocida como sulfamida),

20

en donde la diamida de sulfurilo de preferencia está presente en una cantidad superior o igual a aproximadamente 0.9 equivalentes; preferiblemente en una cantidad en la escala de aproximadamente 1.5 a

aproximadamente 3 equivalentes; de preferencia incluso en una cantidad igual a aproximadamente 2 equivalentes;

preferiblemente en presencia de una base orgánica no acuosa tal como una amina terciaria orgánica tal como piridina, 4-picolina, isoquinolina, dimetilbutilamina, 4-dimetilaminopiridina, 4-t-butilpiridina, imidazol, tributilamina, dimetilbencilamina, y similares; o una base inorgánica no acuosa tal como K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, y similares, de preferencia, en presencia de una amina terciaria orgánica no acuosa; preferiblemente, en presencia de piridina;

10 en donde la base orgánica o inorgánica no acuosa de preferencia está presente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente; de preferencia, en una cantidad en la escala de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 equivalentes; preferiblemente en una cantidad igual a aproximadamente 4 equivalentes;

15 en presencia de 0% a aproximadamente 10% de agua, preferiblemente de 0% a aproximadamente 5% de agua, de preferencia de 0% a aproximadamente 3% de agua;

preferiblemente en un solvente orgánico aprótico tal como xileno (por ejemplo o-xileno, p-xileno, m-xileno o una mezcla de los mismos), etil benceno, mesitileno, tetrahidronaftaleno, piridina, 1-metil-2-pirrolidinona, tolueno, 4-metil-2-pentanona, benzonitrilo, dimetilformamida, sulfolano, difeniléter, y similares; o una mezcla de solventes orgánicos apróticos tales como difeniléter:bifenilo, xileno:tolueno, xilenos mezclados grado técnico, y

similares; preferiblemente en o-xileno, p-xileno, m-xileno, una mezcla de los mismos o xilenos mezclados grado técnico;

alternativamente, el solvente puede ser seleccionado de una base orgánica no acuosa tal como una amina terciaria orgánica, por ejemplo, 5 piridina, 4-picolina, isoquinolina, dimetilbutilamina, 4-dimetilaminopiridina, 4-t-butilpiridina, imidazol, tributilamina, dimetilbencilamina, y similares; preferiblemente, una amina terciaria orgánica no acuosa; de preferencia, piridina;

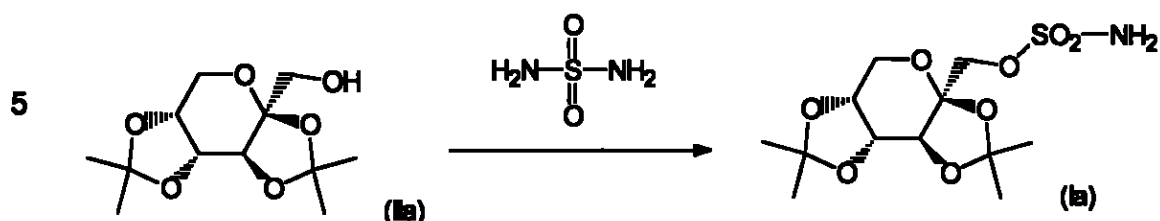
incluso de manera alternativa, cuando el compuesto de fórmula 10 (II) se hace reaccionar en presencia de una base orgánica no acuosa, la base orgánica no acuosa puede actuar como el solvente;

a una temperatura elevada, de preferencia a una temperatura en la escala de aproximadamente 90°C a aproximadamente 170°C; preferiblemente, a una temperatura en la escala de aproximadamente 110°C a 15 aproximadamente 160°C; preferiblemente incluso a una temperatura en la escala de aproximadamente 120°C a aproximadamente 140°C;

para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con diamida de sulfurilo, de acuerdo con el procedimiento señalado 20 anteriormente en el esquema 1, en ausencia de cualquier otro alcohol (es decir, un alcohol diferente al compuesto de fórmula (II)).

El compuesto de fórmula (Ia) se puede preparar de acuerdo con el procedimiento señalado en el esquema 2.

ESQUEMA 2

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto conocido también llamado fructosa diacetona (DAF), se hace reaccionar con
10 diamida de sulfurilo (también conocida como sulfamida),

en donde la diamida de sulfurilo de preferencia está presente en una cantidad superior o igual a aproximadamente 0.9 equivalentes, de preferencia en una cantidad en la escala de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3 equivalentes; preferiblemente incluso en una cantidad
15 igual a aproximadamente 2 equivalentes;

de preferencia en presencia de una base orgánica no acuosa tal como una amina terciaria orgánica tal como una amina terciaria orgánica tal como piridina, 4-picolina, isoquinolina, dimetilbutilamina, 4-dimetilaminopiridina, 4-t-butilpiridina, imidazol, tributilamina, 20 dimetilbencilamina, y similares; o una base inorgánica no acuosa tal como K_2CO_3 , KHCO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , y similares; preferiblemente, en presencia de una amina terciaria orgánica no acuosa; preferiblemente en presencia de piridina;

22
21

en donde la base orgánica o inorgánica no acuosa de preferencia está presente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente; preferiblemente en una cantidad en la escala de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 equivalentes; de preferencia incluso en una cantidad igual a aproximadamente 4 equivalentes;

en presencia de 0% a aproximadamente 10% de agua, preferiblemente de 0% a aproximadamente 5% de agua, de preferencia de 0% a aproximadamente 3% de agua;

preferiblemente, en un solvente orgánico aprótico tal como xileno (por ejemplo o-xileno, p-xileno, m-xileno o una mezcla de los mismos), etilbenceno, mesitileno, tetrahidronaftaleno, piridina, 1-metil-2-pirrolidinona, tolueno, 4-metil-2-pentanona, benzonitrilo, dimetilformamida, sulfolano, difeniléter, y similares; o una mezcla de solventes orgánicos apróticos tales como difeniléter:bifenilo, xileno:tolueno, xilenos mezclados grado técnico, y similares; preferiblemente en o-xileno, p-xileno, m-xileno, una mezcla de los mismos o xilenos mezclados grado técnico;

de manera alternativa, el solvente puede ser seleccionado de una base orgánica no acuosa tal como una amina terciaria orgánica, por ejemplo, piridina, 4-picolina, isoquinolina, dimetilbutilamina, 4-dimetilaminopiridina, 4-t-butilpiridina, imidazol, tributilamina, dimetilbencilamina, y similares; de preferencia, una amina terciaria orgánica no acuosa; preferiblemente, piridina;

incluso de manera alternativa, cuando el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en presencia de una base orgánica no acuosa, la base orgánica no acuosa puede actuar como el solvente;

5 a una temperatura elevada, de preferencia a una temperatura en la escala de aproximadamente 90°C a aproximadamente 170°C; preferiblemente, a una temperatura en la escala de aproximadamente 110°C a aproximadamente 160°C; incluso preferiblemente a una temperatura en la escala de aproximadamente 120°C a aproximadamente 140°C;

para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

10 De preferencia, el compuesto de fórmula (IIa) se hace reaccionar con diamida de sulfurilo, de acuerdo con el procedimiento señalado anteriormente en el esquema 2, en ausencia de cualquier otro alcohol (es decir, un alcohol diferente al compuesto de fórmula (IIa)).

Cuando los compuestos de la presente invención tienen al
15 menos un centro quiral (o estereogénico), por ende pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales (o estereogénicos), pueden existir además como diastereómeros. Se entenderá que dichos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas
20 para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos

comunes, y dichos solvatos también pretenden estar abarcados dentro del alcance de esta invención.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan origen a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados a través de técnicas convencionales tales como cromatografía de preparación. Los compuestos pueden ser preparados en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden ser preparados ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden ser reducidos a sus enantiómeros de componente a través de técnicas estándares, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden ser reducidos mediante formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden ser reducidos utilizando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o conveniente proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede obtener por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquéllos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene

& P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos describen la invención con más detalle y
5 pretenden ilustrar la invención, mas no limitarla. °

EJEMPLO A1

Corridas experimentales #101-116

10 Un reactor se cargó con DAF, sulfamida, base, y solvente, según lo descrito en el cuadro 1. Durante agitación, la mezcla de reacción se calentó y se mantuvo a la temperatura deseada y durante la cantidad de tiempo seleccionada (como se indica en el cuadro 2).

Para las corridas experimentales 101, 102, 103, la mezcla se
15 destiló a 41°C, bajo vacío, durante 30, 35 y 20 minutos, respectivamente.

Las mezclas de reacción se enfriaron a temperatura ambiente, luego se extrajeron dos veces con aproximadamente 50 ml de una solución de NaOH acuoso 1M (se utilizó una solución de NaOH acuoso 0.3 M para las corridas experimentales #101-108). La solución del producto básico resultante
20 se neutralizó utilizando solución de HCl acuoso 6M. Después de cristalización, la solución del producto se filtró, y se secó la torta húmeda entre 16-20 horas (aproximadamente 22 horas para las corridas experimentales # 106 y 107) a

26
25

aproximadamente 50°C bajo vacío para formar el producto de topiramato. El producto seco se analizó mediante HPLC.

Corridas experimentales #117-139

5 Un reactor se cargó con DAF, sulfamida, base, y solvente, según lo descrito en el cuadro 1. Durante agitación, la mezcla de reacción se calentó y se mantuvo durante un período de aproximadamente 60 minutos a la temperatura deseada (según lo indicado en el cuadro 2). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con
10 aproximadamente 75 ml de solución de NaOH acuoso 1M. La solución de producto básico resultante se neutralizó utilizando solución de HCl acuoso 6M. Después de cristalización, la solución de producto se filtró, y la torta húmeda se secó durante 16-20 horas (~24 horas para las corridas experimentales 129, 134, 137 y ~48 horas para las corridas experimentales # 126, 128, 130, 131,
15 136) a aproximadamente 50°C con vacío para formar el producto de topiramato. Se esperaba que las corridas experimentales # 123, 125 y 135 formaran el producto, pero se abandonaron debido a las dificultades durante extracción o cristalización. El producto seco se analizó mediante HPLC.

 Los procedimientos antes descritos se completaron de acuerdo
20 con las condiciones de corrida como se menciona en el cuadro 1 y 2 a continuación. El producto de topiramato se produjo en todas las corridas experimentales excepto como se indicó anteriormente

27
26

CUADRO 1

5

10

15

20

Corrida #	DAF	Sulfamida	Base	Base	Solvente
101	10.05 g	7.43 g	piridina	12.14 g	xilenos mezclados
	38.62 mmoles	77.32 mmoles		153.48 mmoles	100 ml
102	10.0 g	7.39 g	piridina	12.18 g	xilenos mezclados
	38.43 mmoles	76.9 mmoles		153.73 mmoles	100 ml
103	10.0 g	7.33 g	piridina	12.18 g	xilenos mezclados
	38.43 mmoles	76.27 mmoles		153.98 mmoles	100 ml
104	10.0 g	7.43 g	piridina	12.34 g	xilenos mezclados
	38.43 mmoles	77.32 mmoles		156.01 mmoles	100 ml
105	10.01 g	7.39 g	piridina	12.17 g	xilenos mezclados
	38.47 mmoles	76.9 mmoles		153.86 mmoles	101 ml
106	10.01 g	7.39 g	piridina	12.45 g	xilenos mezclados
	38.47 mmoles	76.9 mmoles		157.4 mmoles	101 ml
107	10.01 g	7.44 g	piridina	12.15 g	xilenos mezclados
	38.47 mmoles	77.42 mmoles		153.6 mmoles	51 ml
108	10.02 g	7.38 g	4- picolina	12.54 g	mesitileno
	38.50 mmoles	76.8 mmoles		134.65 mmoles	50 ml
109	14.98 g	11.08 g	piridina	18.33 g	xilenos mezclados
	57.56 mmoles	115.3 mmoles		231.73 mmoles	150 ml
110	9.99 g	7.39 g	piridina	12.14 g	o-xileno
	38.39 mmoles	76.9 mmoles		153.48 mmoles	99 ml
111	10.04 g	7.31 g	piridina	12.14 g	o-xileno
	38.58 mmoles	76.07 mmoles		153.48 mmoles	100 ml

25
27

5

10

112	10.03 g	7.39 g	piridina	12.22 g	o-xileno
	38.54 mmoles	76.9 mmoles		154.49 mmoles	100 ml
113	10.02 g	7.39 g	piridina	12.22 g	o-xileno
	38.50 mmoles	76.9 mmoles		154.49 mmoles	100 ml
114	9.98 g	7.38 g	piridina	12.25 g	o-xileno
	38.35 mmoles	76.8 mmoles		154.87 mmoles	100 ml
115	10.02 g	7.36 g	piridina	12.4 g	o-xileno
	38.5 mmoles	76.59 mmoles		156.76 mmoles	99 ml
116	10.0 g	7.36 g	piridina	12.16 g	o-xileno
	38.43 mmoles	76.59 mmoles		153.73mmoles	100 ml
117	29.92 g	22.31 g	piridina	36.52 g	o-xileno
	114.98 mmoles	232.15 mmoles		461.49 mmoles	302 ml
118	30.06 g	22.3 g	piridina	36.68 g	o-xileno
	115.51 mmoles	232.05 mmoles		463.73 mmoles	150 ml
119	30.07 g	22.34 g	4-picolina	42.48 g	1:1 o-xileno: 4-picolina
	115.55 mmoles	232.47 mmoles		456.14 mmoles	150 ml
120	30.03 g	22.22 g	piridina	36.58 g	o-xileno
	115.4 mmoles	231.22 mmoles		462.45 mmoles	75 ml

5	121	30.04 g	22.23 g	piridina	36.55 g	o-xileno
		115.44 mmolea	231.32 mmolea		462.07 mmolea	40.0 ml
	122	29.98 g	22.18 g	piridina	36.37 g	ninguno
		115.09 mmolea	230.8 mmolea		459.8 mmolea	
	123	30.02 g	22.34 g	4-picolina	42.91 g	ninguno
10		115.36 mmolea	232.47 mmolea		460.75 mmolea	
	124	30.09 g	22.24 g	isoquinolina	58.11 g	ninguno
		115.63 mmolea	231.43 mmolea		449.91 mmolea	
	125	30.01 g	22.18 g	4-picolina	42.92 g	tetrahidronaftaleno
		115.32 mmolea	230.8 mmolea		460.86 mmolea	40 ml
15	126	30.01 g	22.17 g	4-picolina	42.8 g	tetrahidronaftaleno
		115.32 mmolea	230.7 mmolea		459.57 mmolea	41 ml
	127	29.99 g	22.34 g	dimetilbutil- amina	59.95 g	tetrahidronaftaleno
		115.24 mmolea	232.47 mmolea		757.9 mmolea	40 ml
	128	30.02 g	22.22 g	piridina	36.56 g	tetrahidronaftaleno
10		115.36 mmolea	231.22 mmolea		462.2 mmolea	40 ml
	129	29.95 g	22.32 g	piridina	36.45 g	difeniléter
		115.09 mmolea	232.26 mmolea		460.81 mmolea	41 ml
	130	30.02 g	22.34 g	4-picolina	43.03 g	difeniléter
		115.36 mmolea	232.47 mmolea		462.04 mmolea	40.5 ml
15	131	29.99 g	22.24 g	4-picolina	42.94 g	o-xileno
		115.24 mmolea	231.43 mmolea		461.08 mmolea	40 ml
	132	30.03 g	22.5 g	piridina	36.12 g	o-xileno
		115.4 mmolea	234.31 mmolea		456.64 mmolea	40 ml
	133	10.04 g	7.38 g	isoquinolina	20.05 g	o-xileno
15		36.58 mmolea	76.8 mmolea		155.23 mmolea	50 ml
	134	30.05 g	22.21 g	4-t-butilpiridina	62.3 g	o-xileno
		115.47 mmolea	231.11 mmolea		460.76 mmolea	40 ml
	135	30.08 g	22.45 g	isoquinolina	59.65 g	difeniléter
		115.59 mmolea	233.61 mmolea		461.83 mmolea	40.5 ml
15	136	60.08 g	44.28 g	4-picolina	85.91 g	o-xileno
		230.87 mmolea	460.77 mmolea		922.47 mmolea	75 ml
	137	59.99 g	44.44 g	piridina	73.04 g	o-xileno
		230.53 mmolea	462.43 mmolea		923.39 mmolea	75 ml
	138	30.04 g	22.5 g	4-t-butilpiridina	46.66 g	o-xileno

30
29

CUADRO 2

5	Corrida #	Tiempo (min)	Temp. (°C)
	101	~65	128-140
	102	60	135-136
	103	65	132-136
	104	60	138-139
	105	60	134-137
	106	65	130-136
	107	60	124-133
	108	No disponible	130-140
	109	80	99-114
10	110	55	133-135
	111	45	130-133
	112	50	130-134
	113	60	135-137
	114	60	134-136
	115	62	133-137
	116	60	134-135
	117	62	135-139
	118	60	134-136
	119	62	141-146
15	120	62	130-135
	121	60	131-133
	122	69	132-134
	123	60	150-156
	124	62	142-144
	125	62	153-157
	126	55	130-140
	127	60	109-112
	128	61	137-141
	129	58	139-145
	130	67	136-140
	131	62	134-144
	132	60	130-138
	133	60	140-135
	134	64	133-132
	135	57	130-134
	136	64	130-138
	137	60	130-132
	138	34	130-149
	139	41	25-120

EJEMPLO A2**Corridas experimentales #140-147; base de piridina:**

Se realizaron ocho experimentos para evaluar efectos
5 combinados de volumen de solvente, tiempo de reacción, y temperatura de
reacción en síntesis de un paso de topiramato, iniciando con fructosa
diacetona (DAF).

DAF se combinó con sulfamida, piridina y el volumen
seleccionado de solvente de o-xileno (en cantidades como se mencionan en el
10 cuadro 3) en un matraz de base redonda de 1 litro. El matraz cargado
posteriormente se sumergió en un baño de aceite precalentado a la
temperatura externa seleccionada, y la mezcla de reacción se agitó y calentó
a la temperatura de reacción seleccionada, en donde se mantuvo durante el
tiempo seleccionado antes de remover el matraz del baño de aceite y se enfrió
15 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción posteriormente se extrajo dos
veces con NaOH 1M (porciones de 75 ml). Los extractos acuosos se
combinaron y neutralizaron con HCl 6M para inducir la cristalización del
producto. El producto se precipitó como un aceite en todos los casos. El aceite
se agitó durante la noche para convertirse en cristales filtrables. Los sólidos
20 resultantes se secaron bajo vacío durante 16-18 horas a 50°C. El producto
seco se analizó mediante HPLC.

Después del procedimiento anterior, los ocho experimentos se
realizaron con condiciones experimentales como se menciona en el cuadro 3

32
31

y 4 a continuación. Todas las corridas experimentales formaron el producto de topiramato.

CUADRO 3

5

Base de Piridina				
Corrida #	DAF	Sulfamida	Base	o-xileno
140	30.01 g	22.24 g	36.56 g	75 ml
	115.32 mmoles	231.43 mmoles	462.2 mmoles	
141	30.03 g	22.37 g	36.78 g	75.5 ml
	115.4 mmoles	232.78 mmoles	464.98 mmoles	
142	30.01 g	22.58 g	36.5 g	75.5 ml
	115.32 mmoles	234.96 mmoles	461.44 mmoles	
143	30.12 g	22.44 g	36.66 g	75 ml
	115.74 mmoles	233.51 mmoles	463.72 mmoles	
144	30 g	22.34 g	36.88 g	40 ml
	115.28 mmoles	232.47 mmoles	466.25 mmoles	
145	30.05 g	22.31 g	36.51 g	40 ml
	115.47 mmoles	232.15 mmoles	461.57 mmoles	
146	30.03 g	22.24 g	36.6 g	40 ml
	115.4 mmoles	231.43 mmoles	462.71 mmoles	
147	30.07 g	22.34 g	36.61 g	40 ml
	115.55 mmoles	232.47 mmoles	462.83 mmoles	

10

15

CUADRO 4

20

Corrida #	Tiempo (min)	Temp (°C)
140	60	130.0-133.4
141	30	130.0-132.7
142	60	130.0-134.3
143	30	130.0-134.7

35
32

144	30	130.0-130.3
145	60	130.0-134.9
146	60	130.0-132.8
147	30	130.0-133.9

5

EJEMPLO A3

Corridas experimentales #148-156: base de t-butilpiridina:

Se realizaron nueve experimentos para evaluar los efectos combinados de los equivalentes base, temperatura de reacción y tiempo de reacción en síntesis de un solo paso de topiramato utilizando 4-terc-butilpiridina y comenzando con fructosa diacetona (DAF).

DAF se combinó con sulfamida, 4-terc-butilpiridina (en cantidades como se nombra en el cuadro 4) y 40 mL de o-xileno en un matraz con fondo redondo de 500 mL. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a la temperatura de reacción elegida en un baño con aceite durante aproximadamente 19-23 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo en la temperatura de reacción elegida durante el tiempo elegido, y posteriormente se enfrió rápidamente a 25°C. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con 1M NaOH (porciones de 75 mL). Los extractos acuosos se combinaron y neutralizaron utilizando 6M HCl para inducir la cristalización del producto. El producto se precipitó como un aceite en todos los casos, que se agitó durante la noche para volverse cristales filtrables. Los cristales se secaron bajo vacío durante 16-18 horas a 50 °C. El producto seco se analizó mediante HPLC.

24
33

Después del procedimiento anterior se realizaron los nueve experimentos con condiciones experimentales como se nombra en el cuadro 5 y 6 a continuación. Todas las corridas experimentales produjeron el producto de topiramato.

5

CUADRO 5

10

Base de 4-t-butilpiridina				
Corrida #	DAF	Sulfamida	Base	O-xileno
148	30.16 g	22.42 g	47.07 g	40 mL
	115.9 mmoles	231.4 mmoles	348.1 mmoles	
149	30.20 g	22.21 g	15.67 g	40 mL
	116.05 mmoles	231.1 mmoles	115.9 mmoles	
150	30.12 g	22.16 g	47.03 g	40 mL
	115.7 mmoles	230.6 mmoles	347.8 mmoles	
151	30.23 g	22.12 g	31.19g	40 mL
	116.2 mmoles	230.2 mmoles	231.7 mmoles	
152	30.10 g	22.75 g	46.76 g	40 mL
	115.7 mmoles	236.8 mmoles	345.8 mmoles	
153	30.03 g	22.42 g	15.76 g	40 mL
I	115.4 mmoles	233.3 mmoles	116.6 mmoles	
154	30.23 g	22.24 g	46.83 g	40 mL
	116.2 mmoles	231.5 mmoles	346.4 mmoles	
155	30.15 g	22.49 g	46.85 g	40 mL
	115.9 mmoles	234.1 mmoles	346. mmoles	
156	30.08 g	22.24 g	15.60 g	40 mL
	115.6 mmoles	231.5 mmoles	115.4 mmoles	

15

CUADRO 6

20

Corrida #	Tiempo (min.)	Temp. (°C)
148	44	130.0-150.5
149	60	110.0-126.6
150	60	110.0-129.0
151	28	130.1-146.6
152	29	130.0-151.6
153	15	130.0-141.5
154	30	130.1-143.4
155	15	110.1-117.4
156	30	110.1-113.7

EJEMPLO A4

Múltiples experimentos se corrierón para evaluar el efecto del solvente y base en el procedimiento de un paso para la preparación de topiramato. Las condiciones experimentales se nombraron en los cuadros 7 y 8, con procedimientos experimentales para las corridas individuales como se describe a continuación.

Corrida # 157, 158, 160, 164-166:

10 DAF y sulfamida (en cantidades como en el cuadro 8) se transfirieron a un tubo de prueba. El solvente elegido y la base elegida (en cantidades como se nombra en el cuadro 7) entonces se agregaron a la mezcla de DAF/sulfamida. La mezcla de reacción entonces se agitó y calentó, la mezcla de reacción mantenida a la temperatura seleccionada (véase cuadro 15 8) durante el tiempo seleccionado (véase cuadro 8), después de cuyo tiempo la capa superior se sometió a prueba y analizó mediante HPLC.

Corrida # 159, 188-198:

20 DAF, sulfamida, o-xileno y la cantidad espesificada de la base elegida (véase cuadros 7 y 8) se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 500 mL. La mezcla de reacción entonces se agitó y calentó, la mezcla manteniéndose a la temperatura elegida durante el tiempo elegido (véase cuadro 8) con un baño de aceite. La mezcla de reacción se removió del aceite

caliente, se enfrió a aproximadamente temperatura ambiente y posteriormente se extrajo dos veces con 1M NaOH (porciones de 75 mL). Los extractos acuosos se combinaron y neutralizaron utilizando 6M HCl para inducir la cristalización del producto. Los sólidos resultantes se secaron bajo vacío durante 16-18 horas a 50°C. El producto seco se analizó mediante HPLC.

CORRIDA #161-163:

DAF, sulfamida, 4-picolina, y el solvente elegido (en cantidades como en el cuadro 7 y 8) se transfirieron en un matraz de fondo redondo de 250 mL. El matraz se colocó en un baño de aceite caliente y la mezcla se agitó a la temperatura de mantenimiento seleccionada durante el tiempo de reacción seleccionado (véase cuadro 8). La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con 1M NaOH (porciones de 75 mL). Los extractos acuosos se neutralizaron con 6M HCl y posteriormente se mantuvieron a temperatura ambiente durante la noche para permitir que producto se cristalizara. Los sólidos cristalinos resultantes se filtraron y secaron durante 16-18 horas en un horno de vacío a 50°C. El producto se analizó posteriormente mediante HPLC.

Nota: Aunque se esperaba el producto en la corrida #162, el producto no se cristalizó y por lo tanto no se analizó; el producto de la corrida #162 fue un sólido pegajoso.

Corrida #167-172:

El solvente seleccionado en la cantidad seleccionada (véase cuadro 7) se transfirió a un tubo de prueba de 125 mL junto con piridina (en cantidades como en el cuadro 7) y la solución resultante se calentó a la temperatura seleccionada. Una mezcla pesada previamente de DAF y sulfamida (en cantidades como en el cuadro 8) entonces se agregaron junto con los lavados de transferencia del solvente (aproximadamente 2 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura elegida durante el tiempo elegido (véase cuadro 8) en cuyo momento la capa superior se sometió a prueba (algunas mezclas formaron una segunda capa oscura, pequeña) y se analizó mediante HPLC.

Corrida #173:

DAF, sulfamida, piridina y xilenos mezclados (en cantidades como se nombró en los cuadros 7 y 8) se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 1000 mL en un baño de aceite calentado previamente (140°C). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reacción seleccionada durante 90 minutos. El matraz se removió del baño de aceite y se utilizó calor residual para destilar aproximadamente 22 g de líquido de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con tres porciones (90 mL, 30 mL, y 10 mL) de 0.35 M NaOH. 1H HCl (50 mL) se agregó a los extractos acuosos, dando como resultado la formación de un aceite. La mezcla se agitó para transformar el aceite en cristales filtrables. Los cristales se recolectaron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron en un horno de vacío

28
37

durante 16 horas a 50°C. El producto entonces se analizó mediante análisis de HPLC.

Corrida #174-180:

- 5 DAF, sulfamida, piridina y el solvente elegido (en cantidades como se nombran en el cuadro 7 y 8) se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla de reacción entonces se agitó y calentó en un baño con aceite a la temperatura objetivo. La mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente la temperatura objetivo (nombrada en el cuadro 8)
- 10 durante el tiempo seleccionado (véase cuadro 8), se removió del aceite caliente y se enfrió a aproximadamente la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción entonces se le agregó agua (100 mL) agua y/u otro solventes (MeOH, 0.5 M NaOH, o el solvente de reacción) según sea necesario, para lograr una mezcla heterogénea que consiste en dos capas de líquido claras.
- 15 El análisis de GC entonces se realizó en ambas capas.

Corrida #181-183:

- DAF, sulfamida, 4-terc-butilpiridina, y el solvente seleccionado (en cantidades como se nombra en los cuadros 7 y 8) se transfirieron a un
- 20 matraz de fondo redondo de 500 mL. La mezcla de reacción entonces se colocó en un baño con aceite y se agitó mientras se calentaba a la temperatura de reacción seleccionada durante el tiempo seleccionado (véase cuadro 8). La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción entonces se extrajo con los solventes apropiados para producir dos capas de líquido claras (para la corrida 181 los solventes de extracción fueron agua (125 mL) y xilenos mezclados (25 mL); para la corrida 182 los solventes de extracción fueron agua (150 mL) y metanol (25 mL); para la corrida 183 del solvente de extracción fue 0.3M NaOH (100 mL)). El análisis de GC se realizó en muestras líquidas para ambas capas.

Corrida #184:

DAF, sulfamida, dimetilbutilamina y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (en cantidades como se nombra en los cuadros 7 y 8) se transfirieron a un matraz de fondo de redondo de 250 mL. El matraz se colocó en un baño de aceite caliente (136°C) y la mezcla se agitó mientras se calentaba la temperatura seleccionada durante el tiempo seleccionado (véase cuadro 8). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente la temperatura ambiente y posteriormente se extrajo dos veces con 1M NaOH (porciones de 75 mL). Los extractos acuosos se neutralizaron utilizando 6M HCl y se agitaron durante 2 horas para permitir la cristalización. Los cristales se recolectaron mediante filtración y posteriormente se secaron durante aproximadamente 17 horas 45 minutos en un horno de vacío a 52°C. El producto posteriormente se analizó mediante análisis de HPLC.

Corrida #185-187:

DAF, sulfamida, isoquinolina y el solvente elegido (en cantidades como se nombran en los cuadros 7 y 8) se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 250 mL. La mezcla de reacción entonces se colocó en un baño con aceite y se agitó mientras se calentaba a la temperatura de reacción
5 seleccionada durante el tiempo seleccionado (véase cuadro 8). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente la temperatura ambiente y posteriormente se extrajo dos veces con 1M NaOH (porciones de 75 mL). Los extractos acuosos se neutralizaron con 6M HCl y se permitió que estuvieran en reposo a temperatura ambiente durante varios días para facilitar la
10 cristalización. Los cristales se recolectaron mediante filtración y posteriormente se secaron aproximadamente 16-18 horas en un horno de vacío a 50°C. El producto seco se analizó mediante análisis de HPLC.

Nota: Todas las corridas experimentales produjeron el producto de topiramato excepto como se notó en la presente. Se observó que una
15 emulsión se forma durante la extracción de la corrida #187 experimental y aunque se esperaba el producto de topiramato, ningún producto se recolectó. Se esperaba que el producto recolectado de las corridas #187, 191, 194 y 197 experimentales fuera topiramato, pero no se analizó.

Los cuadros 7 y 8 a continuación nombran las condiciones de
20 corrida para los procedimientos experimentales descritos anteriormente. Excepto como se notó anteriormente, todas las corridas experimentales produjeron el producto de topiramato.

40

CUADRO 7

5

10

15

20

Corrida #	Base	Base (g)	Solvente	Solvente (mL)
157	Imidazol	1.01	p-Xileno	15.1
158	4-(dimetilamino)-piridina	1.77	p-Xileno	15.2
159	4-(dimetilamino)-piridina	42.08	o-Xileno	40
160	4-picolina	1.38	p-Xileno	15
161	4-picolina	42.48	o-Xileno	150
162	4-picolina	42.92	Tetrahidronaftaleno	40
163	4-picolina	43.03	Difeniléter	40.5
164	2,6-lutidina	1.55	p-Xileno	15
165	Piridina	1.15	p-Xileno	15
166	Piridina	14.7	Piridina	15
167	Piridina	1.17	1-metil-2-pirrolidinona	15
168	Piridina	1.14	Tolueno	15
169	Piridina	1.15	4-metil-2-pentanona	15
170	Piridina	1.15	Benzonitrilo	15
171	Piridina	1.15	p-Xileno	15.1
172	Piridina	1.17	Dimetil-formamida	15
173	Piridina	17.29	Xilenos mezclados	300
174	Piridina	18.23	Mesitileno	150
175	Piridina	18.22	o-Xileno	150
176	Piridina	18.22	Tetrametilen sulfona	150
177	Piridina	18.22	Bifenilo	150g
178	Piridina	18.20	Tetrahidronaftaleno	150
179	Piridina	18.23	Difeniléter	151
180	Piridina	12.17	3:1 difeniléter:bifenilo	100.04g
181	4-terc-butilpiridina	31.17	Xilenos mezclados	150
182	4-terc-butilpiridina	—	4-terc-butilpiridina	75
183	4-terc-butilpiridina	20.78	Mesitileno	100
184	Dimetilbutilamina	59.95	Tetrahidronaftaleno	40
185	Isoquinolina	58.11	Isoquinolina	—
186	Isoquinolina	20.05	o-Xileno	50
187	Isoquinolina	59.85	Difeniléter	40.5
188	Tributilamina	85.49	o-Xileno	40
189	Dimetil-bencilamina	62.33	o-Xileno	40
190	Dimetildodecil-amina	98.42	o-Xileno	40
191	Hexadecilamina	83.62	o-Xileno	40
192	Dimetiltetradecil-amina	111.22	o-Xileno	40
193	Dimetilhexadecil-amina	124.30	o-Xileno	40
194	Dimetiloctadecil-amina	137.13	o-Xileno	40
195	Mofolina	30.30	o-Xileno	40
196	Pirrolidina	25.74	o-Xileno	40
197	Urea	20.29	o-Xileno	40
198	(ninguna)	—	o-Xileno	40

42
41

CUADRO 8

	Corrida #	DAF (g)	Sulfamida (g)	Tiempo (min)	Temp. Objetivo (C)
	157	0.76	0.84	30	115
	158	0.74	0.84	30	115
	159	30.21	22.21	30	130
	160	0.76	0.84	30	115
5	161	30.07	22.34	62	140
	162	30.01	22.18	62	150
	163	30.02	22.34	67	140
	164	0.75	0.84	30	115
	165	0.76	0.84	30	115
	166	0.74	0.84	30	115
	167	0.73	0.83	31	115
	168	0.75	0.85	30	115
	169	0.75	0.84	30	115
	170	0.76	0.85	30	115
	171	0.77	0.85	30	115
	172	0.76	0.83	30	115
10	173	15.02	19.46	90	130
	174	15.02	11.08	60	130
	175	15.05	11.07	60	130
	176	15.01	11.08	60	130
	177	15.04	11.08	60	130
	178	15.02	11.08	60	130
	179	15.03	11.07	60	130
	180	10.03	7.38	60	140
	181	15.03	11.08	60	130
	182	7.49	5.53	60	130
	183	10	7.38	60	150
15	184	29.99	22.34	60	110
	185	30.09	22.24	62	140
	186	10.04	7.38	60	140
	187	30.08	22.45	57	130
	188	30.05	22.31	30	130
	189	30.03	22.22	30	140
	190	30.17	22.26	30	130
	191	30.09	22.04	30	130
	192	30.1	22.21	30	130
	193	30.11	22.28	30	130
	194	30.18	22.33	30	130
	195	30.06	22.26	30	130
20	196	30.01	22.26	30	130
	197	30.13	22.32	30	130
	198	30.02	22.16	30	130

EJEMPLO A5

Se preparó topiramato de conformidad con el procedimiento de la presente invención. Listados a continuación se encuentran los procedimientos experimentales para los experimentos. Los cuadros 9 y 10 que siguen nombran las condiciones experimentales detalladas.

Experimento 2:

DAF, sulfamida, piridina, y o-xileno en cantidades como se nombran en el cuadro 9 a continuación se cargaron en un reactor de 1 litro. El reactor se calentó a una temperatura de camisa de aproximadamente 155°C y se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. El reactor se enfrió a 60°C y se inició la destilación bajo vacío, con destilación continua hasta que no hubiera líquido restante que destilar. Se agregó 1M NaOH para separar la mezcla de reacción en capas. La capa acuosa inferior se drenó y transfirió a un embudo de separación. Se agregaron 1M NaOH para separar las capas adicionales. De nueva cuenta, la capa acuosa inferior se drenó y transfirió a un reactor limpio. Se agregaron 6M HCl para neutralizar la solución a pH 7. El producto cristalizado, se filtró, y posteriormente se secó para producir topiramato.

Experimentos 3-8, 19-21:

DAF, sulfamida, piridina, y o-xileno en cantidades como se nombran en el cuadro 9 a continuación se cargaron a un reactor de 1 litro. El reactor se calentó y se mantuvo a la temperatura seleccionada durante el tiempo seleccionado (véase cuadro 10), posteriormente se enfrió rápidamente a 65°C. Una vez que se enfrió, se aplicó vacío, dando como resultado la destilación de alguna cantidad de líquidos orgánicos. La temperatura durante la destilación se mantuvo entre 55°C y 75°C. Después de la destilación, alguna cantidad (0 a 200 mililitros) de NaOH (de resistencia de 1M a 3.5 M) se agregó para dividir la mezcla de reacción en dos fases separadas, orgánica en la parte superior y acuosa en la parte inferior. La capa acuosa inferior se drenó y transfirió a un reactor limpio. Acido (6M HCl) se agregó para neutralizar la mezcla de reacción a pH 7. El producto cristalizado tras la neutralización, se filtró y posteriormente se secó para producir topiramato.

15 Experimento 9:

DAF, sulfamida, piridina y o-xileno en las cantidades como se nombran en el cuadro 9 a continuación se cargaron a un reactor de 1 litro. El reactor se calentó a la temperatura seleccionada. El reactor se mantuvo a la temperatura máxima durante la cantidad seleccionada de tiempo (véase cuadros 9 y 10), y posteriormente se enfrió rápidamente a 65°C. Una vez que se enfrió, se aplicó vacío, dando como resultado la destilación de algo de los líquidos orgánicos. La temperatura durante la destilación se mantuvo entre 55°C y 75°C. Después de la destilación, se agregó 3.5M NaOH para dividir la

mezcla de reacción en dos fases separadas, orgánica en la parte superior y acuosa en la parte inferior. La capa acuosa inferior se drenó y transfirió a un reactor limpio. El reactor entonces se inutilizó con piridina (40 mL). Se agregó ácido (6M HCl) para neutralizar la mezcla de reacción a aproximadamente pH 7. El producto se cristalizó tras la neutralización y entonces se filtró y secó para producir topiramato.

Experimentos 10, 15-17:

DAF, sulfamida, piridina y o-xileno en cantidades como se nombra en el cuadro 9 a continuación se cargaron a un reactor de 1 litro. El reactor se calentó a la temperatura seleccionada. El reactor se mantuvo a la temperatura seleccionada durante el tiempo seleccionado (véase cuadros 9 y 10), y posteriormente se enfrió rápidamente a 65°C. Una vez que se enfrió, se agregó 3.5M NaOH para dividir la mezcla de reacción en dos fases separables, orgánica en la parte superior y acuosa en la parte inferior. La capa acuosa inferior se drenó y transfirió a un reactor limpio. Se aplicaron vacío y calor para separar por filtración el líquido acuoso. Se agregó ácido (6M HCl) para neutralizar la mezcla de reacción a aproximadamente pH 7. Si el producto no se cristaliza después de la neutralización, se agrega agua adicional: para el experimento # 15 se agregaron 350 mL de agua; para los experimentos # 16 se agregaron 390 mL de agua; para el experimento # 17 se agregaron 120 mL de agua. Cuando el producto se cristalizó, se filtró y secó para producir topiramato.

46
45

Experimento 11:

DAF, sulfamida, piridina, y/o o-xileno en cantidades como se nombra en el cuadro 9 a continuación se cargaron a un reactor de 1 litro. El reactor se calentó a la temperatura seleccionada, se mantuvo a esta temperatura durante el tiempo seleccionado (véase cuadros 9 y 10) y posteriormente se enfrió rápidamente a 65°C. Una vez que se enfrió, se agregaron 3.5M NaOH para dividir la mezcla de reacción en dos fases separables, orgánica en la parte superior y acuosa en la parte inferior. La capa acuosa inferior se drenó y transfirió a un reactor limpio. Se aplicaron vacío y calor, dando como resultado la destilación de algo del líquido acuoso. El reactor se calentó a 80°C, y se agregó ácido (6M HCl) para neutralizar la mezcla de reacción a pH 7. El reactor se enfrió a 1.5°C y posteriormente se agregó agua hasta que se formaron los cristales. El producto se cristalizó y posteriormente se filtró y secó para producir topiramato.

15

Experimentos 12-14:

DAF y sulfamida, en cantidades como se nombra en el cuadro 9 a continuación se cargaron en un reactor de 1 litro. El reactor se calentó a la temperatura seleccionada. El reactor se mantuvo a la temperatura seleccionada durante el tiempo seleccionado (véase cuadros 9 y 10) y posteriormente se enfrió con rapidez a aproximadamente la temperatura ambiente. Una vez que se enfrió, se agregó 3.5M NaOH para dividir la mezcla de reacción en dos fases separables, orgánica en la parte superior y acuosa

20

en la parte inferior. La capa acuosa inferior se drenó y transfirió a un reactor limpio. Se agregó ácido (6M HCl) para neutralizar la mezcla de reacción a aproximadamente pH 7. El producto se cristalizó tras neutralización y posteriormente se filtró y secó para producir topiramato.

5

Experimento 18:

DAF, sulfamida, piridina y/o o-xileno en cantidades con se nombra en el cuadro 9 a continuación se cargaron a un reactor de 1 litro. El reactor se calentó a la temperatura seleccionada. El reactor se mantuvo a la

10 temperatura seleccionada durante el tiempo seleccionado (véase cuadros 9 y 10) y posteriormente se enfrió con rapidez a 65°C. Una vez que se enfrió se agregaron 3.5M NaOH para dividir la mezcla de reacción en dos fases separables, orgánica en la parte superior y acuosa en la parte inferior. La capa acuosa inferior se drenó y transfirió a un reactor limpio. Se aplicaron vacío y

15 calor para separar por filtración aproximadamente la mitad del líquido acuoso. La solución acuosa restante se drenó y transfirió a un vaso de precipitado. Se agregaron 6M HCl (60 mL) al reactor limpio. La mezcla de reacción y 6M HCl adicionales se dosificaron en el reactor para mantener aproximadamente pH

20 7. Se agregó agua para inducir la cristalización. El producto se cristalizó y posteriormente se filtró y secó para producir topiramato.

Experimento 19:

48
47

DAF, sulfamida y piridina, en cantidades como se nombran en el cuadro 9 a continuación se cargaron a un reactor de 1 litro. El reactor se calentó a la temperatura seleccionada. El reactor se mantuvo a la temperatura seleccionada durante el tiempo seleccionado (véase cuadros 9 y 10) y posteriormente se enfrió rápidamente. Una vez que se enfrió a 22°C se agregaron 3.5M NaOH para dividir la mezcla de reacción en fases separables. Tres quintas partes de la capa acuosa se drenaron y transfirieron a un reactor limpio. Se agregó ácido (6M HCl) para neutralizar la mezcla de reacción a aproximadamente pH 7. Se agregó agua 100 mL a la mezcla de reacción. El producto se cristalizó, y posteriormente se filtró y secó para producir topiramato.

CUADRO 9

15

20

Corrida #	DAF (gms) (mmoles)	Sulfamida (gms) (mmoles)	Piridina (gms) (mmoles)	O-xileno (mL)	Temperatura de la camisa (°C)
2	29.97	22.28	36.50	40.0	155
	115.17	231.63	461.44		
3	100.01	73.88	121.40	134.0	145
	384.31	788.57	1534.77		
4	99.98	73.85	121.78	134.0	145
	384.20	788.47	1539.57		
5	100.04	78.21	121.82	133.0	145
	384.43	813.84	1540.08		
6	99.98	73.80	121.49	132.5	145
	384.20	787.95	1535.90		
7	99.99	73.93	121.66	134.0	145
	384.24	789.30	1538.05		
8	99.94	72.52	121.43	132.0	145
	384.04	754.53	1535.15		

48

5

10

9	100.1	73.50	12.11	134.0	145
	384.31	764.83	153.10		
10	100.01	73.86	121.84	132.0	145
	384.31	768.57	1540.33		
11	100.07	73.89	121.23	132.0	145
	384.54	768.89	1532.62		
12	100.01	73.87	0.00	0.0	145
	384.31	768.68	0.00		
13	100.02	73.72	0.00	0.0	145
	384.35	767.12	0.00		
14	100.10	73.74	0.00	0.0	145
	384.68	767.33	0.00		
15	99.97	73.79	121.81	133.0	145
	384.16	767.85	1539.95		
16	100.12	73.94	121.49	134.0	145
	384.74	769.41	1535.90		
17	99.99	73.60	121.49	n/r	n/r
	384.24	765.87	1535.90		
18	99.99	73.88	122.00	135.0	145
	384.24	768.78	1542.35		
19	100.04	73.45	121.74	0.0	145
	384.43	764.31	1539.08		
20	100.00	73.87	121.43	134.0	n/r
	384.28	768.68	1535.15		
21	99.95	73.45	121.12	132.0	145
	384.08	764.31	1531.23		

CUADRO 10

15

20

Corrida #	Tiempo de Rxn (min)	Temp. de Rxn (°C)
2	30	130-134
3	30	130-135
4	45	130-136
5	45	130-134
6	43	130-134
7	45	130-134
8	45	130-135
9	48	130-133
10	45	130-134
11	57	130-134
12	60	130-142
13	45	130-143
14	44	130-142
15	45	130-133
16	45	130-134
17	45	130-n/r
18	45	130-134
19	45	130-133
20	n/r	130 n/r
21	45	130 n/r

n/r indica que ninguna escala de temperatura o tiempo de reacción completos se registró.

50
49

EJEMPLO A6

Fructosa diacetona (DAF) (780 kg.; 780 kg., lote 1 y 2), piridina (950.6 kg.; 950.0 kg.) y xilenos (1950 L; 1950 L) se mezclaron en un tanque y la solución se transfirió a un reactor con sulfamida (575 kg.; 575 kg.). La mezcla se calentó a 128-133°C por medio de un calentamiento paso a paso. Más específicamente, la mezcla se calentó de 30 a 65°C en 80 minutos, posteriormente de 65 a 95°C en 60 minutos, seguido por calentamiento de 95 a 113°C en 60 minutos y 113 a 125°C en 85 minutos. La temperatura de camisa del reactor se elevó en incrementos de 5°C para calentar el lote a 128-133°C durante 30 minutos y posteriormente se mantuvo a la temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción entonces se enfrió a una velocidad de 30°C por hora a 40°C. A la mezcla posteriormente se le agregó agua purificada (1243 L; 1240 L). La mezcla se enfrió a 20°C antes de que se agregara la solución de NaOH al 50% (436 kg.; 437 kg.). Capas orgánicas y acuosas (capas del producto) se separaron y la capa acuosa se filtró y transfirió a otro reactor. La capa orgánica se desechó. Se agregó agua purificada (1400 L; 1400 L) a la mezcla acuosa y los productos orgánicos residuales (piridina y xileno) y se separó por destilación agua bajo vacío. La destilación se detuvo después de destilar un volumen conocido (784 L; 784 L). Acido acético glacial (214.5 kg.; 224.4 kg.) se agregó para neutralizar la solución a pH 7. La mezcla se sedimentó con semillas de topiramato (1.0 kg.; 1.0 kg.) y se enfrió a 0-5°C para cristalizar el topiramato crudo. El topiramato

15
50

húmedo, crudo (730 kg.; rendimiento en húmedo de 803.8 kg.) se centrifugó y recolectó.

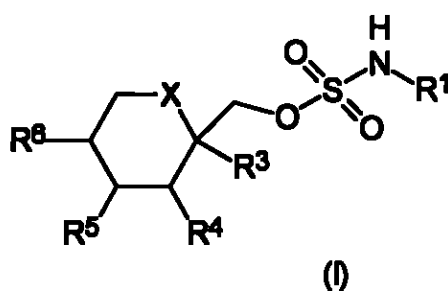
Aunque las especificaciones anteriores enseñan los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de
5 ilustrar, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones usuales, adaptaciones y/o modificaciones que estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

52
51

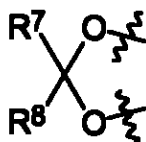
NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de
fórmula (I)



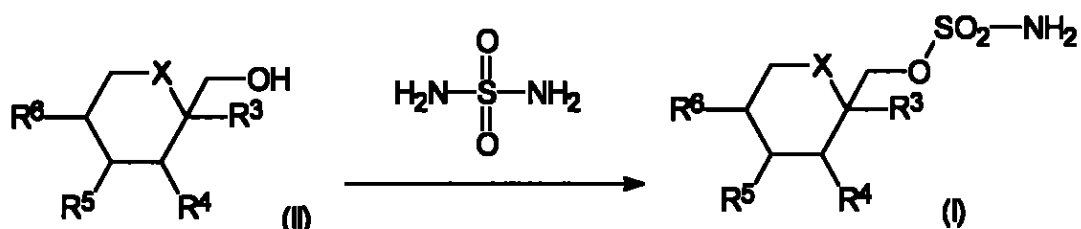
- en donde X se selecciona de CH₂ u O; R¹ se selecciona del grupo que
consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄; R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada
uno independientemente de hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH₂,
15 R⁵ y R⁶ pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo benceno y,
cuando X es O, R³ y R⁴ y/o R⁵ y R⁶ juntos pueden ser un grupo metilendioxi
de la fórmula:



20

en donde R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o
alquilo y se unen para formar un anillo ciclopentilo o ciclohexilo; que
comprende

53
52



5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con diamida de sulfurilo, a una temperatura elevada, en presencia de 0 a aproximadamente 10% de agua, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de fórmula es fructosa diacetona.

10 3.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la diamida de sulfurilo está presente en una cantidad mayor a aproximadamente 0.9 equivalentes.

4.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque la diamida de sulfurilo está presente en una
15 cantidad igual a aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3 equivalentes.

5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con diamida de sulfurilo en presencia de una base orgánica o inorgánica no acuosa.

20 6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque la base orgánica o no inorgánica no acuosa es una base de amina terciaria.

7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque la base de amina terciaria es piridina.

8.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica no acuosa está
5 presente en una cantidad mayor a alrededor de 1 equivalente.

9.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica no acuosa está presente en una cantidad igual a alrededor de 3 a aproximadamente 5 equivalentes.

10 10.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con diamida de sulfurilo en un solvente orgánico aprótico.

11.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque el solvente orgánico aprótico es una base
15 orgánica no acuosa.

12.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque la base orgánica no acuosa es piridina.

13.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la temperatura elevada se encuentra en la
20 escala de alrededor de 90°C a aproximadamente 170°C.

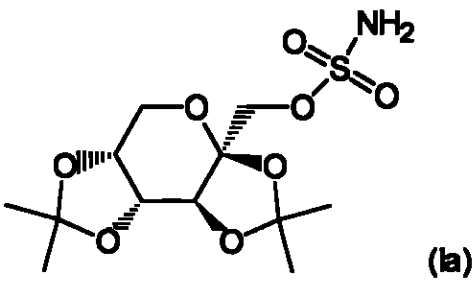
14.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque la temperatura elevada se encuentra en la escala de alrededor de 120°C a aproximadamente 140°C.

15.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con diamida de sulfurilo, en presencia de 0 a aproximadamente 3% de agua.

16.- Un compuesto preparado de conformidad con el
5 procedimiento de la reivindicación 1.

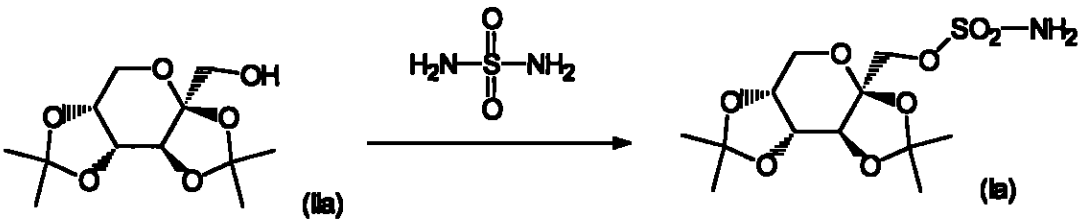
17.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia).

10



que comprende

15



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) con una diamida de sulfurilo, a
20 una temperatura elevada, en presencia de 0 a aproximadamente 10% de
agua, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

18.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque la sulfúril diamida está presente en una cantidad mayor a aproximadamente 0.9 equivalentes.

5 19.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque la sulfúril diamida está presente en una cantidad igual a aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3 equivalentes.

20.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (IIa) se hace reaccionar con sulfúril diamida en presencia de una base orgánica o
10 inorgánica no acuosa.

21.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica no acuosa es una base de amina terciaria.

22.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 21,
15 caracterizado además porque la base de amina terciaria es piridina.

23.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica está presente en una cantidad mayor a aproximadamente 1 equivalente.

24.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 23,
20 caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica no acuosa está presente en una cantidad igual a alrededor de 3 a aproximadamente 5 equivalentes.

57
56

25.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (IIa) se hace reaccionar con sulfúril diamida en un solvente orgánico aprótico.

26.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25,
5 caracterizado además porque el solvente orgánico aprótico es una base orgánica no acuosa.

27.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la base orgánica no acuosa es piridina.

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 17,
10 caracterizado además porque la temperatura elevada se encuentra en la escala de alrededor de 90°C a aproximadamente 170°C.

29.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque la temperatura elevada se encuentra en la escala de alrededor de 120°C a aproximadamente 140°C.

30.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 17,
15 caracterizado además porque el compuesto de fórmula (IIa) se hace reaccionar con sulfúril diamida en presencia de 0 a aproximadamente 3% de agua.

31.- Un compuesto preparado de conformidad con el
20 procedimiento de conformidad con la reivindicación 17.

32.- Una composición farmacéuticamente que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de conformidad con la reivindicación 16.

88
57

33.- Una composición farmacéutica elaborada al mezclar un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de conformidad con la reivindicación 16.

5 34.- Un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de conformidad con la reivindicación 16.

35.- Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de conformidad con la reivindicación 31.

10 36.- Una composición farmacéutica elaborada al mezclar un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de conformidad con la reivindicación 31.

15 37.- Un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de conformidad con la reivindicación 31.

PCT REQUEST

Duplicate of Original

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/161 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD-2043-PCT
I	Title of Invention	ONE STEP PROCESS FOR THE PREPARATION OF ANTICONVULSANT DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
II-5	Address:	US Route #202 Raritan, New Jersey 08869 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	732-524-2359
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BERKNER, Joachim Ernst
III-1-5	Address:	1061 Moores Walk Lane Swansea, New Hampshire 30024 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Duplicate of Original

II-2	Applicant and/or inventor	
II-2-1	This person is:	applicant and inventor
II-2-2	Applicant for	US only
II-2-4	Name (LAST, First)	DUNCAN, Scott
II-2-6	Address:	10 Stonecrest Circle Madison, Wisconsin 53717 United States of America
II-2-6	State of nationality	US
II-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	MILLS, John
III-3-6	Address:	643 Sourwood Drive Hatfield, Pennsylvania 19440 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2197
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2889
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	COLETTI, Ellen, Ciambone(34,140)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.8(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

60
59

PCT REQUEST

Duplicate of Original

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	04 March 2003 (04.03.2003)	
VI-1-2	Number	60/451,863	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	42	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	53	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

PCT REQUEST

Duplicate of Original

67
61

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
X-1-2	Name of signatory	Ellen C. Coletti
X-1-3	Capacity	Assistant Secretary

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

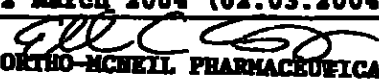
FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Duplicate of Original

(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-SAFE (EASY mode) Version 3.50 (Build 0002.158)
0-8	Applicant's or agent's file reference	PRD-2043-PCT
1	Applicant	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 300
12-2-1	Search fee S	⇒ 1818
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H	1035
12-4	Remaining sheets	23
12-5	Additional amount (A)	11
12-6	Total additional amount B	253
12-7	H + B = I	1288
12-12	EASY Filing reduction R	-74
12-13	Total international filing fee (I-R)	⇒ 1214
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (C)	20
12-16	Total priority document fee: P	⇒ 20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	⇒ 3352
12-18	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.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750-PRD-2043-PCT
12-22	Date	02 March 2004 (02.03.2004)
12-23	Name and signature	 ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. Ellen C. Coletti, Assistant Secretary

63

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 September 2004 (16.09.2004)

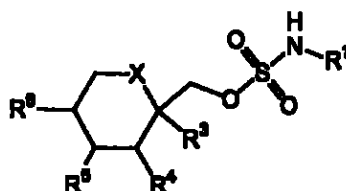
PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/078769 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07H 9/04
- (21) International Application Number: PCT/US2004/006263
- (22) International Filing Date: 2 March 2004 (02.03.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60451,863 4 March 2003 (04.03.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC. [US/US]; US Route #202, Raritan, NJ 08869 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): BERKNER, Joachim, Ernst [US/US]; 1061 Moores Walk Lane, Sawmea, NH 30024 (US). DUNCAN, Scott [US/US]; 10 Stonecrest Circle, Madison, WI 53717 (US). MILLS, John [US/US]; 643 Sourwood Drive, Hatfield, PA 19440 (US).
- (74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CR, CO, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- Published:
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- 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 2004/078769 A1

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ANTICONVULSANT DERIVATIVES OF TOPIRAMATE



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to a one-step process for the preparation of fructopyranose sulfamate derivatives of general formula (I), wherein X, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as described in the specification.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/006263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H9/04

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

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VATÈLE J-M ET AL: "Design and Reactivity of Organic Functional Groups - Preparation and Nucleophilic Displacement Reactions of Imidazole-1-Sulfonates (Imidazylates)" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 32, 1996, pages 10557-10568, XP002261300 ISSN: 0040-4020 Method B ; table 1	1-37
A	US 4 582 916 A (BARDOCKI JOSEPH F ET AL) 15 April 1986 (1986-04-15) cited in the application	1-15, 17-30
X	column 1, line 42 - column 2, line 62	16, 31-37

☐ 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 (now double on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another claim 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.
- *U* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 2004

Date of mailing of the international search report

03/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patenkamp 2
NL - 8200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Seelmann, I

66
65

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/006263

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4582916 A	16-04-1986	US 4513006 A	23-04-1985
		AT 36149 T	15-08-1988
		AU 564842 B2	27-08-1987
		AU 3350484 A	04-04-1985
		CA 1241951 A1	13-09-1988
		DE 3473143 D1	08-09-1988
		DK 198191 A ,B,	09-12-1991
		DK 198291 A	09-12-1991
		DK 457784 A ,B,	27-03-1985
		EP 0138441 A2	24-04-1985
		ES 8602634 A1	16-03-1986
		FI 843765 A ,B,	27-03-1985
		HU 36784 A2	28-10-1985
		IE 57684 B1	24-02-1993
		JP 1804249 C	26-11-1993
		JP 5005824 B	25-01-1993
		JP 60109558 A	15-06-1985
		JP 5331132 A	14-12-1993
		KR 9201775 B1	02-03-1992
		MX 9202630 A1	30-06-1992
		NO 843836 A ,B,	27-03-1985
		NZ 209494 A	06-03-1987
		ZA 8407550 A	28-05-1986

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable:

Fecha:

78
67

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05-91224.

Fecha: 08 de Noviembre del 2005.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Marzo de 1999,
del folio 104727 al folio 104732 del
libro de Protocolo N° 363, obra el poder
N° 19164 conferido por ORTHO-McNEIL
PHARMACEUTICAL INC.

domiciliado(a) en Raritan, New Jersey,
Estados Unidos de América
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR URIBE Y/O JULIANA ESCOBAR URIBE.

Facultad para desistir Si.

Revisado _____.

28
68

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

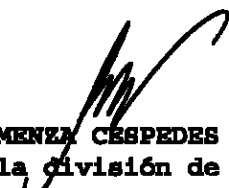
REFERENCIA	Radicación No.	5 91224
	Solicitud internacional	PCT/US2004/006263
	Fecha inicio fase nacional	04/10/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	010662

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.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 27 de mayo de 2005
adpal