



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

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-128221

54. TÍTULO

DERIVADOS DE SULFAMATO Y SULFAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE

EPILEPSIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 321/08

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

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

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono: Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: 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 39 779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/021513 Fecha 16 de junio de 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/007435 A1 Fecha 19 de enero de 2006

6 TÍTULO (54) DERIVADOS DE SULFAMATO Y SULFAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE
EPILEPSIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 321/08

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

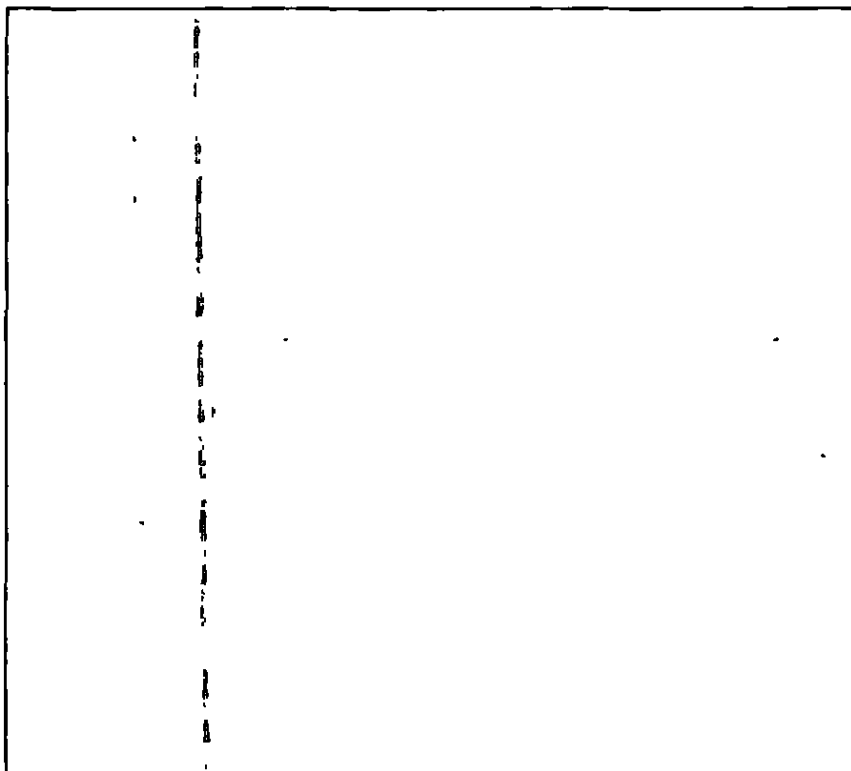
(32) Fecha
16 de junio de 2004

(31) Número de Solicitud
60/580.178

9 Comprobante de pago No. 06 - 84.900 **Fecha** 02 de noviembre de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No 17 154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 3023/PCT

3023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 08-128221- -00000-0000
 Rec: 2006-12-21 15:01:14 Dep 2020 NUECREACIONES
 Fra. 11 PATENTEIYII
 Eyo 3/8 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Fotos: 100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 84,900
 FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50109839	02/11/2006	7,429,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	463,000.00
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **MCCOMSEY, David, F.**
(1125 Victoria Road, Warminster, Pennsylvania 18974, Estados Unidos de América).
- 2.) **PARKER, Michael, N.**
(3587 Gray Fox Drive, Chalfont, Pennsylvania 18914, Estados Unidos de América),
- 3.) **REITZ, Alen, B.**
(109 Greenbriar Road, Lansdale, Pennsylvania 18922, Estados Unidos de América);
- 4.) **MARYANOFF, Bruce, E.**
(4029 Devonshire Drive, Forest Grove, Pennsylvania 18922, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Turnhoutseweg 30, **B-2340 Beerse**, Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **DERIVADOS DE SULFAMATO Y SULFAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS**".

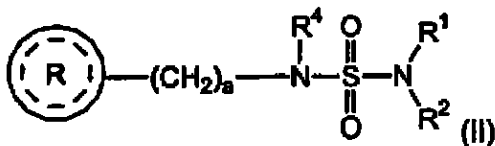
Clase: C07D 321/08


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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 22) Fecha de solicitud (30) Prondad Estadinense (31) No. Prioridad 60/580,178 32) Fecha 16/06/04 (33) Pais US		(51) Int Cl C07D 321/08 (71)Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) MCCOMSEY, David, F // PARKER, Michael, N. // REITZ, Alen, B. // MARYANOFF, Bruce, E. (74) Agente JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 16/06/05 No de solicitud PCT/US2005/021513		(87) Publicación internacional Fecha Fecha (dd/mm/aa) N° publicación WO 2006/007435 A1 de 19/01/06	
(54) Titulo DERIVADOS DE SULFAMATO Y SULFAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS.			

Reivndicación(es)

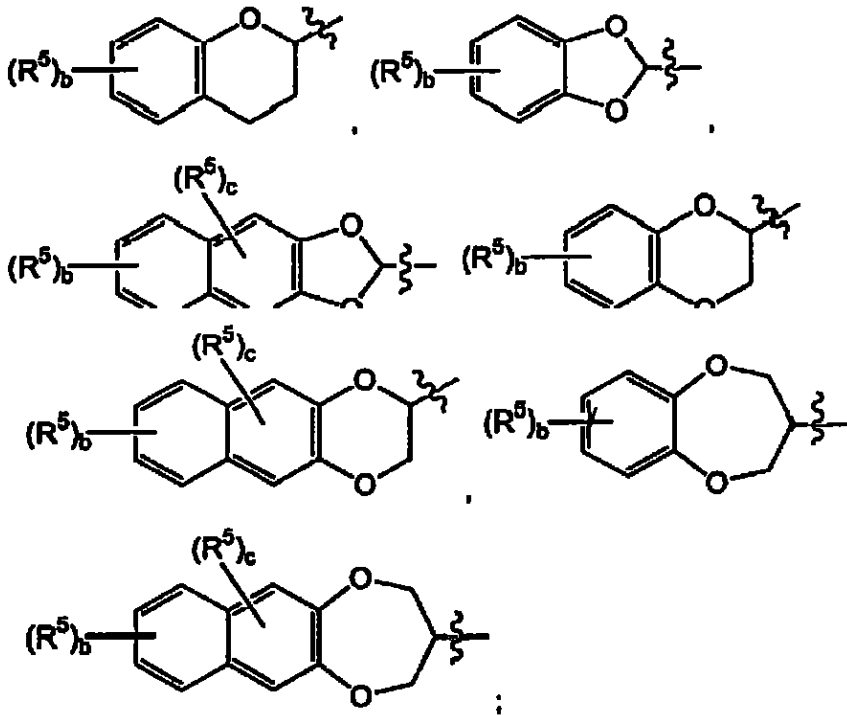
1 - Un compuesto de fórmula (II)



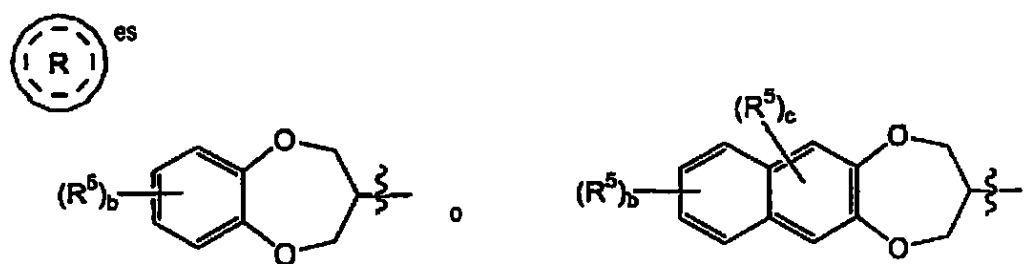
en donde R¹ y R² cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior, R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior, a es un número entero de 1 a 2,



, selecciona del grupo que consiste de



en donde b es un número entero de 0 a 4, y en donde c es un número entero de 0 a 2, cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro, con la condición de que cuando



entonces a es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de sulfamida y sulfamato, a composiciones farmacéuticas que los contienen y, a su uso en el

5 tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados.

10

15

31B

P06-2362F

**DERIVADOS DE SULFAMATO Y SULFAMIDA PARA EL TRATAMIENTO
DE EPILEPSIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS**

REFERENCIA CRUZADA PARA SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de E.U.A. 60/580,178 registrada en junio 16, 2004 que se incorpora para referencia aquí en su totalidad.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a derivados de sulfamato y sulfamida novedosos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La epilepsia describe una condición en la cual una persona tiene ataques apopléjicos recurrentes debido a un procedimiento implícito, crónico.

20 La epilepsia se refiere a un fenómeno clínico antes que una entidad de enfermedad simple, desde que existen muchas formas y causas de epilepsia. Usando una definición de epilepsia como dos o más ataques apopléjicos no provocados, la incidencia de epilepsia se estima en aproximadamente 0.3 a

|

0.5 por ciento en poblaciones diferentes a través del mundo, con la frecuencia de epilepsia estimada en 5 a 10 personas por 1000.

Una etapa esencial en la evaluación y control de un paciente con un ataque apopléjico es determinar el tipo de ataque apopléjico que ha ocurrido. La principal característica que distingue las diferentes categorías de ataques apopléjicos es si la actividad de ataque apopléjico es parcial (sinónimo con céntrico) o generalizado.

Los ataques apopléjicos parciales son aquellos en los cuales la actividad de ataque apopléjico se restringe a áreas discretas de la corteza cerebral. Si la pérdida de conciencia es totalmente preservada durante el ataque apopléjico, las manifestaciones clínicas se consideran relativamente simples y el ataque apopléjico se califica como un ataque apopléjico parcial simple. Si la pérdida de conciencia se deteriora, el ataque apopléjico se clasifica como un ataque apopléjico parcial-complejo. Un subgrupo adicional importante comprende aquellos ataques apopléjicos que inician como ataques apopléjicos parciales y después se extienden difusamente a través de la corteza, que se conocen como ataques apopléjicos parciales con generalización secundaria

Los ataques apopléjicos generalizados involucran regiones difusas del cerebro simultáneamente en una manera bilateralmente simétrica. La ausencia ataques de pequeño mal se caracterizan por breves lapsos, repentinos, de pérdida de conciencia sin pérdida de control postural. Los ataques apopléjicos de ausencia atípica usualmente incluyen una larga

duración en el lapso de pérdida de conciencia, ataques y ceses abruptos menores, y signos motores más obvios que pueden incluir aspectos focales o de lateralización. Los ataques apopléjicos de gran mal o tónicos-clónicos generalizados, el principal tipo de ataques apopléjicos generalizados, se caracterizan por ataques abruptos, sin advertencia. La fase inicial del ataque apopléjico es usualmente la contracción tónica de músculos, respiración dañada, un aumento marcado de tono simpático que lleva a velocidad de corazón incrementada, presión sanguínea, y tamaño pupilar. Después de 10-20 s, la fase tónica del ataque apopléjico usualmente se involucra en la fase clónica, producida por la superposición de periodos de relajación muscular en la contracción muscular tónica. Los periodos de relajación se incrementan progresivamente hasta el final de la fase ictal, que usualmente no dura más de 1 min. La fase post-ictal se caracteriza por indiferencia, flaccidez muscular, y salivación excesiva que causa respiración estridorosa y obstrucción de parcial de las vías respiratorias. Los ataques atónicos se caracterizan por pérdida repentina del tono muscular postural que dura 1-2 s. La pérdida de conciencia es brevemente mejorada, pero usualmente no existe confusión post-ictal. Los ataques mioclónicos se caracterizan por una contracción muscular breve y repentina que puede involucrar una parte del cuerpo o el cuerpo entero. (www.harrisonsonline.com, Marzo 29, 2001).

Los inhibidores de anhidrasa carbónica (CAIs) se han usado ampliamente en medicina, principalmente como fármacos antiglaucoma y antiseoretadores o agentes diuréticos, y son compuestos valiosos. Sin

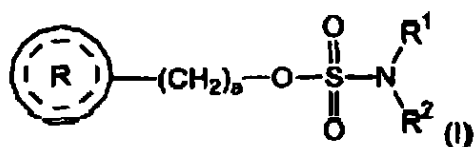
embargo, los agentes antiglaucoma sistémicos (tales como acetazolamida) poseen efectos secundarios no deseados potencialmente que incluyen parestesias, nefrolitiasis y pérdida de peso. El topiramato es un fármaco anti-convulsivo bien conocido que posee inhibición de anhidrasa carbónica macromolecular de dígito único, que es sospechoso como la causa de parestesias notadas por algunos pacientes que toman topiramato.

Aquí queda una necesidad para proveer un tratamiento efectivo para la epilepsia y trastornos relacionados, y preferiblemente el tratamiento que no tiene los efectos secundarios asociados atribuibles a la inhibición de anhidrasa carbónica.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a derivados de sulfamida y sulfamato novedosos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados. Más particularmente, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (II) como de define anteriormente.

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



en donde

R^1 y R^2 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior,

a es un número entero de 1 a 2;

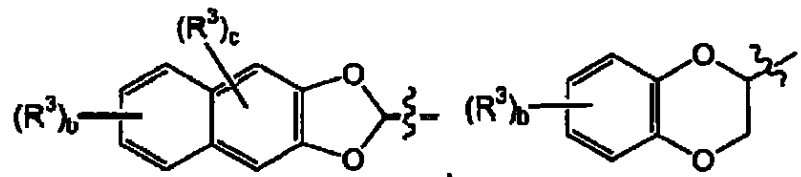
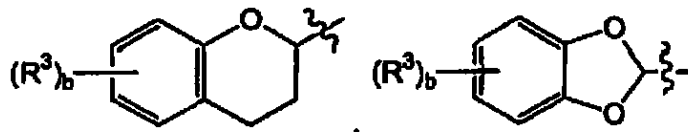
5



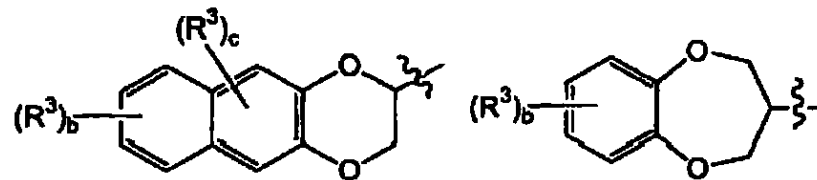
es una estructura de anillo seleccionada del grupo que

consiste de

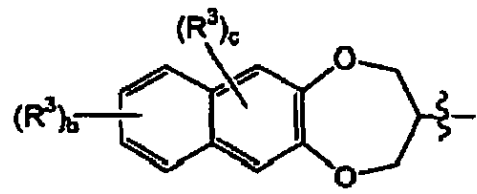
10



15



y

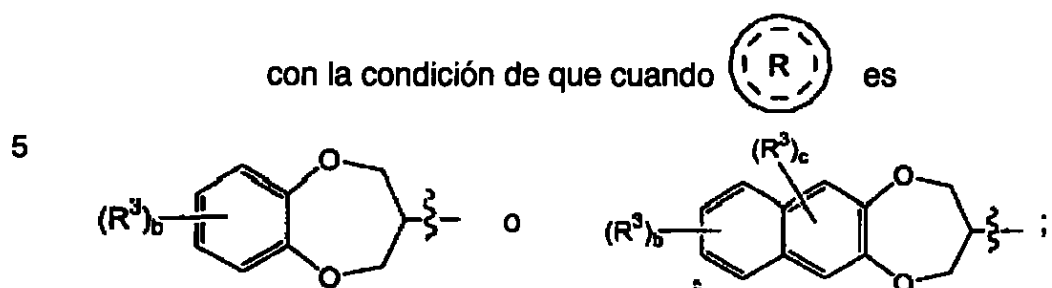


20

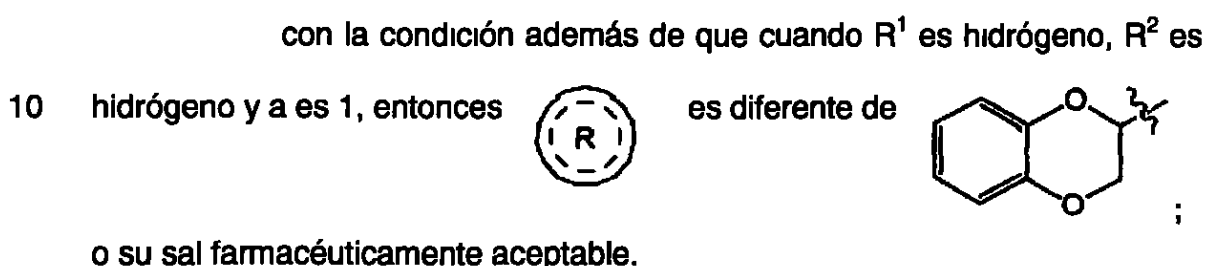
en donde b es un número entero de 0 a 4; y en donde c es un número entero de 0 a 2;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxí, -O-

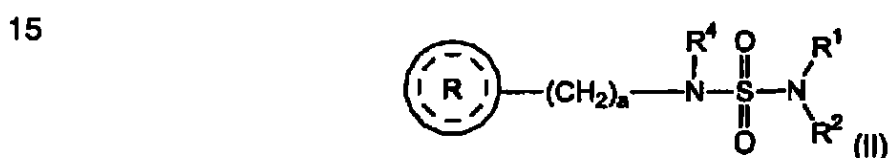
(alquilo inferior), -S-(alquilo inferior), nitro, ciano, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino y -C(O)-O-(alquilo inferior);



entonces a es 1;



La presente invención además está dirigida a derivados de sulfamida novedosos, compuestos de fórmula (II)



en donde

20 R¹ y R² cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

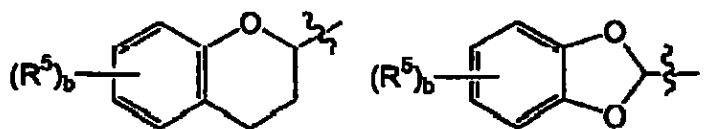
R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

a es un número entero de 1 a 2;

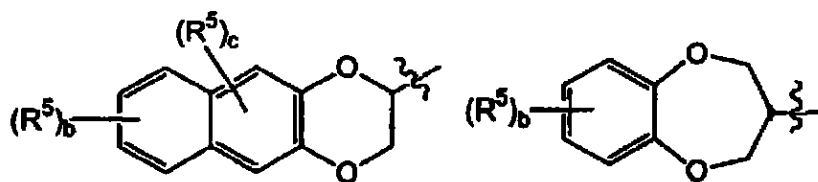
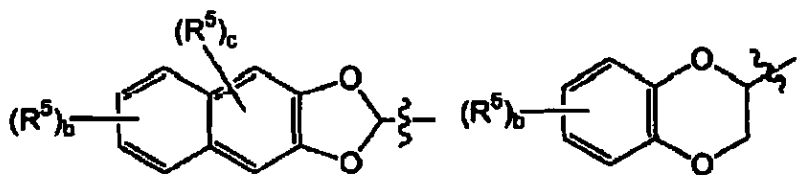


se selecciona del grupo que consiste de

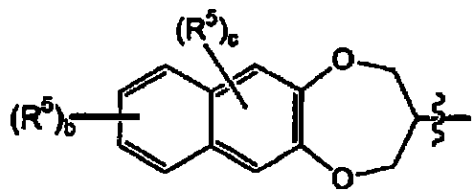
5



10



y



15

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

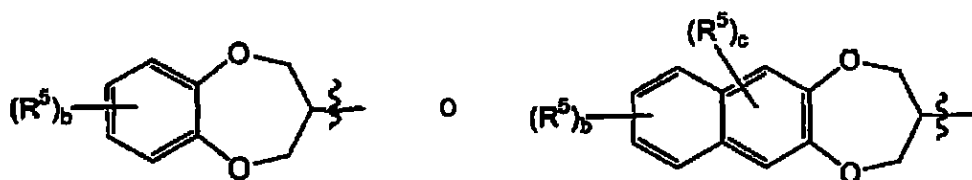
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro;

con la condición de que cuando



es

20

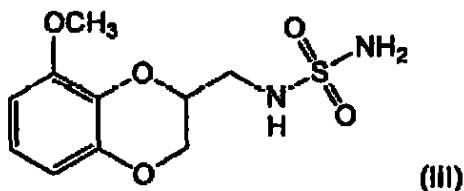


entonces a es 1;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además está dirigida a un compuesto de fórmula (III)

5



o su sal farmacéuticamente aceptable.

Lo ilustrativo de la invención es una composición farmacéutica
que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los
compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una
composición farmacéutica hecha al mezclar cualquiera de los compuestos
descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. La
ilustración de la invención es un procedimiento para producir una composición
farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos
anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

La ejemplificación de la invención es un método de tratamiento
de epilepsia y trastornos relacionados en un sujeto en necesidad del mismo
que comprende la administración a un sujeto de una cantidad
terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones
farmacéuticas descritos anteriormente.

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los
compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para el

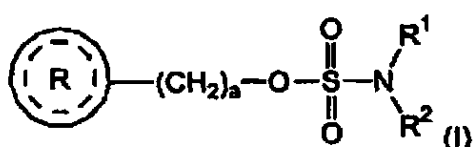
tratamiento de epilepsia o un trastorno relacionado, en un sujeto en necesidad del mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

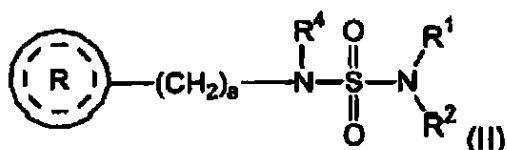
5

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

10



y



en donde R , a , R^1 , R^2 y R^4 son como se definen aquí. La

15 presente invención además está dirigida a un compuesto de fórmula (III). Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II) y fórmula (III) son útiles para el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, "halógeno" significa cloro, bromo, flúor o yodo.

20

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

similar. A menos que se indique de otra manera, "inferior" cuando se usa con alquilo significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

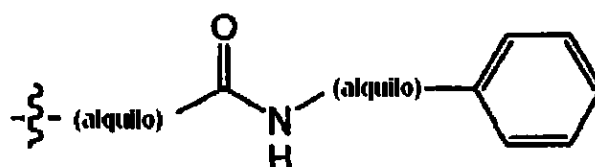
- 5 Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, "alcoxi" denota un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y lo similar.

 Como se usa aquí, la notación "*" denota la presencia de un centro estereogénico.

- 10 Cuando un grupo particular es "sustituido" (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.), este grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

- 15 Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de dichos sustituyentes es posible, dicho sustituyentes pueden ser lo mismo o diferente uno de otro.

- 20 Bajo la nomenclatura estándar usada a través de esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente "fenilo-alquilo-amino-carbonilo-alquilo" se refiere a un grupo de la fórmula



Las abreviaciones usadas en la especificación, particularmente

5 los esquemas y ejemplos, son como siguen:

	DCC	= carbodiimida de díciclohexilo
	DCE	= dicloroetano
	DCM	= diclorometano
	DIPEA o DIEA	= diisopropiletilamina
10	DMF	= N,N-dimetilformamida
	DMSO	= dimetilsulfóxido
	EDC	= etilcarbodiimida
	Et ₂ N o TEA	= trietilamina
	Et ₂ O	= dietiléter
15	EA o EtOAc	= acetato de etilo
	EtOH	= etanol
	IPA	= 2-propanol
	Hept	= heptano
	HOBT	= 1-hidroxibenzotriazol
20	HPLC	= cromatografía líquida de alta presión
	LAH	= hidruro de litio y aluminio
	M o MeOH	= metanol
	RMN	= resonancia magnética nuclear

	Pd-C	= catalizador de paladio en carbono
	RP HPLC	= cromatografía líquida de alta presión de fase inversa
	RT o rt	= temperatura ambiente
5	TEA	= trietilamina
	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetrahidrofurano
	TLC	= cromatografía de capa fina

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, los

10 términos "epilepsia y trastornos relacionados" o "epilepsia o trastorno relacionado" significan cualquier trastorno en el cual un sujeto (preferiblemente un adulto, niño o infante humano) experimenta uno o más ataques apopléjicos y/o temblores. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, epilepsia (que incluye pero no se limita a, epilepsias relacionadas

15 con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con tanto ataques apopléjicos generalizados y locales, y lo similar), ataques apopléjicos como una complicación de una enfermedad o condición (tales como ataques apopléjicos asociados con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, apoplejía,

20 trauma cerebral, estrés, cambios hormonales, uso o retiro de fármacos, uso o retiro de alcohol, pérdida de sueño y lo similar), temblor esencial, síndrome del limbo intranquilo, y lo similar. Preferiblemente, el trastorno se selecciona de epilepsia (sin consideración del tipo, implícito de causa u origen), temblor

esencial o síndrome del limbo intranquilo, más preferiblemente, el trastorno es epilepsia (sin consideración del tipo, implícito de causa u origen) o temblor esencial.

El término "sujeto" como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, cuando es o ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa aquí, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que deduce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno a ser tratado.

Como se usa aquí, el término "composición" tiene la intención de incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directamente o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Donde los compuestos de acuerdo a esta invención tienen por lo menos un centro quiral, estos en consecuencia pueden existir como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, de manera adicional pueden existir como diastereómeros. Se puede entender que todos los isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas

para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales tienen la intención de incluirse 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 tienen la intención de incluirse dentro del alcance de esta invención.

Donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo a la invención proporcionan la elevación para la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar ya sea por síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos por ejemplo, se pueden descomponer en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación salina con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por la cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden descomponer mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por la separación cromatográfica y la remoción del auxiliar quiral. De manera alternativa, los compuestos se pueden descomponer usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas

concernientes. Esto se puede llevar a cabo por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 5 1991. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsecuente conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son convertibles fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. De esta manera, en los métodos de 10 tratamiento de la presente invención, el término "administración" involucra el tratamiento de los varios trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que no se puede describir específicamente, pero que convierte al compuesto especificado *in vivo* 15 después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La presente invención provee composiciones farmacéuticas que 20 comprenden un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (II) y/o un compuesto de fórmula (III) en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente estas composiciones están en forma de dosificación unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos,

soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o rociadores líquidos, gotas, ampollitas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración mediante inhalación o insuflación. De manera

5 alternativa, la composición puede estar presente en una forma adecuada para administración una vez por semana, o una vez por mes, por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como sal de decanoato, se puede adaptar para proveer una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para la preparación de composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente

10 activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes que se forman en tabletas convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar, una composición pre-formulación sólida que contiene una

15 mezcla homogénea del ingrediente de origen. Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo se dispersa igualmente a través de la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

20 Esta composición de pre-formulación sólida entonces se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene de cerca de 1 a cerca de 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa se pueden revestir o de otra

manera componerse para proveer una forma de dosificación que produce la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, el último está en la forma de una cubierta sobre el anterior. Los dos
5 componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite el componente interior pasar intacto en el duodeno o se puede retardar en liberación. Una variedad de material se puede usar para dichas capas o revestimientos entéricos, dichos materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con dichos
10 materiales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para la administración oralmente o mediante la inyección incluyen, soluciones acuosas, sueros
sazonados adecuadamente, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones
15 sazonadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales
tales como tragacanto, acacia, alginato, dextran, carboximetilcelulosa de
20 sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (II) y/o un compuesto de fórmula (III) se mezcla íntimamente con un portador

farmacéutico de acuerdo a las técnicas de formación de compuesto farmacéuticas convencionales, cuyo portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, las formulaciones inyectables estériles i.v. se
5 prepararán usando agentes de solubilización apropiados. Una dosis unitaria contendrá cerca de 10 a cerca de 300 mg del ingrediente activo. Las tabletas que contienen algunos o todos de los siguientes ingredientes activos: lactosa acuosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato almidón de sodio, estearato de magnesio, agua purificada, cera carnauba,
10 hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, óxido de hierro sintético, y polisorbato 80. Un experto en la técnica reconocerá que las tabletas orales que contienen un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (II) y/ o un compuesto de fórmula (III) se pueden prepara de manera similar y puede contener ingredientes inactivos similares.

15 Un experto en la técnica reconocerá que las composiciones farmacéuticas que comprenden más de un ingrediente activo se pueden preparar de manera similar de acuerdo a métodos conocidos.

 En una modalidad de la presente invención R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. En otra modalidad de la presente
20 invención R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. En aún otra modalidad de la presente invención R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o R^1 y R^2 son cada uno metilo.

 En una modalidad de la presente invención $-(CH_2)_a-$ se

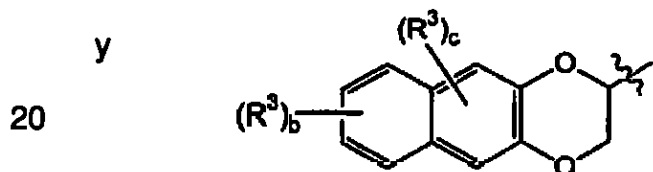
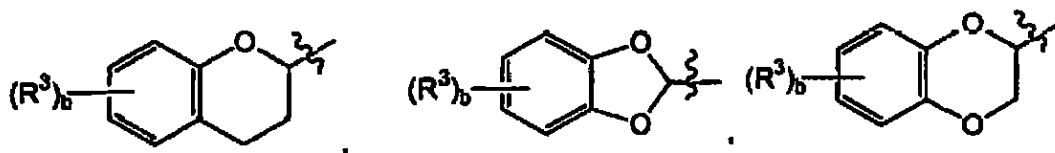
selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$. En otra modalidad de la presente invención $-(\text{CH}_2)_a-$ es $-\text{CH}_2-$.

En una modalidad de la presente R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo, preferiblemente, R^4 es hidrógeno.

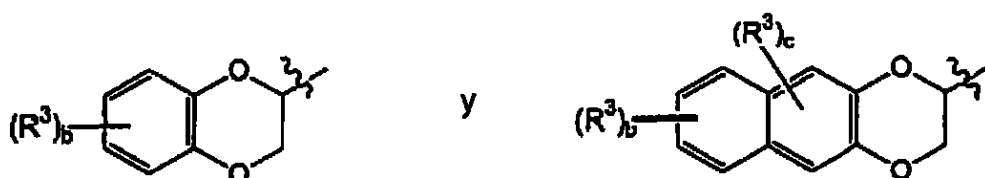
5 En una modalidad de la presente invención a es 1.

En una modalidad de la presente invención b es un número entero de 0 a 2. En otra modalidad de la presente invención c es un número entero de 0 a 2. En otra modalidad de la presente invención b es un número entero de 0 a 1. En otra modalidad de la presente invención c es un número entero de 0 a 1. En aún otra modalidad de la presente invención la suma de b y c es un número entero de 0 a 2, preferiblemente un número entero de 0 a 1. En aún otra modalidad de la presente invención b es un número entero de 0 a 2 y c es 0.

15 En una modalidad de la presente invención,  es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de



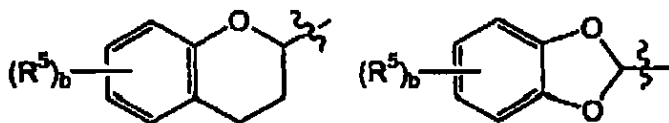
En otra modalidad de la presente invención,  es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de



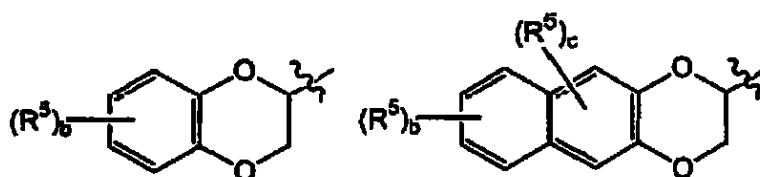
5 En una modalidad de la presente invención,  es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2-(cromanil), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(benzo[1,3]dioxolil), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinil) y
10 2-(7-cloro-benzo[1,3]dioxolil). En otra modalidad de la presente invención,

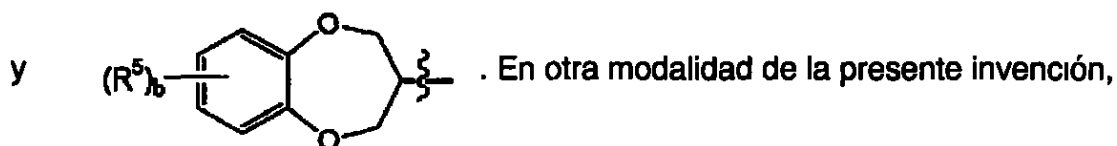
 es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil) y 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinil).
15

En una modalidad de la presente invención,  se selecciona del grupo que consiste de

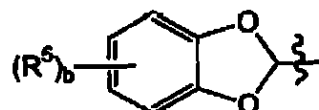


20

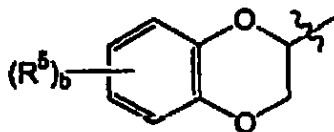




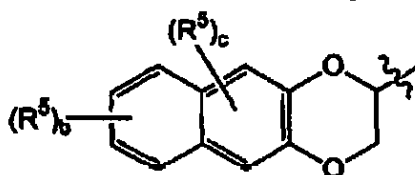
se selecciona del grupo que consiste de



5



y



En una modalidad de la presente invención,



se

10 selecciona del grupo que consiste de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(benzo[1,3]dioxolil), 3-(3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxepinil), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(cromanil), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolil), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinil) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolil).

20

En otra modalidad de la presente invención,



se

selecciona del grupo que consiste de 2-(benzo[1,3]dioxolil), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-cloro-2,3-

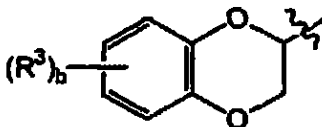
dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil).

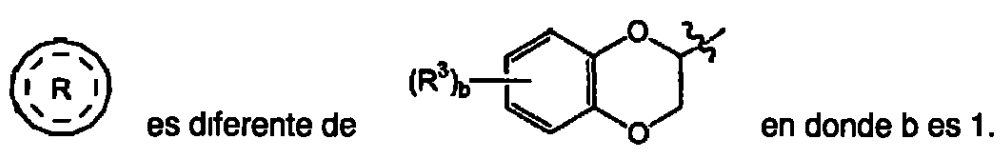
5 En otra modalidad de la presente invención,  se selecciona del grupo que consiste de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil) y 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil).

En una modalidad de la presente invención R^3 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -O-(alquilo inferior), nitro, ciano, amino, alquilamino inferior y di(alquilo inferior)amino. En otra modalidad de la presente invención R^3 se selecciona del grupo que consiste de halógeno y nitro. En otra modalidad de la presente invención R^3 se selecciona del grupo que consiste de cloro y nitro.

15 En una modalidad de la presente invención R^5 se selecciona del grupo que consiste de (II) halógeno y alquilo inferior. En otra modalidad de la presente invención R^5 se selecciona de cloro, fluoro, bromo y metilo,

En una modalidad de la presente invención, en el compuesto de

20 fórmula (I),  es diferente de  en donde b es 1 y R^3 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo inferior, alcoxi inferior y -C(O)O-(alquilo inferior). En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (I),



En una modalidad de la presente invención, el estereo-centro en el compuesto de fórmula (I) está en la configuración S. En otra modalidad de la presente invención, el estereo-centro en el compuesto de fórmula (I) está en la configuración R.

En una modalidad de la presente invención, el estereo-centro en el compuesto de fórmula (II) está en la configuración S. En otra modalidad de la presente invención, el estereo-centro en el compuesto de fórmula (II) está en la configuración R.

En una modalidad de la presente invención el compuesto de fórmula (I) está presente como una mezcla enriquecida enantioméricamente, en donde el % de enriquecimiento enantiomérico (% ee) es mayor de cerca de 75%, preferiblemente mayor de cerca de 90%, más preferiblemente mayor de cerca de 95%, más preferiblemente mayor de cerca de 98%.

En una modalidad de la presente invención el compuesto de fórmula (II) está presente como una mezcla enriquecida enantioméricamente, en donde el % de enriquecimiento enantiomérico (% ee) es mayor de cerca de 75%, preferiblemente mayor de cerca de 90%, más preferiblemente mayor de cerca de 95%, más preferiblemente mayor de cerca de 98%.

En una modalidad de la presente invención son compuestos de fórmula (I) en donde la actividad MES en 100 mg/Kg es mayor o igual a 3/5 de los ratones. En otra modalidad de la presente invención son compuestos de

fórmula (II) en donde la actividad MES en 100 mg/Kg es mayor o igual a 3/5 de los ratones.

Los compuestos representativos de la presente invención, son como se indican en los cuadros 1 y 2 posteriores. Los compuestos adicionales de la presente invención se indican en el cuadro 3. En los cuadros 1, 2 y 3 posteriores, la columna encabezada "estereo" define la configuración estereo en el átomo de carbono del heterociclo unido en el enlace marcado con una estrella. Donde no se indica la designación, el compuesto se prepara como una mezcla de configuraciones estereo. Donde una designación "R" o "S" se indica, la configuración estereo se basa en el material de inicio enriquecido enantioméricamente.

CUADRO 1

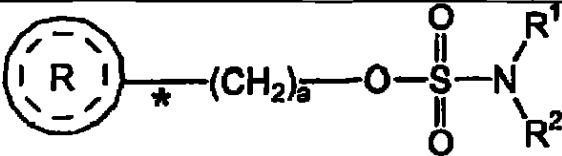
Compuestos representativos de fórmula (I)

5

10

15

20

					
ID No.		estereo	(CH ₂) _a	R ¹	R ²
11	2-(cromanil)		CH ₂	H	H
12	2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	R	CH ₂	H	H
17	2-(benzo[1,3]dioxolil)		CH ₂	H	H
21	2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	R	CH ₂	H	H
25	2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	R	CH ₂	H	H
27	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	R	CH ₂	H	H
28	2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinil)	R	CH ₂	H	H
31	2-(7-cloro-benzo[1,3]dioxolil)		CH ₂	H	H

CUADRO 2

Compuestos representativos de fórmula (II)

5

R

R⁴

O

O

R¹

R²

*

(CH₂)_a

N

ID No.	R	estereo	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
1	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)		CH ₂	NH	H	H
2	2-(benzo[1,3]dioxolil)		CH ₂	NH	H	H
3	3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinil)		CH ₂	NH	H	H
4	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
5	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	R	CH ₂	NH	H	H
6	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)		CH ₂	NH	metilo	metilo
7	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)		CH ₂	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
9	2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
10	2-(cromanil)		CH ₂	NH	H	H
13	2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
14	2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolil)		CH ₂	NH	H	H
16	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H

10

15

20

5

10

18	2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolil)		CH ₂	NH	H	H

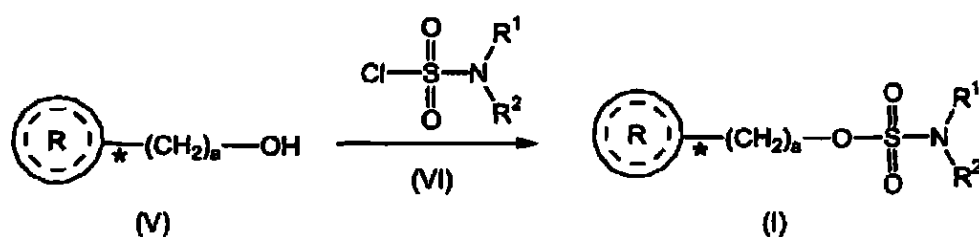
CUADRO 3

Compuestos adicionales de la presente invención

ID No.		estereo	X	NR ¹⁴	R ¹¹	R ¹²
23	2-(5-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
26	2-(6-metilcarbonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-metoxicarbonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
34	2-(6-hidroximetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H
36	2-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo al procedimiento resumido en el esquema 1.

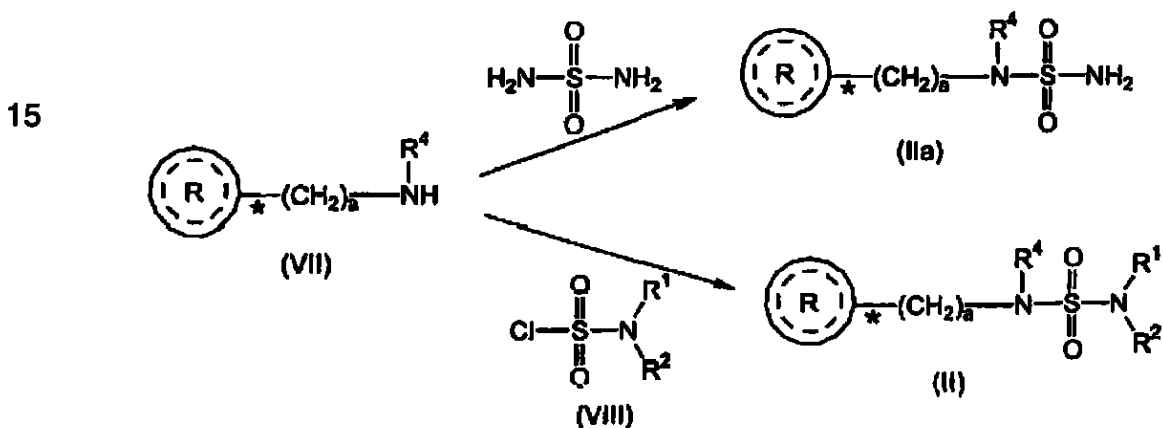
ESQUEMA 1



En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (V), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (VI), un compuesto conocido o compuesto
5 preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base tal como NaH, TEA, DIPEA, piridina, y lo similar, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO, y lo similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo
10 al procedimiento resumido en el esquema 2.

ESQUEMA 2



20 En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (VII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con sulfamida, un compuesto conocido, preferiblemente en donde la sulfamida está presente en una

cantidad en la escala de cerca de 2 a cerca de 5 equivalentes, en un solvente orgánico tal como THF, dioxano, y lo similar, preferiblemente en una temperatura elevada en la escala de cerca de 50°C a cerca de 100°C, más preferiblemente a cerca de la temperatura de reflujo, para producir el

5 compuesto correspondiente de fórmula (IIa).

De manera alternativa, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (VII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (VIII), un compuesto conocido o compuesto

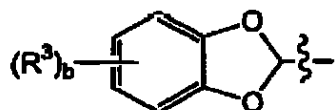
10 preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina, y lo similar, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO, y lo similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (V) en donde

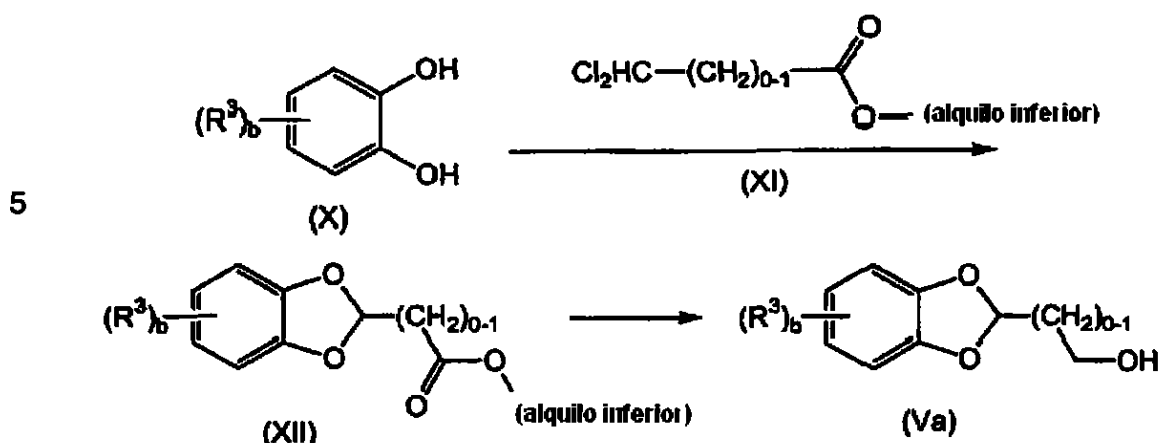


es

15



se puede preparar de acuerdo al procedimiento resumido en el esquema 3.

ESQUEMA 3

10 En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de
 fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante
 métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto sustituido
 adecuadamente de fórmula (XI), un compuesto conocido o compuesto
 15 preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base tal
 como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de
 potasio, t-butóxido de potasio, y lo similar, en un solvente orgánico tal como
 metanol, etanol, IPA, y lo similar, preferiblemente en una temperatura elevada
 en la escala de cerca de 50°C a cerca de 100°C, más preferiblemente a cerca
 de la temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de
 20 fórmula (XII).

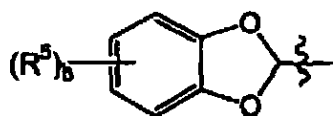
El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un agente
 reductor seleccionado adecuadamente, tal como LAH, y lo similar, en un
 solvente orgánico tal como THF, dietil éter, y lo similar, para producir el

compuesto correspondiente de fórmula (Va).

Los compuestos de fórmula (VII) en donde



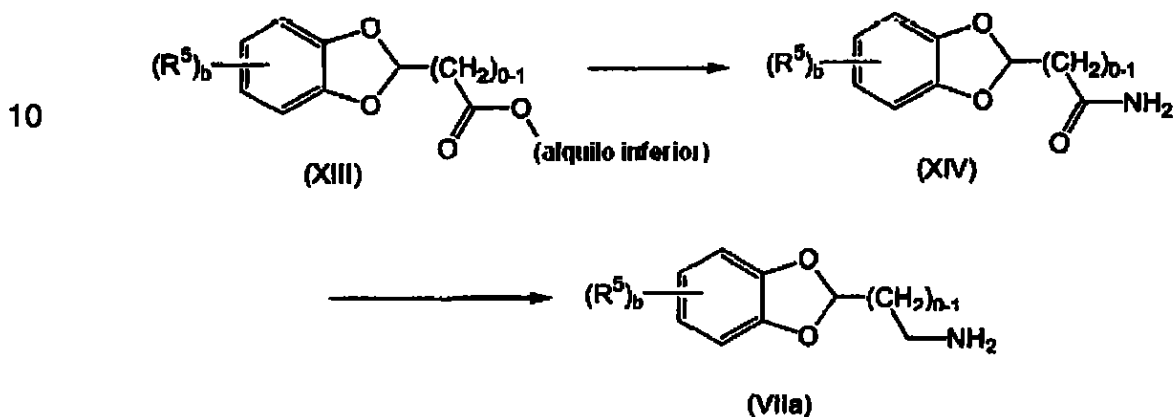
es



se pueden preparar de acuerdo al procedimiento

5 resumido en el esquema 4

ESQUEMA 4

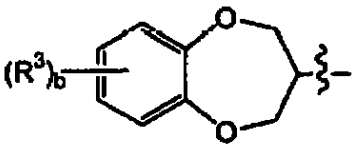


15 En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XIII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos (por ejemplo como se describe en el esquema 3 anterior) se hace reaccionar con NH_4OH , un compuesto conocido, opcionalmente en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, y lo similar, para producir el

20 compuesto correspondiente de fórmula (XIV).

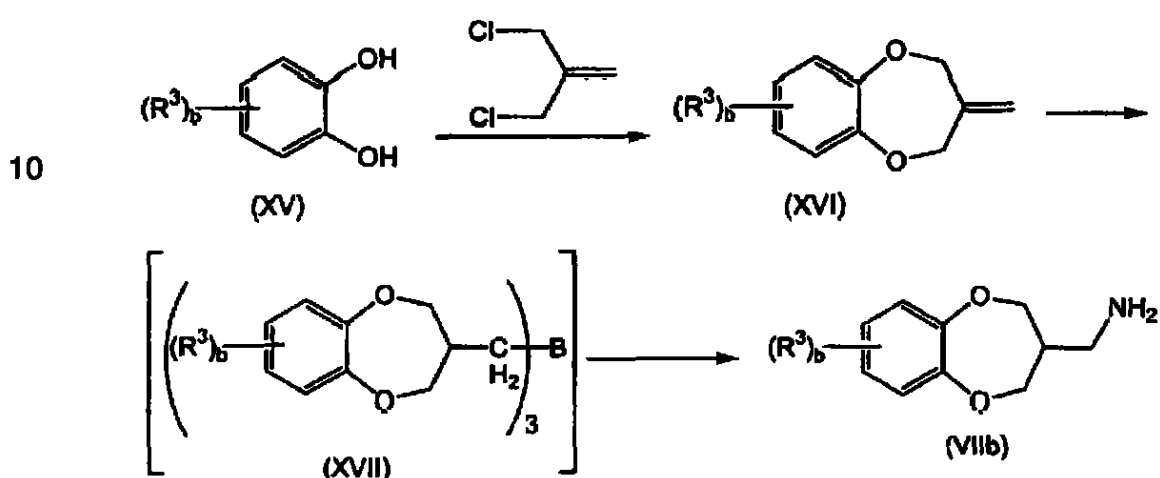
El compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con un agente reductor seleccionado adecuadamente, tal como LAH, y lo similar, en un solvente orgánico tal como THF, dietil éter, y lo similar, para producir el

compuesto correspondiente de fórmula (VIIa).

Los compuestos de fórmula (VII) en donde  se selecciona de  se pueden preparar de acuerdo al

5 procedimiento resumido en el esquema 5.

ESQUEMA 5



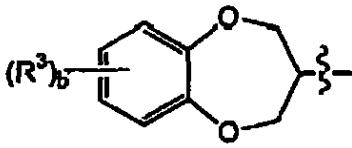
15 En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XV), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos se hace reaccionar con 3-cloro-2-clorometil-propeno, un compuesto conocido, en la presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, TEA, DIPEA, y lo similar,

20 en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, THF, dioxano, y lo similar, preferiblemente a una temperatura elevada en la escala de cerca de 50°C a cerca de 100°C, más preferiblemente, a cerca de la temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVI).

El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con borano, en un solvente orgánico tal como THF, dioxano, y lo similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVII), que preferiblemente no se aísla.

5 El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con ácido aminosulfónico, preferiblemente a una temperatura elevada en la escala de cerca de 50°C a cerca de 100°C, más preferiblemente, a cerca de la temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIIb).

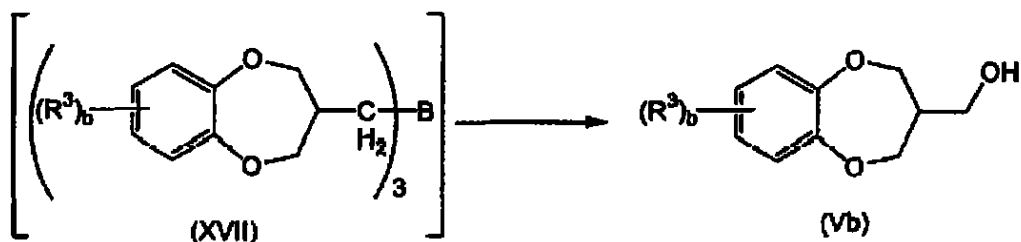
10 Los compuestos de fórmula (V) en donde  se selecciona

de  se pueden preparar de acuerdo al

procedimiento resumido en el esquema 6.

15

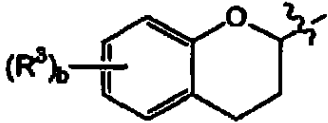
ESQUEMA 6



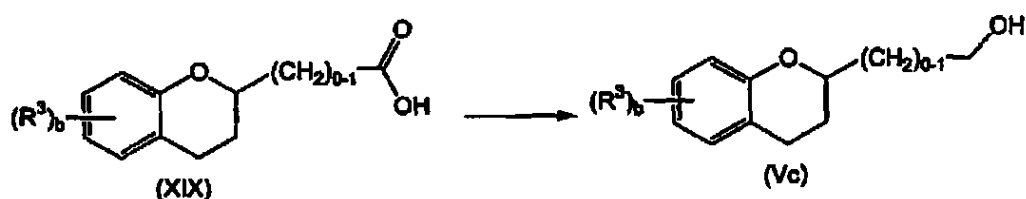
20

En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XVIII), un compuesto preparado como en el esquema 5 anterior, se hacer reaccionar con un peróxido, tal como peróxido de hidrógeno, y lo

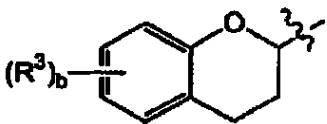
similar, en la presencia de una base tal como NaOH, KOH, y lo similar, en un solvente orgánico tal como cloroformo, DCE, DCM, y lo similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Vb)

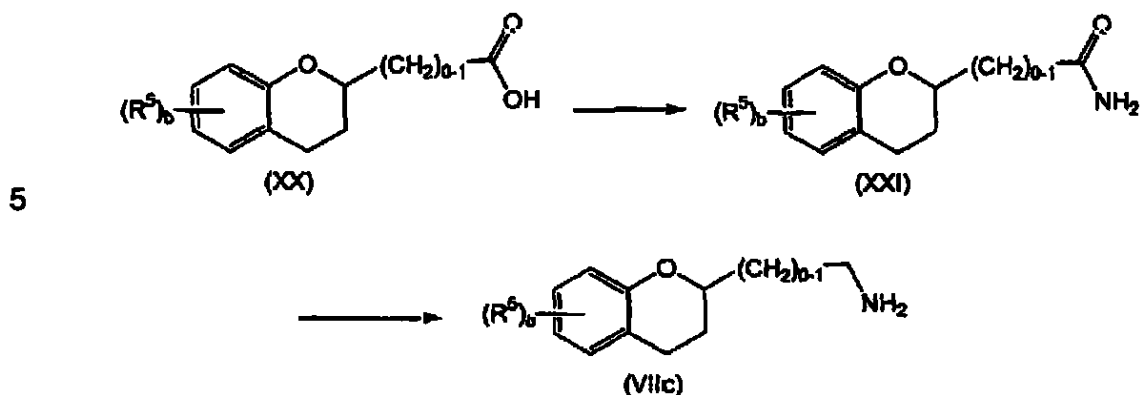
Los compuestos de fórmula (V) en donde  se selecciona de  se pueden preparar de acuerdo al procedimiento resumido en el esquema 7.

ESQUEMA 7



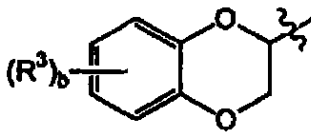
En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XIX), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un agente reductor seleccionado adecuadamente, tal como LAH, y lo similar, en un solvente orgánico tal como THF, dietil éter, y lo similar para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Vc).

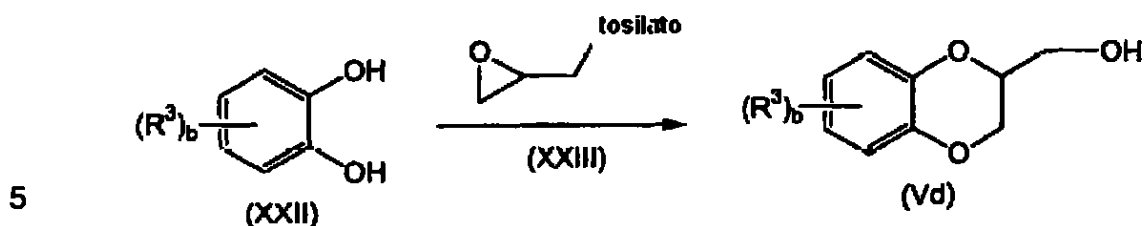
Los compuestos de fórmula (VII) en donde  se selecciona de  se pueden preparar de acuerdo al procedimiento resumido en el esquema 8.

ESQUEMA 8

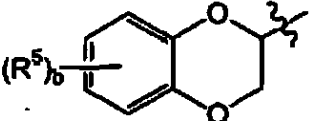
En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de
 10 fórmula (XX), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante
 métodos conocidos, se hace reaccionar con NH_4OH , en la presencia de un
 agente de acoplamiento tal como DCC, y lo similar, opcionalmente en un
 solvente orgánico tal como acetonitrilo, y lo similar, para producir el
 compuesto correspondiente de fórmula (XXI).

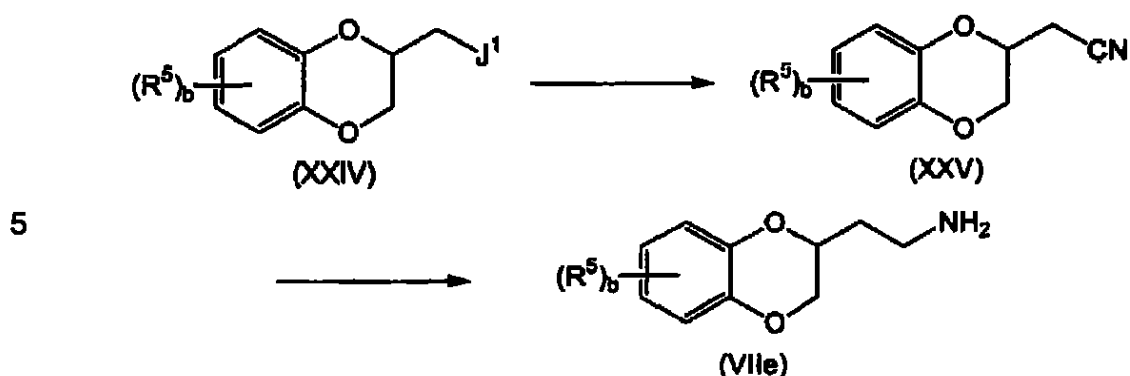
15 El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con un agente
 reductor seleccionado adecuadamente, tal como LAH, y lo similar, en un
 solvente orgánico tal como THF, dietil éter, y lo similar, para producir el
 compuesto correspondiente de fórmula (VIIc).

Los compuestos de fórmula (V) en donde  se selecciona
 20 de  y en donde a es 1, se puede preparar de acuerdo
 al procedimiento resumido en el esquema 9.

ESQUEMA 9

En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente se
 fórmula (XXII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante
 métodos conocidos, se hacen reaccionar con un compuesto sustituido
 10 adecuadamente de fórmula (XXIII), un compuesto conocido o compuesto
 preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base tal
 como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_2$, y lo similar, en un solvente orgánico tal como
 DMF, DMSO, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente, a una temperatura
 elevada en la escala de cerca de $50^\circ C$ a cerca de $100^\circ C$, más
 15 preferiblemente, a una temperatura elevada en la escala de cerca de $50^\circ C$ a
 cerca de $75^\circ C$, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Vd).

Los compuestos de fórmula (VII) en donde  se
 selecciona de  en donde a es 2, se puede preparar de
 20 acuerdo al procedimiento resumido en el esquema 10.

ESQUEMA 10

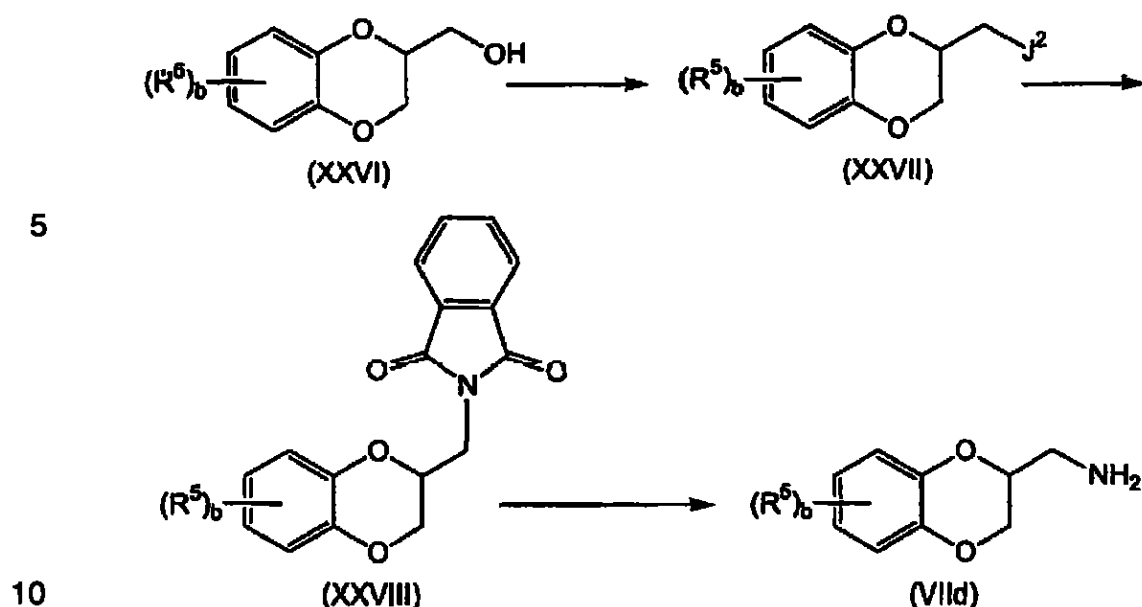
En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXIV) en donde J^1 es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, triflilo, y lo similar, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos (por ejemplo, mediante la activación del compuesto correspondiente en donde J^1 es OH), se hace reaccionar con una cianida tal como cianida de potasio, cianida de sodio, y lo similar, en un solvente orgánico tal como DMSO, DMF, THF, y lo similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXV).

El compuesto de fórmula (XXV) se reduce de acuerdo a métodos conocidos, por ejemplo al reaccionar con un agente reductor adecuado tal como LAH, borano, y lo similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIIe).

20 Los compuestos de fórmula (VII) en donde se selecciona

de $(R^5)_b$ $-CH_2CH_2NH_2$ y en donde a es 1, se pueden prepara de acuerdo

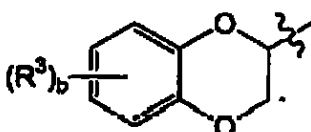
al procedimiento resumido en el esquema 11.

ESQUEMA 11

En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXVI), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos (por ejemplo de acuerdo al procedimiento resumido en el esquema 9 anterior) se activa, de acuerdo a un método conocido, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXVII), en donde J^2 es un grupo saliente adecuado, tal como tosilato, Cl, Br, I, mesilato, triflato, y lo similar.

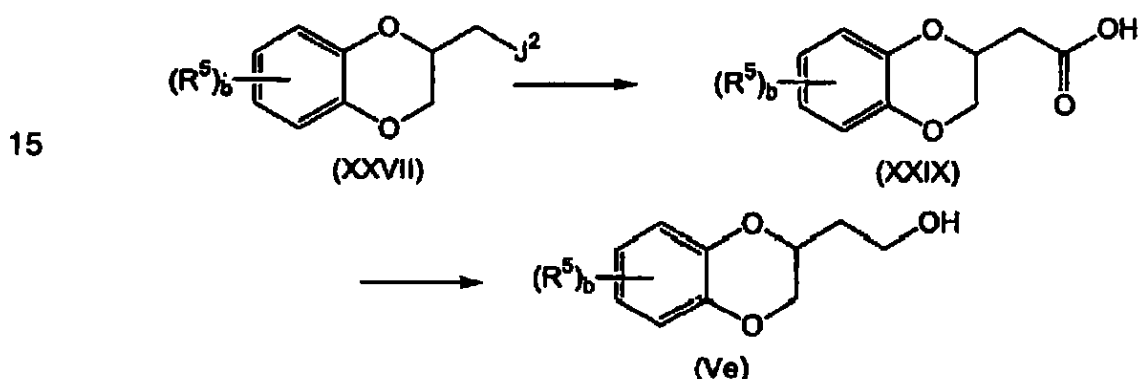
El compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar con una sal de ftalimida tal como ftalimida de potasio, ftalimida de sodio, y lo similar, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente, a una temperatura elevada en la escala de cerca de 50°C a cerca de 200°C, más preferiblemente, a cerca de la temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXVIII).

El compuesto de fórmula (XXVI) se hace reaccionar con N_2H_4 , un compuesto conocido, en un solvente orgánico tal como etanol, metanol, y lo similar, preferiblemente, a una temperatura elevada en la escala de cerca de $50^\circ C$ a cerca de $100^\circ C$, más preferiblemente, a cerca de la temperatura de reflujo, y lo similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIIId).

Los compuestos de fórmula (V) en donde  se selecciona de  y en donde a es 2, se pueden preparar de manera

similar de acuerdo al procedimiento resumido en el esquema 12.

ESQUEMA 12



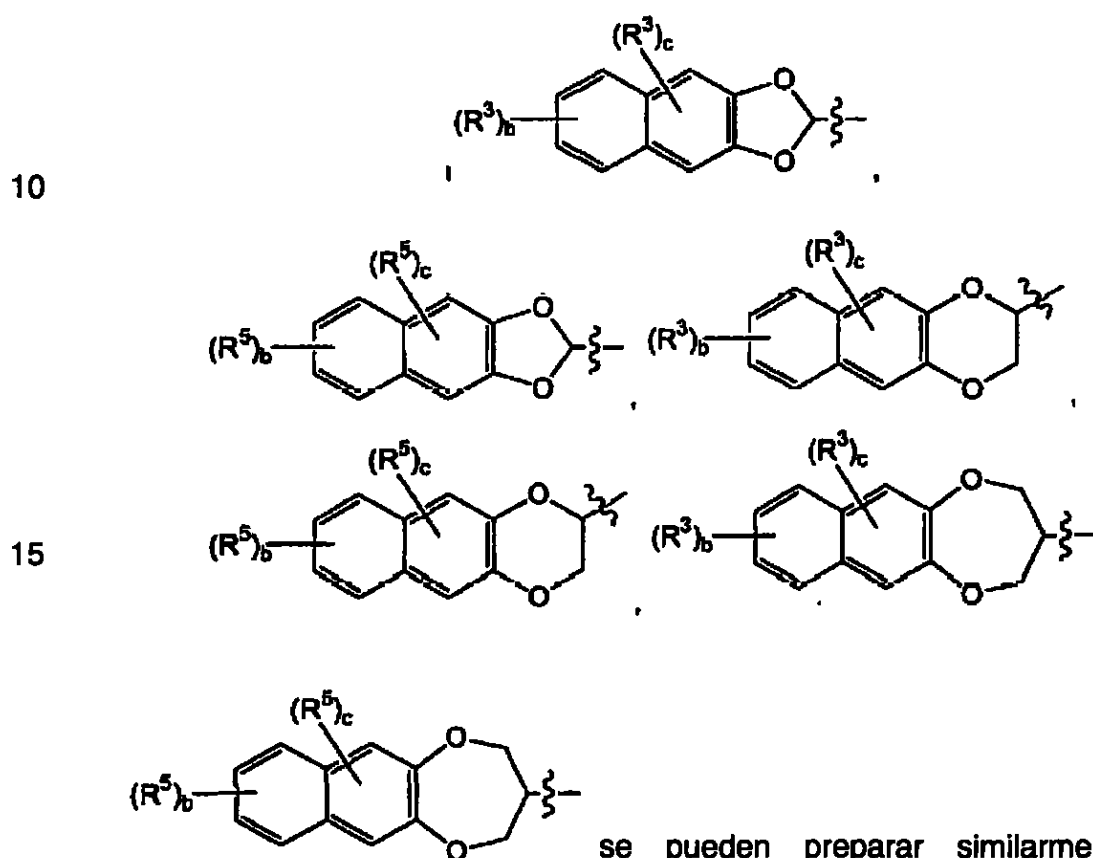
En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXVII) en donde J^2 es CN, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hidroliza de acuerdo a métodos conocidos, por ejemplo al reaccionar con un ácido o base adecuado, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIX).

El compuesto de fórmula (XXIX) se reduce de acuerdo a métodos conocidos, por ejemplo al reaccionar con un agente reductor adecuado tal como LAH, y lo similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ve).

5 Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (V) y (VII) en donde



se selecciona de



20 se pueden preparar similarmente de acuerdo a los procedimientos resumidos en los esquemas 3 hasta 12 anteriormente, al seleccionar y sustituir los compuestos fusionados con naftilo correspondientes para los materiales de inicio fusionados con benzo (por ejemplo, los compuestos de fórmula (X), (XIII), (XV), (XVIII), (XIX), (XX),

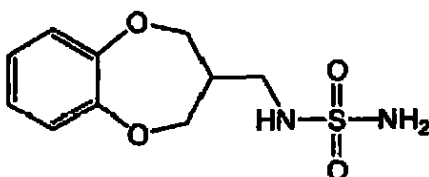
(XXII), (XXIV), etc.).

Un experto en la técnica además reconocerá que en donde un enantiómero único (o una mezcla de enantiómeros en donde un enantiómero se enriquece) de un compuesto de fórmula (V) o compuesto de fórmula (VII) se desea, el procedimiento anterior como se describe en los esquemas 1 hasta 12 se pueden aplicar al sustituir el enantiómero único correspondiente (o mezcla de enantiómeros en donde un enantiómero se enriquece) para el material de inicio apropiado.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en el entendimiento de la invención, y no tiene la intención y no se construyen para limitar en cualquiera manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

EJEMPLO 1

((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)sulfamida (compuesto #3)



Se combinan catecol (5.09 g, 46.2 mmol) y carbonato de potasio en acetonitrilo y se calienta a reflujo durante 1 hora. Se añade 2-clorometil-3-cloro-1-propeno (5.78 g, 46.2 mmol) y la reacción se continua en reflujo durante 24 horas. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se filtra. Se

evapora el filtrado y se diluye el residuo con agua y se extrae con dietil éter (3x). Se seca la solución orgánica combinada sobre MgSO_4 y se concentra. La cromatografía (2% de etil éter en hexano) produce 3-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina como un aceite incoloro

5 EM (ESI): 163.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ 6.94 (m 4H), 5.07 (s, 2H), 4.76 (s, 4H).

Se disuelve 3-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5.00 g, 30.8 mmol) en THF seco (100 ml). Se añade a 0°C borano-THF (1.0 M en THF, 10.3 ml). Se agita la reacción a RT durante 5 horas. Se añade ácido aminosulfónico (6.97 g, 61.6 mmol). Se calienta a reflujo la reacción toda la noche. Se enfría la reacción a temperatura ambiente y se añade hidróxido de sodio acuoso (3.0 M, 100 ml). Se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se seca la solución orgánica combinada sobre MgSO_4 .
10 Se concentra la solución bajo vacío y se purifica por cromatografía (2% a 8% de metanol en diclorometano) para producir ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina como un aceite incoloro.

EM (ESI): 180.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ 6.92 (m, 4H), 4.21 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.33 (amplio, 2H), 3.16 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 2.72 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 2.30 (m, 1 H).
20

Se combina ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina (2.90 g, 16.2 mmol) y sulfamida (3.11 g, 32.4 mmol) en dioxano

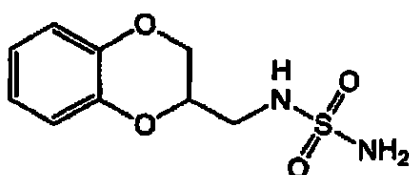
seco (60 ml) y se calienta a reflujo toda la noche. Se añade cloroformo y se remueve el precipitado mediante filtración. Se concentra el filtrado bajo vacío y se purifica por cromatografía (2% a 8% de acetona en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

5 258.8 (M+H⁺)

¹H RMN (300 MHz, DMSO), δ 6.92 (m, 4H), 6.71 (amplio, 1 H), 6.59 (amplio, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.39 (m, 1 H).

EJEMPLO 2

10 N-(2,3-dihidro-benzof[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (compuesto #1)



Se combinan 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica
 15 (4.4 g, 26 mmol) y sulfamida (5.1 g, 53 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h. Se enfría la reacción a temperatura ambiente y se filtra y descarga una pequeña cantidad de sólido. Se evapora el filtrado *in vacuo* y se purifica el residuo usando cromatografía de columna instantánea (DCM:metanol 10:1) para producir un sólido blanco. Se recristaliza el sólido a
 20 partir de DCM para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

p.f. 97.5-98.5°C

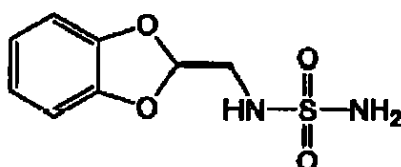
Anal. Calc: C, 44.25; H, 4.95; N, 11.47; S, 13.13

Anal. Encontrado: C, 44.28; H, 4.66; N, 11.21; S, 13.15

^1H RMN (DMSO d_6), δ 6.85 (m, 4H), 6.68 (bd s, 3H, NH), 4.28 (m, 2H), 3.97 (dd, $J = 6.9, 11.4$ Hz, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.10 (m, 1H).

EJEMPLO 3

5 (benzo[1,3]dioxol-2-ilmetil)sulfamida (compuesto #2)



10 Se combinan catecol (10.26 g, 93.2 mmol), metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 40.3 g, 186 mmol), y dicloroacetato de metilo (13.3 g, 93.2 mmol) en metanol seco (100 ml). Se calienta a reflujo la solución toda la noche. Se enfría la reacción a temperatura ambiente, se acidifica por la adición de ácido clorhídrico concentrado y después se reduce en volumen

15 bajo vacío a cerca de 50 ml. Se añade agua y se extrae la mezcla con dietil éter (3 x 100 ml). Se seca la solución orgánica combinada con MgSO_4 , se concentra a un sólido café, y se le realiza la cromatografía (2% acetato de etilo en hexano) para producir éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico como un aceite incoloro.

20 EM (ESI): 195.10 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ 6.89 (amplio, 4H), 6.29 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Se le añade a éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-

carboxílico (7.21 g, 40.0 mmol), hidróxido de amonio (29% en agua, 10 ml) y suficiente acetonitrilo para hacer la mezcla homogénea (~5 ml). Se agita la solución durante dos horas a temperatura ambiente y después se añade agua destilada. Se precipita amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico precipitada como un sólido blanco y se colecta mediante filtración y se usa sin purificación adicional.

EM (ESI): 160.00 (M+H⁺)

¹H RMN (300 MHz, DMSO), δ 7.99 (s, amplio, 1H), 7.72 (s, amplio, 1H), 6.94 (m, 2H) 6.86 (m, 2H), 6.30 (s, 1H).

Se disuelve amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (5.44 g, 32.9 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 100 ml). Se añade lentamente hidruro de litio y aluminio (LAH, 1M en THF, 39.5 ml, 39.5 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade agua destilada para destruir el LAH en exceso. Se añade hidróxido de sodio acuoso (3.0 M, 100 ml) y se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lava la solución orgánica combinada con agua y se seca sobre MgSO₄. Se evapora el solvente para producir C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como un aceite incoloro.

EM (ESI): 152.1 (M+H⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ 6.87 (m, 4H), 6.09 (t, J = 4 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 4 Hz, 2H).

Se combinan C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2.94 g, 19.4 mmol) y sulfamida (3.74 g, 38.9 mmol) en dioxano seco (50 ml) y se calienta a

reflujo la solución toda la noche. Se concentra la reacción y se le realiza la cromatografía al residuo (2% a 10% de acetona en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ESI): 230.0 (M+H⁺)

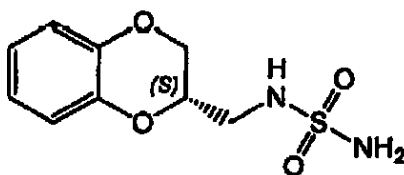
5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ 6.87 (m, 4H), 6.25 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.79 (amplio, 1H), 4.62 (amplio, 1H), 3.64 (d, J = 4 Hz, 2H).

EJEMPLO 4

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

10

#4)



15 Se agita catecol (13.2 g, 0.12 mol) y carbonato de potasio (16.6 g, 0.12 mol) en DMF (250 ml) y se añade tosilato de (2R)-glicidil (22.8 g, 0.10 mol) y se agita la reacción a 60°C durante 24 horas. Se enfría la reacción a temperatura ambiente y se diluye con agua de hielo (1 l) y se extrae con dietil éter (4 veces). Se lava la solución orgánica combinada 3 veces con 10% de

20 carbonato de potasio, una vez con agua, una vez con salmuera y se evapora *in vacuo* para producir un sólido blanco que se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (DCM:metanol - 50:1) para producir ((2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol como un sólido.

Se disuelve el sólido (13.3 g, 68 mmol) en piridina (85 ml) enfriada a 0°C, se añade cloruro de p-toluenosulfonilo (13.0 g, 68 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluye la reacción con dietil éter (1 l) y HCl 1N (1.2 l). Se separa la capa orgánica y se lava 2 veces con HCl 1N (500 ml), 4 veces con agua (150 ml), una vez con salmuera, se seca (MgSO₄) y se evapora *in vacuo* para producir un sólido blanco que se purifica por cromatografía de columna instantánea (Hept:EA - 2:1) para producir éster (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido toleuno-4-sulfónico como un sólido blanco.

10 Se combina el sólido blanco con ftalimida de potasio (14.4 g, 78 mmol) en DMF (250 ml) y se calienta a reflujo durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua con agitación vigorosa (1.5 l) y se agita 30 min. Se filtra el sólido blanco y se lava el sólido varias veces con agua, 2% de NaOH, y nuevamente con agua y se deja en aire seco para producir una (2S)-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona como un sólido en polvo blanco.

Se combina el sólido blanco en polvo con hidracina (2.75 g, 86 mmol) en EtOH (225 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se añade HCl 1N a un pH de 1.0 y se agita durante 15 minutos. Mientras se filtra el sólido y se lava con EtOH fresco (sólido desechado) y se evapora el filtrado *in vacuo* a un sólido, que se divide entre dietil éter y se diluye con NaOH acuoso. Se seca la solución de dietil éter (Na₂SO₄) y se evapora *in vacuo* para producir un aceite amarillo ligero. Se

purifica el aceite mediante cromatografía de columna instantánea (DCM:MeOH - 10:1) para producir un aceite. Se trata una porción del aceite (4.82 g, 29 mmol) en 2-propanol (250 ml) con HCl 1N (30 ml) y se calienta en un baño de corriente hasta la homogeneidad y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Después de 3 h, se enfría la mezcla con hielo durante 2 h. Se filtra un sólido laminoso blanco (la sal de HCl correspondiente de (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina) y después se recristaliza el filtrado nuevamente a partir de 2-propanol para producir un sólido blanco.

$$[\alpha]_D = -69.6 \text{ (c=1.06, EtOH)}.$$

Se divide el sólido blanco entre DCM y NaOH diluido, y se seca el DCM (NaSO₄) y se evapora *in vacuo* para producir (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como un aceite.

$$[\alpha]_D = -57.8 \text{ (c=1.40, CHCl}_3\text{)}$$

Se calienta a reflujo el aceite (2.1 g, 12.7 mmol) y sulfamida (2.44 g, 25.4 mmol) en dioxano (75 ml) durante 2 h y se purifica el producto crudo mediante cromatografía de columna instantánea (DCM:MeOH 10:1) para producir un sólido blanco, que se recristaliza a partir de DCM para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

$$\text{p.f. } 102\text{-}103^\circ\text{C}.$$

$[\alpha]_D = -45.1^\circ \text{ (c=1.05, M)}$

¹H RMN (DMSOd₆), δ 6.86 (m, 4H), 6.81 (bd s, 3H, NH), 4.3 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 1 H), 3.20 (dd, J = 5.5, 13.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 6.9, 13.7 Hz, 1 H).

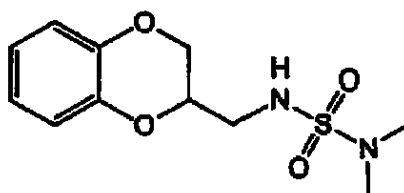
Anal Calc: C, 44.25; H, 4.95; N, 11.47; S, 13.13

Anal Encontrado. C, 44.20; H, 4.69; N, 11.40; S, 13.22.

EJEMPLO 5

5 N-(2,3-dihidro-benzof[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N',N'-dimetilsulfamida

(compuesto #6)



10

Se combina 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (8.25 g, 5.0 mmol) en trietilamina (1.52 g, 15 mmol) en DMF (10 ml) y se enfría en una baño de hielo como cloruro de dimetilsulfamoilo (1.44 g, 10 mmol) se añade. Después se agita la mezcla de reacción durante 3 hr con enfriamiento continuo. Se divide la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua, y se lava la solución de acetato de etilo con salmuera, se seca (MgSO_4) y se evapora *in vacuo* para producir un aceite. Se purifica el aceite usando cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo:hexano - 1:1) para producir un sólido blanco, que se recristaliza (acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título como un sólido flocular blanco.

20

p.f. 76-78°C.

EM 273 (MH^+)

Anal. Calc: C, 48.52; H, 5.92; N, 10.29; S, 11.78

Anal. Encontrado: C, 48.63; H, 5.62; N, 10.20; S, 11.90.

^1H RMN (CDCl_3), δ 6.87 (m, 4H), 4.59 (bd m, 1H, NH), 4.35 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 2.3, 11.4$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.0, 11.4$, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.82 (s, 6H).

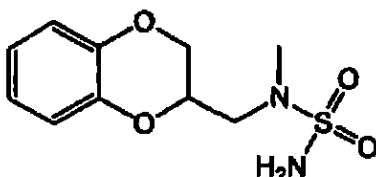
5

EJEMPLO 6

N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N-metilsulfamida (compuesto

#7)

10



Se disuelve 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (825 mg, 5 mmol) en formiato de etilo (15 ml), se calienta a reflujo durante 30 minutos y se evapora *in vacuo* para producir N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-formamida como un aceite.

Se trata el aceite en dietil éter (25 ml) con LAH 1M en THF (9.0 ml, 9.0 mmol) a 0°C y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se enfría la reacción en un baño de hielo y se templea con agua (0.50 ml), seguido por NaOH 3N (0.50 ml) y agua (0.50 ml). Entonces la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra el sólido y se evapora el filtrado *in vacuo* para producir un residuo que se divide entre HCL 1N y dietil éter. Se basifica la fase acuosa con NaOH 1N y se extrae con dietil éter. Se seca la fase orgánica (MgSO_4) y se evapora *in vacuo* para producir (2,3-dihidro-

20

benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina como un aceite.

EM 180 (MH⁺)

¹H RMN (CDCl₃), δ 6.85 (m, 4H), 4.30 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 7.9, 11.6 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).

- 5 Se combina el aceite (380 mg, 2.1 mmol) y la sulfamida (820 mg, 8.5 mmol) en dioxano (15 ml), se calienta a reflujo durante 1.5 h y se evapora *in vacuo* para producir un residuo crudo. Se purifica el residuo vía cromatografía de columna (acetato de etilo/heptano 1:1) y se recristaliza el sólido resultante a partir de acetato de etilo/hexano para producir el
- 10 compuesto del título como un sólido blanco.

p.f. 97-98°C

EM 257 (M⁺)

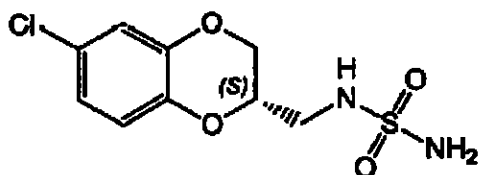
Anal. Calc: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41.

Anal. Encontrado: C, 46.48; H, 5.65; N, 10.90; S, 12.07

- 15 ¹H RMN (CDCl₃), δ 6.86 (m, 4H), 4.52 (bs, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 2.3, 11.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.5, 11.5 Hz, 1 H), 3.51 (dd, J = 6.7, 14.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 5.9, 14.9 Hz, 1 H), 2.99 (s, 3H).

EJEMPLO 7**(2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida****(compuesto #8)**

5



10 Siguiendo el procedimiento resumido en el ejemplo 4 anterior, se hace reaccionar 4-clorocatecol para producir una mezcla de (2S)-C-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina y (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (ca. relación 3:1 de isómeros de 6-cloro:7-cloro mediante RP HPLC).

15 Se disuelve la mezcla en 2-propanol (100 ml) y se añade HCl 1N en dietil éter hasta que se alcance un pH= 1.0. Se filtra la sal clorhidrato que precipita (2.65 g) y se recristaliza a partir de metanol/IPA para producir cristales blancos. Se dividen los cristales blancos entre DCM y NaOH diluido. Se seca el DCM y se evapora *in vacuo* para producir (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina purificada como un aceite.

$$[\alpha]_D = -67.8 \text{ (c= 1.51, CHCl}_3\text{)}$$

20

Se combina el aceite (7.75 mmol) y sulfamida (1.50 g, 15.5 mmol) en dioxano (50 ml) y se calienta a reflujo durante 2.0 h, se enfría a temperatura ambiente y se evapora *in vacuo* para producir un sólido. Se purifica el residuo vía columna instantánea usando DCM/metanol 20:1 para

producir el compuesto del título como un sólido blanco.

EM 277 (M^{-1})

$[\alpha]_D = -59.9^\circ$ ($c = 1.11$, M)

^1H RMN ($CDCl_3$), δ 6.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.81 (m, 2H), 4.76
5 (m, 1 H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.4$, 11.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J
= 7.1, 11.5 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H).

Anal. Calc: C, 38.78; H, 3.98; N, 10.05

Anal. Encontrado: C, 38.80; H, 3.67; N, 9.99.

Se recuperan los filtrados de sal clorhidrato cristalizada de (2S)-
10 C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina preparada
anteriormente (ca. 1:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro) y se evaporan *in vacuo*
para producir un sólido, que se divide entre DCM (200 ml) y NaOH diluido
(0.5M, 50 ml). Se lava la solución de DCM una vez con salmuera, se seca
(Na_2SO_4) y se evapora *in vacuo* para producir un aceite, que se purifica vía
15 HPLC de fase inversa (10-50% de ACN con 0.16% de TFA en agua con
0.20% de TFA) para producir (2S)-C-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-
metilamina como un residuo.

Se combina el residuo con sulfamida (0.90 g, 9.4 mmol) en
dioxano (25 ml) y se calienta a reflujo durante 2.5 h, se enfría a temperatura
20 ambiente y se evapora *in vacuo* para producir un aceite. Se purifica el aceite
mediante cromatografía de columna instantánea usando DCM/metanol - 10:1
para producir (2S)-(-)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
sulfamida como un sólido blanco.

EM 277 (M^{-1})

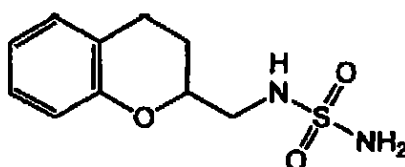
^1H RMN ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 6.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.37 (m, 1 H), 4.30 (dd, $J = 2.3, 11.6$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.0, 11.6$ Hz, 1 H), 3.38 (m, 2H).

5

EJEMPLO 8

Croman-2-ilmetilsulfamida (compuesto #10)

10



15

20

Se combina ácido croman-2-carboxílico (4.5 g, 25 mmol) y HOBT (3.86 g, 25 mmol) en DCM (40 ml) y DMF (10 ml). Se añade dimetilaminopropil etilcarbodiimida (EDC, 4.84 g, 25 mmol) a temperatura ambiente y se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añade hidróxido de amonio (2.26 ml, 33.4 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 16 horas. Se diluye la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y se ajusta el pH de la mezcla a cerca de pH= 3.0 con HCl 1N. Se separa el DCM y se extrae la fase acuosa dos veces con DCM. Se seca la fase de DCM combinada (Na_2SO_4) y se evapora *in vacuo* para producir un aceite, que se purifica con cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo) para producir un aceite.

Se agita el aceite (5.35 g, 30 mmol) en THF (90 ml) como se añade LAH 1M en THF (36 ml, 36 mmol) y después la mezcla de reacción se

agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se temple la reacción con agua, se agita durante 2 horas, se decanta la solución, se seca (Na_2SO_4) y se evapora *in vacuo* para producir C-croman-2-il-metilamina como una amina aceitosa.

- 5 Se combina la amina aceitosa (1.63 g, 10 mmol) y sulfamida (1.92 g, 20 mmol) en dioxano (50 ml) y se lleva a reflujo durante 2 h. Se enfría la solución y se evapora *in vacuo* para producir un aceite, que se purifica vía cromatografía de columna (DCM:metanol 10:1) para producir un sólido blanco. Se recristaliza el sólido a partir de acetato de etilo/hexano para producir
- 10 croman-2-ilmetilsulfamida como un sólido blanco.

p.f. 100-101°C

EM 241 (M^{-1})

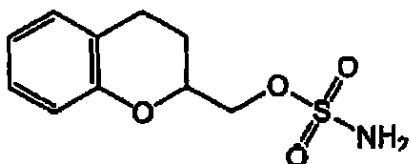
Anal. Calc: C, 49.57; H, 5.82; N, 11.56; S, 13.23

Anal. Encontrado: C, 49.57; H, 5.80; N, 11.75; S, 13.33.

15

EJEMPLO 9

Croman-2-ilmetilsulfamato (compuesto #11)



20

Se combina ácido croman-2-carboxílico (4.3 g, 24 mmol) en THF (70 ml) con LAH 1M en THF (30 ml, 30 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se temple la mezcla de reacción con agua y después

se agita durante 2 horas. Se decanta la solución de THF a partir del sólido, que se lava con THF fresco. Se seca la solución de THF combinada (Na_2SO_4) y se evapora *in vacuo* para producir croman-2-il-metanol como un aceite.

Se enfría el croman-2-il-metanol (1.97 g, 12 mmol) en DMF (30
5 ml) con un baño de hielo a cerca de 0°C bajo argón y se combina con 95% de NaH (0.39 g, 15.6 mmol), después se agita durante 30 minutos. Después se añade cloruro de sulfamoilo (2.78 g, 24 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 1 h. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separa la solución de acetato de etilo y se extrae la fase
10 acuosa dos veces con acetato de etilo. Se seca la fase de acetato de etilo combinada (MgSO_4) y se evapora *in vacuo* para producir un aceite, que se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo/hexano 1:2) para producir un sólido blanco, que se recrystaliza a partir de acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título como un sólido
15 blanco

p.f. 87-90°C

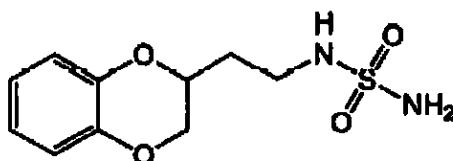
EM $[\text{M}-\text{H}]^+$ 242.1

Anal. Calc: C, 49.37; H, 5.39; N, 5.76; S, 13.18

Anal. Encontrado: C, 49.46; H, 5.17, N, 5.72; S, 13.09.

EJEMPLO 10**2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-etilsulfamida (compuesto #16)**

5



Se añade cianuro de potasio (2.05 g, 31.5 mmol) a 2-bromometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) (6.87 g, 30 mmol) en DMSO (90 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después se diluye la mezcla de reacción con agua (250 ml) y se extrae dos veces con dietil éter. Se lava el dietil éter con agua, después se lava dos veces con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora *in vacuo* para producir 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃) δ 6.89 (m, 4H), 4.50 (m, 1 H), 4.31 (dd, J = 2.3, 11.5 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 6.2, 11.6 Hz, 1 H), 2.78 (d, J = 6.1, Hz, 2H)

Se disuelve 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) en THF (50 ml) y se añade BH₃ 1M en THF (80 ml, 80 mmol) y se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 5 h, después se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade con enfriamiento en baño de hielo, HCl 2N hasta que se alcance un pH=1.0. Después se agita la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente y se evapora *in vacuo* para producir un aceite. Se divide el aceite entre NaOH 3N y dietil éter, y se lava la solución de dietil éter con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora *in vacuo* para producir 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina cruda.

EM (M+H)⁺ 180.

Se combina 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en dioxano crudo (100 ml) con sulfamida (3.0 g, 31 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 h. Se enfría la solución y se evapora *in vacuo* para producir un sólido naranja, que se purifica mediante cromatografía de columna (DCM:MeOH - 10:1) para producir un sólido blanco. Se recrystaliza el sólido a partir de DCM para producir el compuesto del título como un sólido.

EM (M-1) 257

PF 101-103°C (corr)

¹H RMN (CDCl₃) δ 6.86 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 7.4, 11.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 6.4, 12.9 Hz, 2H), 1.94 (dd, J = 6.5, 12.9, 2H).

Análisis elemental:

Medido: C, 46.48; H, 5.60; N, 10.81; S, 12.41

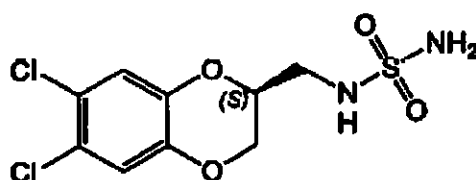
Calculado: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

EJEMPLO 11

(2S)-(-)-N-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida

(compuesto #29)

20



Se agita 4,5-diclorocatecol (8.6 g, 48 mmol) y carbonato de potasio (6.64 g, 48 mmol) en DMF (200 ml). Se añade tosilato de (2R)-glicidil (9.12 g, 40 mmol) y se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 24 h. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se diluye con
 5 agua de hielo (600 ml) y se extrae con dietil éter (4 veces). Se lava la solución orgánica combinada 3 veces con 10% de carbonato de potasio, dos veces con salmuera, se seca (MgSO₄) y se evapora *in vacuo* para producir un aceite viscoso de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol.

Se disuelve aceite de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-
 10 benzo[1,4]dioxina)metanol (6.4 g, 27 mmol) en piridina (50 ml) enfriado a 0°C. Después, se añade cloruro de p-toluenosulfonilo (5.2 g, 27 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluye la mezcla de reacción con dietil éter y HCl 1N (750 ml) y se separa la capa orgánica y se lava dos veces con HCl 1N (250 ml), una vez con agua (150 ml), dos veces
 15 con salmuera, se seca (MgSO₄) y se evapora *in vacuo* para producir sólido amarillo claro de éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 1 H), 6.83 (s, 1H), 4.37 (m, 1 H), 4.2 (m, 3H), 4.03 (dd, J = 6.3,
 20 11.7 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3H).

Se combina éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (8.0 g, 20.5 mmol) con ftalimida de potasio (6.1 g, 33 mmol) en DMF (75 ml) y se calienta a reflujo durante 1 h, se

enfria a temperatura ambiente y se vierte en agua con agitaci3n vigorosa (0.5 l) y despu3s se agita 30 min. Se filtra el s3lido blanco y se lava el s3lido varias veces con agua, 2% de NaOH, y agua nuevamente y despu3s se pasa por aire seco para producir (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (6.0 g, 80%) como un s3lido en polvo blanco.

Se combina el s3lido en polvo blanco con hidracina (1.06 g, 33 mmol) en EtOH (80 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h, despu3s se enfria a temperatura ambiente. Se a3ade HCl 1N para ajustar el pH de la mezcla de reacci3n a pH de 1.0 y despu3s se agita la mezcla de reacci3n durante 15 min. Mientras se filtra el s3lido blanco y se lava con EtOH fresco (s3lido desechado) y se evapora el filtrado *in vacuo* a un s3lido, que se divide entre dietil 3ter y NaOH acuoso diluido. Se seca la soluci3n de dietil 3ter (Na₂SO₄) y se evapora *in vacuo* para producir un aceite viscoso de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina).

¹H RMN (CDCl₃) δ 6.98 (s, 1 H), 6.96 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1 H), 4.0 (m, 1H), 2.97 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

Una porci3n del aceite (3.8 g, 16 mmol) y sulfamida (3.1 g, 32.4 mmol) se calientan a reflujo en dioxano (100 ml) durante 2 h y se purifica el producto crudo mediante cromatograf3a de columna instant3nea (DCM.MeOH 20:1) para producir el compuesto del titulo como un s3lido blanco, que se recrystaliza a partir de acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del titulo como un s3lido cristalino blanco.

EM [M+H]⁺ 311.0

p.f. 119-121°C

$[\alpha]_D = -53.4^\circ$ (c= 1.17, M)

^1H RMN (DMSOd6) δ 7.22 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (bd s, 1H), 6.68 (bd s, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 6.5, 11.5 Hz, 1 H), 3.15 (m, 2H).

5 Análisis elemental:

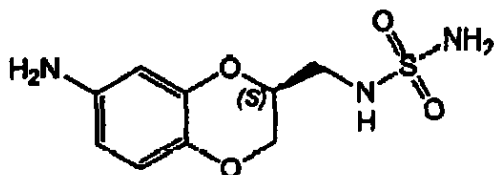
Medido: C, 34.52, H, 3.22; N, 8.95; Cl, 22.64; S, 10.24

Calculado: C, 34.64; H, 2.68; N, 8.87, Cl, 22.94; S, 10.35.

EJEMPLO 12

10 (2S)-(-)-N-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida

(compuesto #36)



15

Se prepara (2S)-(-)-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (1.2 g, 4.15 mmol) a partir de 4-nitrocatecol de acuerdo al procedimiento resumido en el ejemplo 4. Después se combina (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida con 10% de Pd/C en metanol (120 ml) y se agita bajo atmósfera de hidrógeno (2.74 kg/cm²) a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtran los sólidos y se lavan con 10% M en DCM y se evapora el filtrado *in vacuo* para producir el producto crudo. Se disuelve el producto crudo en HCl 0.2 N (25 ml), se congela y liofiliza para

20

producir el compuesto del título como un sólido laminoso blanco, como la sal clorhidrato correspondiente.

EM (M+H)⁺ 260

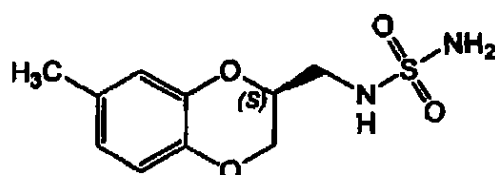
¹H RMN (DMSOd6) δ 10.2 (bd s, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.85 (s, 1H),
5 6.74 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1 H), 4.22 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 6.7, 11.4 Hz, 1 H),
3.04 (m, 2H).

EJEMPLO 13

(2S)-(-)-N-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida

10

(compuesto # 19)



El compuesto del título se prepara de acuerdo al procedimiento
15 descrito en el ejemplo 4 anterior, iniciando con 4-metilcatecol, para producir un
sólido blanco, que se recristaliza a partir de acetato de etilo/hexano para
producir el compuesto del título como un sólido blanco.

EM [M+H]⁺ 257

¹H RMN (CDCl3) δ 6.76 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.57
20 (bd s, 1H), 4.40 (m, 1 H), 4.28 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 1H), 3.45
(m, 2H), 2.25 (s, 3H).

Análisis elemental:

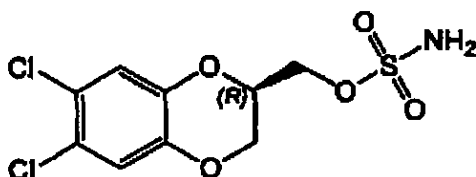
Calculado. C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

Encontrado: C, 46.65; H, 5.60; N, 10.84; S, 12.61.

EJEMPLO 14

Éster 6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido sulfámico

5



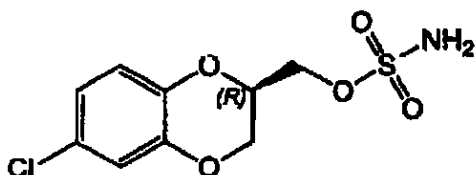
Se enfría en un baño de hielo (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-
 10 benzo[1,4]dioxin-2-ilmetanol (2.0 g, 8.5 mmol) preparado de acuerdo al
 procedimiento descrito en el ejemplo 11 anterior, en DMF (20 ml). Después,
 se añade 95% de hidruro de sodio (0.28 g, 11 mmol) bajo argón y se agita la
 mezcla de reacción 30 minutos. Se añade cloruro de sulfamilo (1.97 g, 17
 mmol) y se agita la mezcla de reacción con enfriamiento de baño de hielo.
 15 Después de 1 h, se diluye la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrae
 tres veces con acetato de etilo. Se lava con salmuera el acetato de etilo
 combinado, se seca (Na_2SO_4) y se evapora *in vacuo* a un aceite, que se
 purifica mediante cromatografía de columna instantánea (acetato de
 etilo/heptano 1:1) para producir un sólido blanco. Se recristaliza el sólido
 20 blanco a partir de benceno para producir el compuesto del título como un
 sólido blanco.

p.f. 109-111°C

EM [M-H]⁺ 312

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.65 (s, 2H), 7.26 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H), 4.58 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 2.5, 11.7 Hz, 1 H), 4.28 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 6.9, 11.7 Hz, 1H).

5

EJEMPLO 15**Éster 6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido sulfámico**

10

Se enfría en un baño de hielo (2S)-6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetanol (6.4 g, 32 mmol) que se prepara de acuerdo al procedimiento como en el ejemplo 7 anterior, en DMF (80 ml) Después, se añade 95% de hidruro de sodio (1.06 g, 42 mmol) alrededor de 20 minutos bajo argón y se agita la mezcla de reacción 30 minutos. Se añade cloruro de sulfamoilo (7.4 g, 64 mmol) alrededor de 10 min y se agita la mezcla de reacción con un enfriamiento en baño de hielo. Después de 1 h, se diluye la reacción con agua (300 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lava el acetato de etilo combinado con salmuera, se seca (MgSO_4) y se evapora *in vacuo* para producir un aceite, que se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo/hexano 1:2) para producir un sólido blanco. Se recristaliza el sólido blanco a partir de benceno tres veces para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

20

p.f. 113-116°C

EM [M-H]⁺ 278

[α]_D = -41.0° (c= 1.32, M)

¹H RMN (CDCl₃) δ 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 4.82 (bd s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 2.3, 11.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 6.3, 11.6 Hz, 1H).

Análisis elemental

Medido: C, 38.57; H, 3.42; N, 4.92; S, 11.53

Calculado: C, 38.65; H, 3.60; N, 5.01; S, 11.46

10

EJEMPLO 16

Ensayo *in vivo* prueba de electrochoque máximo (MES)

La actividad anti-convulsiva se determina usando la prueba MES, que corre de acuerdo al procedimiento descrito con detalle posteriormente.

15 Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR, Experimental selection, quantification, and evaluation of anticonvulsants. En Levy RH, et al., eds. Antiepileptic Drugs. 3rd ed. New York: Raven Press, 1989:85-102.

Ratones albinos machos CF-1 (25-35g) se ponen en ayunas durante 16 horas antes de la prueba. Los ratones se seleccionan al azar en
20 grupos de control y prueba, con los animales dosificados con vehículo o compuesto de prueba, en varias concentraciones, respectivamente. En el dato estudiado, a 30 minutos antes del choque, los ratones se dosifican oralmente con el vehículo (0.5% de metilcelulosa) o el compuesto de prueba (100-300

mg(Kg). Se inducen ataques apopléjicos mediante choques eléctricos transcorneales usando una corriente alternativa de 60 Hz, 50 mA, suministradas durante 0.2 seg. Los ratones en los grupos de prueba se someten a estímulos eléctricos en intervalos de tiempo entre 15 minutos a 4 horas siguiendo la administración del compuesto de prueba. El choque resulta en una extensión tónica del cuerpo completo inmediata. La prueba se completa cuando el curso entero de la convulsión se ha observado (usualmente, menos de 1 minuto después de la estimulación eléctrica), y los ratones entonces inmediatamente se sacrifican mediante inhalación de dióxido de carbono.

La abolición del componente del extensor tónico del cuerpo completo del ataque apopléjico se toma como en punto final de la prueba. La ausencia de este componente indica que compuesto de prueba tiene la habilidad de prevenir la extensión de la descarga del ataque apopléjico a través del tejido nervioso. El valor de ED₅₀ del compuesto de prueba (calculado cuando es apropiado) es la dosis calculada requerida para bloquear el componente extensor tónico del limbo intranquilo del ataque apopléjico inducido por MES en 50% de los roedores probados. Se usa un análisis probit para calcular el ED₅₀ y 95% de límites de confianza (FL).

Los compuestos representativos de la presente invención se prueban de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente, con resultados como se indican en el cuadro 4 posterior. Los resultados se indican como número de ratones con extensión de cuerpo completo prevenido/número total de ratones probados @ un tiempo dado (en un nivel de dosificación del

compuesto de prueba dado).

CUADRO 4

Actividad de ratón MES

5

10

15

20

ID No.	Actividad MES
1	2/4 @ 1h (300 mg/kg)
2	4/4 @ 2h (100 mg/Kg)
3	2/3 @ 1h (300 mg/Kg)
4	5/5 @ 1h (300 mg/Kg)
5	1/5 @ 2h (300 mg/Kg)
6	4/5 @ 0.5h (300 mg/Kg)
7	3/3 @ 0.5h (300 mg/Kg)
8	3/5 @ 3h (100 mg/Kg)
9	1/5 @ 1h (300 mg/Kg)
10	1/5 @ 1h (100 mg/Kg)
11	4/5 @ 1h (100 mg/kg)
12	3/5 @ 4h (100 mg/Kg)
13	2/5 @ 0.5h (10 mg/Kg)
14	3/5 @ 4h (100 mg/Kg)
15	inactivo @ 100 mg/Kg
16	5/5 @ 0.5h (300 mg/Kg)
17	4/5 @ 0.5h (100 mg/Kg)
18	inactivo @ 100 mg/Kg
19	5/5 @ 0.5h (300 mg/Kg)
20	1/5 @ 2h (100 mg/Kg)
21	5/5@ 2h (100 mg/Kg)

5

10

ID No.	Actividad MES
22	1/5 @ 4h (100 mg/Kg)
23	Inactivo @ 100 y 300 mg/Kg
24	5/5 @ 4h (300 mg/Kg)
25	5/5 @ 4h (100 mg/Kg)
26	Inactivo @ 100 y 300 mg/Kg
27	5/5 @ 4h (100 mg/Kg)
28	4/5 @ 4h (100 mg/Kg)
29	3/5 @ 4h (100 mg/Kg)
30	1/5 @ 0.5 h (100 mg/Kg)
31	3/5 @ 0.5 h (100 mg/Kg)
32	Inactivo @ 100 y 300 mg/Kg
33	1/3 @ 2h (300 mg/Kg)
34	Inactivo @ 100 y 300 mg/Kg
35	Inactivo a 100 mg/Kg
36	Inactivo @ 100 y 300 mg/Kg

15

EJEMPLO 17

Como una modalidad específica de la composición oral, se
formulan 100 mg del compuesto #8 preparado como en el ejemplo 7 con
suficiente lactosa dividida finamente para proveer una cantidad total de 580 a
20 590 mg para rellenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

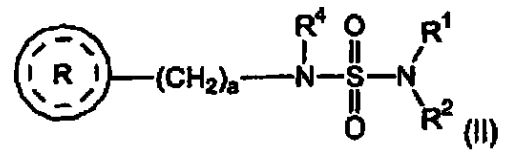
Mientras la especificación anterior muestra los principios de la
presente invención, con ejemplos que se proveen para el propósito de
ilustración, se entenderá que la práctica de la invención involucra todas las

variaciones usuales, adaptaciones y/o modificaciones como vienen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION

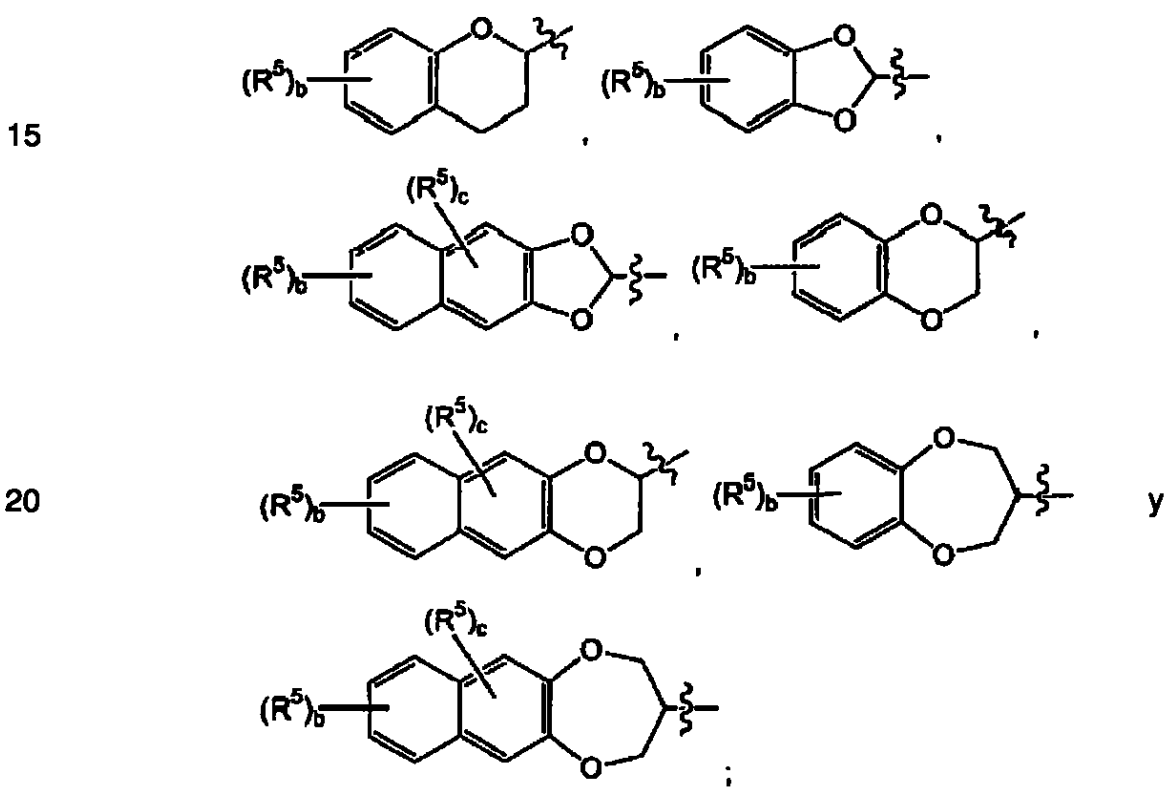
REIVINDICACIONES

5 1 - Un compuesto de fórmula (II)

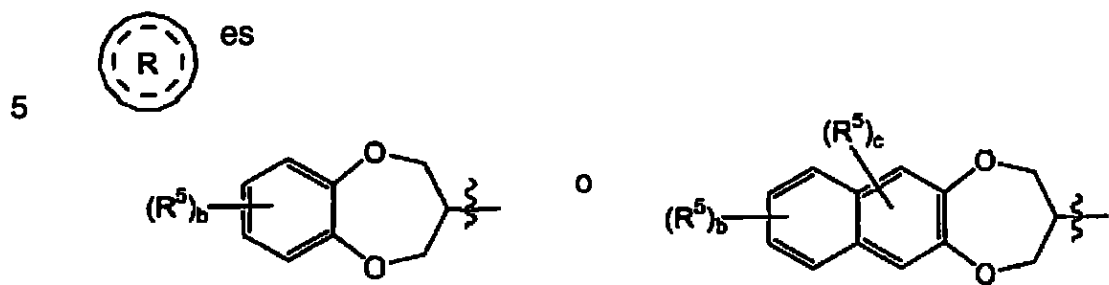


10 en donde R¹ y R² cada uno se selecciona independientemente del grupo que
consiste de hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ se selecciona del grupo que
consiste de hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;

 se selecciona del grupo que consiste de



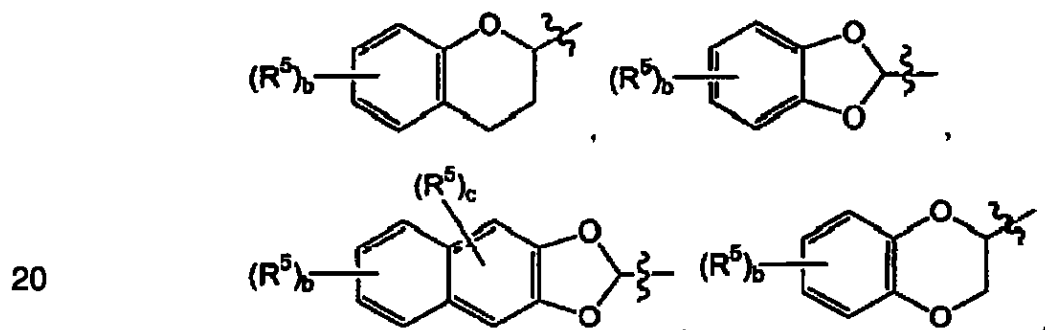
en donde b es un número entero de 0 a 4; y en donde c es un número entero de 0 a 2; cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro; con la condición de que cuando

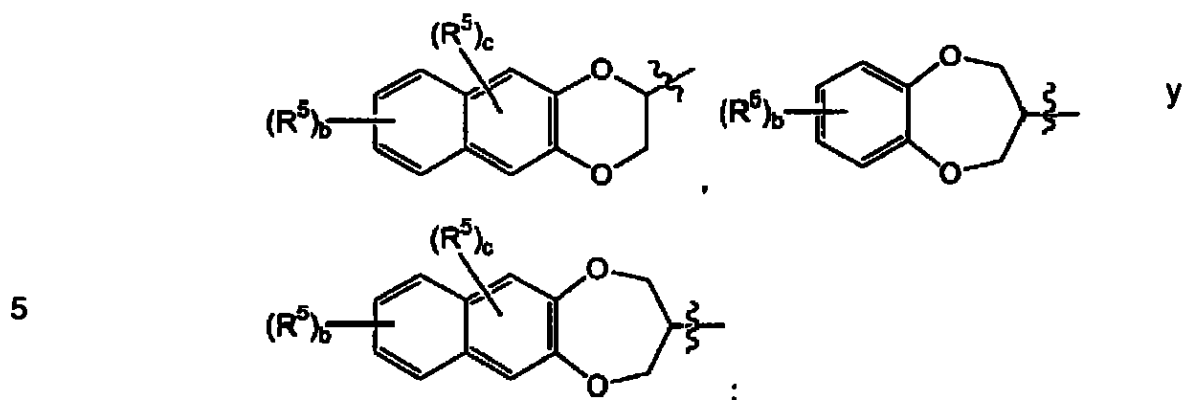


entonces a es 1; o su sal farmacéuticamente aceptable.

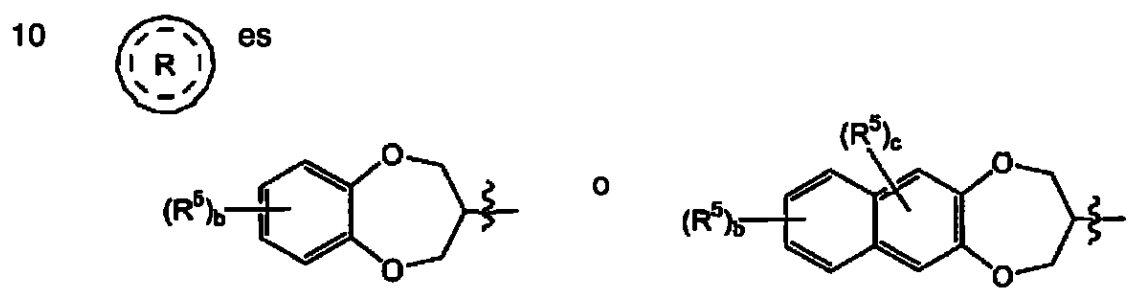
- 10 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior; R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;

- 15  se selecciona del grupo que consiste de





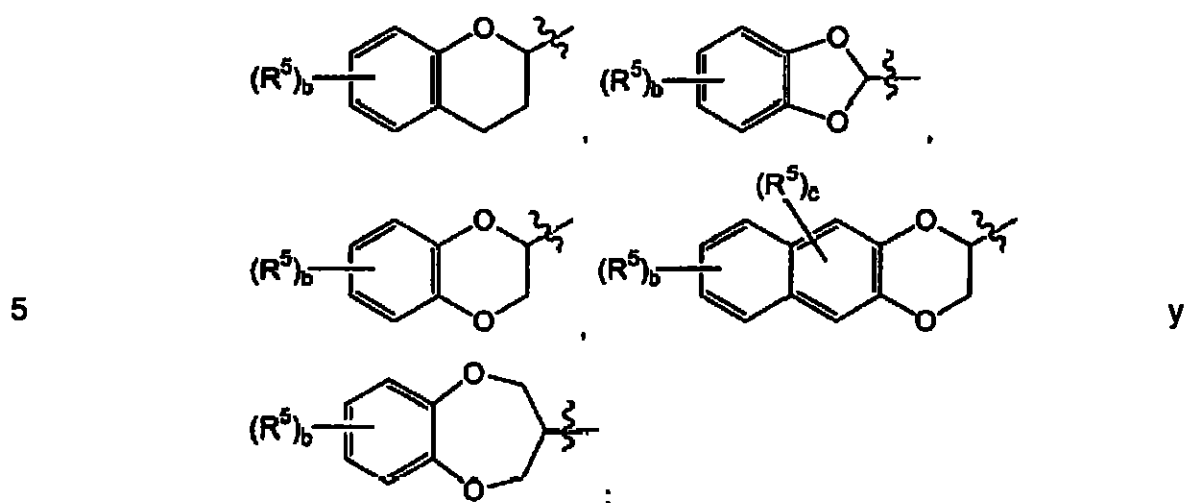
en donde b es un número entero de 0 a 2; y en donde c es un número entero de 0 a 1; cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro; con la condición de que cuando



15 entonces a es 1; o su sal farmacéuticamente aceptable.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior; R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;

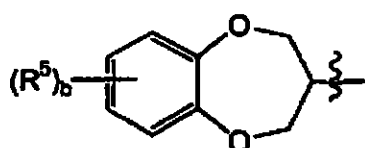




en donde b es un número entero de 0 a 2; y en donde c es 0; cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y nitro; con la condición de que cuando



sea



entonces a es 1; o su sal farmacéuticamente

aceptable.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior; R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; a es un número entero de 1 a 2;



se selecciona del grupo que consiste de

2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(benzo[1,3]dioxolil), 3-(3,4-dihidro-

benzo[1,4]dioxepinil), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(cromanil), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolil), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinil) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolil), con la condición de que cuando  es 3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinil), entonces a es 1; o su sal farmacéuticamente aceptable.

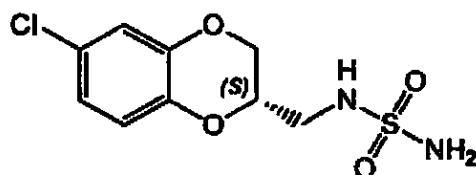
5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; a es un número entero de 1 a 2;  se selecciona del grupo que consiste de

2-(benzo[1,3]dioxolil), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil) o su sal farmacéuticamente aceptable.

6.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de N-[6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-sulfamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

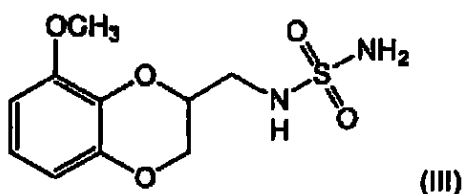
5



y su sal farmacéuticamente aceptable.

8.- Un compuesto de la fórmula (III)

10



o su sal farmacéuticamente aceptable.

15

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

10.- Una composición farmacéutica hecha al mezclar un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

11.- Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20

12.- Un método de tratamiento de epilepsia o un trastorno relacionado, en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

5 13.- Un método de tratamiento de epilepsia, en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

10 14.- El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el trastorno se selecciona de temblor esencial o síndrome del limbo intranquilo.

15.- El uso del compuesto como se define en la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para tratar epilepsia o un trastorno relacionado, en un sujeto en necesidad del mismo.

PRD 2233 WO

1/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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/H01 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)
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 2233 WO
I	Title of Invention	NOVEL SULFAMATE AND SULFAMIDE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF EPILEPSY AND RELATED DISORDERS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Baerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No	732-524-2976
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com

PRD 2233 WO

2/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	MCCOMSEY, David F.
III-1-5	Address	1125 Victoria Road Warminster, PA 18974 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	PARKER, Michael N.
III-2-5	Address	3587 Gray Fox Drive Chalfont, PA 18914 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-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)	REITZ, Alen B.
III-3-5	Address	109 Greenbriar Road Lansdale, PA 18922 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MARYANOFF, Bruce R.
III-4-5	Address	4029 Devonshire Drive Forest Grove, PA 18922 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US

PRD 2233 WO

3/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

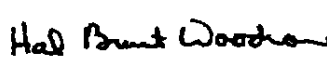
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No	732 524 2976
IV-1-4	Facsimile No	732 524 2808
IV-1-5	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No	27,200
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	WOODROW, Hal B.
IV-2-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-2-3	Telephone No	732-524-2976
IV-2-4	Facsimile No	743-524-2808
IV-2-5	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
IV-2-6	Agent's registration No	32,501
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	16 June 2004 (16.06.2004)
VI-1-2	Number	60/580,178
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s)	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PRD 2233 WO

4/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	54	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	67	
	Accompanying forms	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-29	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Hal B. Woodrow	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

PRD 2233 WO

1/1

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(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 0002.169)	
0-8	Applicant's or agent's file reference	PRD 2233 WO	
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒	300
12-2-1	Search fee S	⇒	2075
12-2-2	International search to be carried out by	EP	
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1211	
12-4	Remaining sheets	37	
12-5	Additional amount (X)13		
12-6	Total additional amount M	481	
12-7	I1 + I2 =	1692	
12-12	EASY Filing reduction R	-87	
12-13	Total international filing fee (I-R) I	⇒	1605
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+I+P)	⇒	4000
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/PRD2233 WO/HBW	
12-22	Date	16 June 2005 (16.06.2005)	
12-23	Name and signature	Hal B. Woodrow, Proxy Holder <i>Hal Brent Woodrow</i>	

PCT

Original (for SUBMISSION)

13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

ABSTRACT

The present invention is directed to novel sulfamide and sulfamate denvatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of epilepsy and related disorders.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 January 2006 (19.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/007435 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 321/08,
319/20, 317/58, 311/58, A61K 31/357, 31/353, A61P
25/08

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

(21) International Application Number:
PCT/US2005/021513

(22) International Filing Date: 16 June 2005 (16 06 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/580,178 16 June 2004 (16.06 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE],
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MCCOMSEY,
David, F. [US/US], 1125 Victoria Road, Warminster, PA
18974 (US). PARKER, Michael, N. [US/US], 3587 Gray
Fox Drive, Chalfont, PA 18914 (US). REITZ, Allen, B.
[US/US], 109 Greenbriar Road, Lansdale, PA 18922 (US)
MARYANOFF, Bruce, E. [US/US], 4029 Devonshire
Drive, Forest Grove, PA 18922 (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, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, 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, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: SULFAMATE AND SULFAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF EPILEPSY AND RELATED DIS-
ORDERS

(57) Abstract: The present invention is directed to novel sulfamide and sulfamate dervatives, pharmaceutical composlons contain-
ing them and their use in the treatment of epilepsy and related disorders.



WO 2006/007435 A1

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D321/08 C07D319/20 C07D317/58 C07D311/58 A61K31/357
A61K31/353 A61P25/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D 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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
T	B. E. MARYANOFF ET AL.: "Comparison of Sulfamate and Sulfamide Groups for the Inhibition of Carbonic Anhydrase-II by Using Topiramate as a Structural Platform" J. MED. CHEM., vol. 48, no. 6, 13 December 2004 (2004-12-13), pages 1941-1947, XP002345002 * Compounds of formulae 14 to 17 * — / —	1-15

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

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents.

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2005

Date of mailing of the international search report

27/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Herz, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	B. E. MARYANOFF ET AL.: "Anticonvulsant O-Alkyl Sulfamates. 2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)-.betas. -D-fructopyranose Sulfamate and Related Compounds" J. MED. CHEM., vol. 30, no. 5, 1987, pages 880-887, XP002345003 * Compounds of formulae 14 & 15 * tables I-III	1-15
Y	EP 0 138 441 A (MCNEILLAB, INC.) 24 April 1985 (1985-04-24) claims 1-14; example 5	1-15

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0138441	A	24-04-1985	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	09-12-1991
			DK 457784 A	27-03-1985
			ES 8602634 A1	16-03-1986
			FI 843765 A	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
			NL 990025 I1	01-11-1999
			NO 843836 A	27-03-1985
			NZ 209494 A	06-03-1987
			US 4513006 A	23-04-1985
			ZA 8407550 A	28-05-1986

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMINACIÓN PRELIMINAR

A See form PCT/ISA/220	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 43bis.1)	
	Fecha de Envío (día/mes/año) ver formato PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
	RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente Ver formato PCT/ISA/220	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Solicitud Internacional No PCT/US2005/021513	16/06/2005	16/06/2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D321/08, C07D319/20, C07D317/58, C07D311/58, A61K31/357, A61K31/353, A61P25/08		
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA, N V		

1 Este opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos

- I ☒ Base de la opinion
- II ☐ Prioridad
- III ☒ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Declaración motivada conforme a la Regla 43bis 1 (a)(i) con relación a la novedad, nivel inventivo
- VI o aplicación industrial, citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VII ☐ Ciertos documentos citados
- VIII ☒ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- IX ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. SIGUIENTE ACCIÓN

Si una solicitud de examen preliminar internacional es hecha, esta opinión será usualmente considerada como una opinión escrita de la autoridad del examen preliminar internacional. Sin embargo, esto no aplica si el solicitante escoge otra autoridad como IPEA y la escogida IPEA ha notificado a la oficina internacional bajo la regla 66 1 bis (b) que opiniones escritas de la autoridad de búsqueda internacional no serán considerados.

En esta opinión, como se indica arriba, será considerada como una opinión escrita de la IPEA, el solicitante es invitado a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto con, si fuera apropiado, modificaciones antes de la expiración de tres meses desde la fecha de envío del formato PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses de la fecha de prioridad, cualquiera que expire con posterioridad.

Para opciones adicionales, ver formato PCT/ISA/220

3 Para opciones adicionales ver notas de la formato PCT/ISA/220

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional	Oficial Autorizado/ Examinador
Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-o Tx. 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Herz, C. Teléfono +49 89 2399-8275

Formato (PCT/ISA/237) (hoja de cubierta) (enero 2004)

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No PCT/US2005/021513

I. BASE DEL INFORME

- 1 En relación con el idioma, esta opinión ha sido establecida con base en la solicitud internacional como fue presentada, a menos que se indique lo contrario en este ítem

____ Esta opinión fue establecida con base en la traducción de la lengua original al siguiente idioma____, que es el idioma de traducción prescrito para los presupuestos de la búsqueda internacional (bajo las reglas 12.3 y 23.1 (b))

- 2 Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias

☞ a tipo de material

____ lista de secuencias.

____ tabla relacionada con la lista de secuencias

b formato del material.

____ en formato escrito

____ en formato de computador legible.

c tiempo de presentación

____ contenido en la solicitud internacional como fue presentado

____ presentado con la solicitud internacional en computador y legible a computador

____ allegado subsiguientemente a esta autoridad para los propósitos de la búsqueda

- 3 ____ En adición, en caso de que haya mas de una copia o versión de la lista de secuencias o/y tabla relacionada presentada, las requeridas opiniones relacionadas con que la información en la subsiguiente o adicionales copias son idénticas de aquellas de la solicitud como fue presentada y que no van mas allá de la solicitud como fue presentada fueron proporcionadas

4 Comentarios adicionales

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No PCT/US 2005/021513

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

- 1 Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel intensivo (no ser obvia), o ser aplicable industrialmente no se han examinado con respecto a

☐ La solicitud internacional completa,

☒ Las reivindicaciones Nos 12-14

En razón a

☐ La dicha solicitud internacional, o las dichas reivindicaciones Nos 12, 14 relacionadas con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (especifique)

☐ La descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares adelante*) o dichas reivindicaciones Nos no son tan claras que no se puede formar un concepto significativo (*especifique*)

☐ Las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos son de esta forma inadecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar un concepto significativo

☐ No se ha establecido reporte de búsqueda internacional para las dichas reivindicaciones Nos 18, 20 con relación a la aplicación industrial

☐ El listado de secuencias de aminoácido y/o nucleótido no cumplen con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que

La forma escrita

☐ no se ha suministrado

☐ no cumple con el estándar

La forma legible por computador

☐ no se ha suministrado

☐ no cumple con el estándar

☐ Las tablas relacionadas con las listas de secuencias de aminoácido y/o nucleótido, si solo en la forma legible por computador, no cumple con los requerimientos técnicos suministrado en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

V. Declaración motivada conforme a la Regla 43bis.1 (a)(i) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1 Declaración

Novedad (N)	SI	Reivindicaciones 1-11,15
	NO	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	SI	Reivindicaciones
	NO	Reivindicaciones 1-11,15
Aplicación Industrial (IA)	SI	Reivindicaciones 1-11,15
	NO	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Box No. VIII Ciertas observaciones de la solicitud internacional

Las siguientes observaciones de la claudad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o respecto de la pregunta de cómo las reivindicaciones están plenamente sustentadas en la descripción es hecha

Ver hoja separada.

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No
PCT/US2005/021513

1. Las reivindicaciones 12 a 14 están dirigidas a un método terapéutico ejecutado en humanos. Bajo los términos de la regla 67.1 (iv) PCT, la Autoridad Internacional del Examen Preliminar no necesitó llevar a cabo un análisis de tales reivindicaciones.
2. Debido a la invariable presencia de un grupo sulfamidoalquil el cual está enlazado a un benzo-fusionado heterociclo que contiene oxígeno, los compuestos reivindicados son considerados nuevos vis à vis con respecto al estado del arte representado por los documentos citados en el Reporte Internacional de Búsqueda (ISER).

Con respecto a la presencia de nivel inventivo se hace referencia a los documentos clasificados "Y" en el ISER en donde compuestos similares que poseen actividad inhibitoria de la anhidrasa carbónica han sido divulgados. Los sustituyentes de estos documentos son similares o iguales a los dados en la presente solicitud.

Considerando estos hechos la persona experta en el arte tendría que contar con la actividad inhibitoria de la anhidrasa carbónica cuando la modificación de la porción base y/o de los grupos sustitutos de compuestos divulgados en el arte. Así representando solamente efectos fiables, los compuestos reclamados se consideran obvios.

Por lo tanto, actualmente, las reivindicaciones están careciendo de nivel inventivo bajo artículo 33(3) PCT.

Por consiguiente, se debe demostrar en donde radica el nivel inventivo en los compuestos reivindicados, por ejemplo, mostrando una mejora significativa en la característica relevante a la solución del problema indicado. Si se elige dar evidencia usando pruebas comparativas, éstas se deben realizar en lo que se refiere al estado del arte más cercano.

3. La razón para la excepción en la reivindicación 1 es confusa, en el caso donde la excepción ha sido introducida para evitar una objeción de novedad y de acuerdo a la regla 5 PCT, el arte anterior correspondiente debería ser incluido con la especificación

El uso de términos como "alquil liviano" a través de las reivindicaciones no definen el alcance de las mismas al no indicar sustituyentes específicos. Por consiguiente no es claro si los compuestos implicados caen dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente solicitud y/o constituyen una solución al problema indicado en la solicitud. Como especies químicas pueden ser precisamente definidas por medio de la identidad y el número de átomos involucrados (confróntese las definiciones dadas en las páginas 7 y 8) la incorporación de sustituyentes específicos dados en la especificación es por lo tanto necesaria (Artículos 6, 33(3) PCT).

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

RECEIVED

PCT SEP 28 2005

To:

I&J PAT. DKT. SECTION

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day:month:year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2005/021513

International filing date (day:month:year)
16.06 2005

Priority date (day:month:year)
16 06 2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D321.08, C07D319/20, C07D317/58, C07D311/58, A61K31/357, A61K31/353, A61P25/08

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the opinion
- ☐ Box No II Priority
- ☒ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI Certain documents cited
- ☐ Box No VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Herz, C

Telephone No +49 89 2399-8275



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/021513

Box No. 1 Basis of the opinion

- 1 With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
- 2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of
 - a type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/021513

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 12-14

because

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions

☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-11,15
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-11,15
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-11,15
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

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

International application No

PCT/US2005/021513

1. Claims 12 to 14 are directed to a therapeutical method performed on humans. Under the terms of Rule 67.1 (iv) PCT, the International Preliminary Examination Authority is not required to carry out an examination on such claims.

2. Due to the invariable presence of a sulfamidoalkyl group which is bonded to an oxygen-containing benzo-fused heterocycle the compounds claimed are considered to be novel vis-à-vis the state of the art as represented by the documents cited in the International Search Report (ISER).

With regard to the presence of inventive step reference is made to the documents classified "Y" in the ISER wherein similar compounds possessing carbonic anhydrase inhibitory activity have been disclosed. Substituents therein are the same as or similar to those given in the present application.

Taking into account these facts the man skilled in the art would have to expect the carbonic anhydrase inhibitory activity when modifying the basic moiety and/or the substituents of the groups of compounds disclosed in the state of the art. Thus representing only predictable effects the compounds claimed are considered to be obvious.

Consequently, at present, claims are lacking inventive step under Article 33 (3) PCT.

Accordingly it is to be demonstrated wherein the inventive step lies in the compounds claimed, e.g. by showing a significant improvement in the property relevant to the solution of the stated problem. If it is chosen to give evidence using comparative tests, these must be carried out in respect of the closest state of the art.

3. The reason for the disclaimer in Claim 1 is unclear, in the case where the disclaimer has been introduced to avoid a novelty objection and according to Rule 5 PCT the corresponding prior art should be included with the specification.

The use of the term "lower alkyl" throughout the claims without further definitive qualification therein renders this claim obscure in scope in that it does not indicate any specific substituents. Therefore it is not clear whether the compounds implied fall within the scope of the claims of the present application and/or constitute a solution to the problem underlying the application. As chemical species can be precisely defined by the identity and number of atoms involved (cf. the definitions given on pages 7 and 8) the incorporation of the specific substituents given in the specification is therefore necessary (Articles 6, 33 (3) PCT).

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL			
(1) N° de solicitud		(22) Fecha de solicitud	
(51) Clasificación Internacional C07D 321/08			
(71) Solicitante (es)			
JANSSEN PHARMACEUTICA N V			
(72) Inventor(es)		MCCOMSEY, David, F // PARKER, Michael, N // REITZ, Alen, B //	
MARYANOFF, Bruce, E			
(74) Agente		JIMENA ESCOBAR URIBE	
(30) Prondad Estadinense		(31) No. Prioridad 60/580,178	
		(32) Fecha 16/06/04	
		(33) País US	
(85) Fecha inicio fase nacional		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc PCT		Fecha 19/01/06	
Fecha de presentación de la solicitud 16/06/05		No Publicación WO 2006/007435 A1	
No de solicitud PCT/US2005/021513			
(54) Título: DERIVADOS DE SULFAMATO Y SULFAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS.			
(57) Resumen			
La presente invención se refiere a denvados de sulfamida y sulfamato, a composiciones farmacéutcas que los contienen y, a su uso en el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados			

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud		(22) Fecha de solicitud	
(51) Clasificación internacional C07D 321/08			
(71) Solicitante (es)		JANSSEN PHARMACEUTICA N V	
(72) Inventor (es)		MCCOMSEY, David, F. // PARKER, Michael, N // REITZ, Alen, B // MARYANOFF, Bruce, E	
(74) Agente		JIMENA ESCOBAR URIBE	
(30) Prioridad Estadinense	(31) No Prioridad 60/580,178	(32) Fecha 16/06/04	(33) País US
(85) Fecha inicio fase nacional		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud : Fecha (dd/mm/aa)		N° publicación WO 2006/007435 A1 de 19/01/06	
No de solicitud PCT/US2005/021513 de 16/06/05			
(54) Título.		DERIVADOS DE SULFAMATO Y SULFAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

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 presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

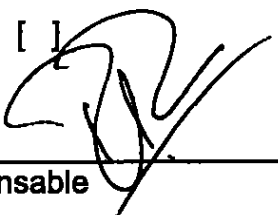
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

(11)

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA

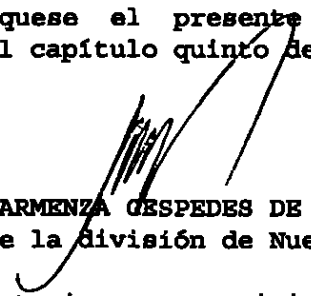
REFERENCIA	Radicación No.	06 128221
	Solicitud internacional	PCT/US2005/021513
	Fecha inicio fase nacional	16/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	867

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.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 al 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 GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ENE. 2007
adpa10