



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

07-21201

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

*NOVEDOSOS DERIVADOS DE HETEROARILSULTAMIDA BENZOFUSIONADOS UTILES
COMO AGENTES ANTICONVULSIVOS.*

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

*C07D 33/58
A61K 31/381
C07D 333/381
A61P 25/08*

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BÉLGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS

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

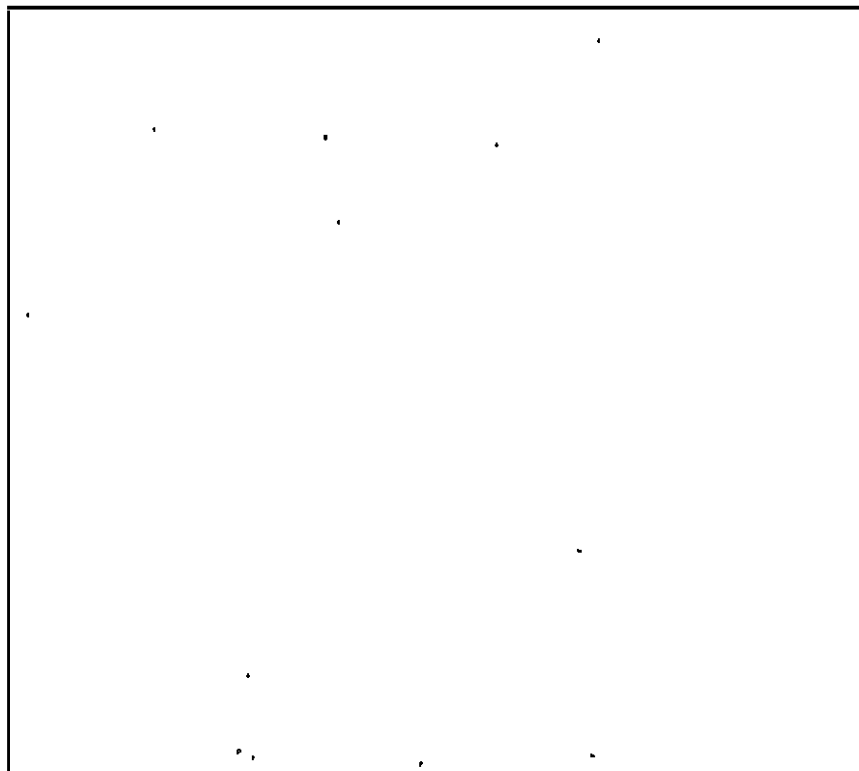
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución : Bélgica Teléfono: Fax: 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. <u>PCT/US2005/029814</u> Fecha <u>22 de agosto de 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/023861 A1</u> Fecha <u>02 de marzo de 2006</u>			
6 TÍTULO (54) <u>NOVEDOSOS DERIVADOS DE HETEROARILSULFAMIDA BENZOFUSIONADOS UTILES COMO AGENTES ANTICONVULSIVOS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 333/58</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>24 de agosto de 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/604.134</u>
9 Comprobante de pago No. <u>07 - 1.941</u> Fecha <u>10 de enero de 2007</u>			

10

ANEXOS

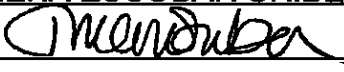
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No 17 154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ 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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

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

As. 3034/PCT

3034

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-021201-00000-0000
Fec 2007-03-02 10:54:06 Dep 2020 NUECREACIONES
Ita 11 PATENTE ITI
Evs 3/8 PAGENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.76089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,941
FECHA : ENERO 10 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50937140	10/01/2007	11,658,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **PARKER, Michael, H.**
(3587 Gray Fox Drive, Chalfot, Pennsylvania 18914, Estados Unidos de América);
- 2.) **REITZ, Allen, B.**
(10 Greenbrier Road, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 3.) **MARYANOFF, Bruce, E.**
(4029 Devonshire Drive, Forest Grove, Pennsylvania 18922, Estados Unidos de América).

4
4

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-B2340 Beerse,
Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **NOVEDOSOS DERIVADOS DE
HETEROARILSULFAMIDA BENZOFUSIONADOS
UTILES COMO AGENTES ANTICONVULSIVOS**".

Clase: C07D 333/58

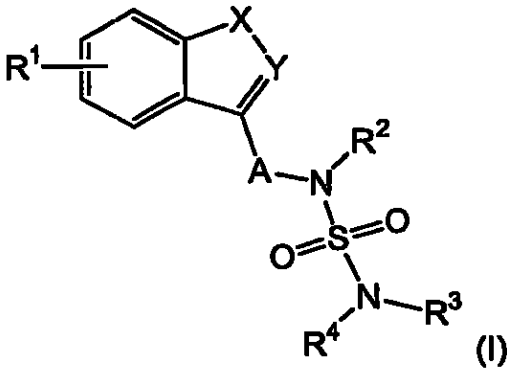

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

8
5

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 07-21201 22) Fecha de solicitud 07-03-2007 (30) Prondad Estadinense (31) No. Prioridad 60/604,134 (32) Fecha 24/08/04 (33) Pais US		(51) Int Cl C07D 333/58 ; A61K 31/381 A61P 25/08 (71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) PARKER, Michael, H. // REITZ, Allen, B. // MARYANOFF, Bruce, E. (74) Agente JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional 24-03-2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud. Fecha 22/08/05 No de solicitud PCT/US2005/029814		(87) Publicación internacional Fecha Fecha (dd/mm/aa) 02/03/06 N° publicación. WO 2006/023861 A1	
(54) Titulo NOVEDOSOS DERIVADOS DE HETEROARILSULFAMIDA BENZOFUSIONADOS UTILES COMO AGENTES ANTICONVULSIVOS.			

Rervindicación(es)

1.- Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula



en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxí, metoxi, trifluorometilo, nitro y ciano, X-Y se selecciona del grupo que consiste en -SCH-, -S-C(CH₃)-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-; A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, alternativamente, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada, parcialmente insaturada o aromática de 5 a 7 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

6
6

RESUMEN DE LA INVENCION

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

10

15

20

MC*PM*GG*PMO*GC/todas
P07/340F

NOVEDOSOS DERIVADOS DE HETEROARILSULFAMIDA
BENZOFUSIONADOS UTILES COMO AGENTES ANTICONVULSIVOS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de E.U.A. 60/604,134, presentada el 24 de agosto, 2004, la cual se incorpora en su totalidad a la presente como referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a novedosos derivados de heteroarilsulfamida benzofusionados, 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 convulsiones recurrentes debido a un proceso subyacente, crónico. La epilepsia se refiere a un fenómeno clínico más que a una sola entidad de enfermedad, debido a que existen muchas formas y causas de epilepsia. Utilizando una definición de epilepsia como dos o más convulsiones no provocadas, se estima la incidencia de la epilepsia en aproximadamente 0.3 a

0.5% en diferentes poblaciones alrededor del mundo, con la prevalencia de epilepsia estimada en 5 a 10 personas por 1,000.

Un paso esencial en la evaluación y manejo de un paciente con una convulsión es determinar el tipo de convulsión que ha ocurrido. La característica principal que distingue las diferentes categorías de convulsiones es si la actividad convulsiva es parcial (sinónimo de focal) o generalizada.

Las convulsiones parciales son aquellas en la cuales la actividad convulsiva está restringida a áreas discretas de la corteza cerebral. Si se mantiene totalmente la conciencia durante la convulsión, las manifestaciones clínicas se consideran relativamente simples y la convulsión se denomina una convulsión parcial simple. Si se perjudica la conciencia, la convulsión se denomina una convulsión parcial compleja. Un subgrupo adicional importante comprende aquellas convulsiones que inician como convulsiones parciales y posteriormente se propagan en toda la corteza, las cuales son conocidas como convulsiones parciales con generalización secundaria.

Las convulsiones generalizadas involucran esparcir regiones del cerebro simultáneamente en una manera bilateralmente simétrica. Las convulsiones de ausencia o de pequeño mal están caracterizadas por lapsos repentinos, breves, de conciencia sin pérdida de control postural. Las convulsiones de ausencia atípicas por lo general incluyen una duración más prolongada en el lapso de conciencia, un inicio y cese menos abrupto, y señales motrices más obvias que pueden incluir características focales o de lateralización. Las convulsiones generalizadas tónicas-clónicas o de gran mal,

el tipo principal de convulsiones generalizadas, están caracterizadas por un inicio abrupto, sin aviso. La fase inicial de la convulsión es normalmente una contracción tónica de los músculos, respiración afectada, una notable mejora de tono simpático que conduce a una frecuencia cardíaca, presión sanguínea, y tamaño pupilar incrementados. Después de 10-20 s, la fase tónica de la convulsión generalmente evoluciona a la fase clónica, producida por la superimposición de períodos de relajación muscular en la contracción muscular tónica. Los períodos de relajación incrementan progresivamente hasta el final de la fase ictal, la cual normalmente no dura más de 1 minuto. La fase postictal está caracterizada por falta de respuesta, flacidez muscular, y salivación excesiva, que puede ocasionar una respiración ruidosa o anormal y obstrucción parcial de las vías respiratorias. Las convulsiones atónicas están caracterizadas por una pérdida repentina de tono muscular postural que dura 1-2 s. La conciencia se afecta brevemente, pero normalmente no se presenta una confusión postictal. Las convulsiones mioclónicas están caracterizadas por una contracción muscular repentina y breve que puede involucrar una parte del cuerpo o el cuerpo completo.

Los inhibidores de anhidrasa carbónica (CAI) se han utilizado ampliamente en medicina, principalmente como fármacos antiglaucoma y antiseoretos o agentes diuréticos, y son compuestos valiosos. Sin embargo, los agentes antiglaucoma sistémicos (tales como acetazolamida) poseen efectos secundarios potencialmente no deseados que incluyen parestesias, nefrolitiasis y pérdida de peso. El topiramato es un fármaco anticonvulsivo

conocido que posee inhibición de la anhidrasa carbónica micromolar de un solo dígito, que se sospecha es la causa de parestesias percibidas por algunos pacientes que toman topiramato.

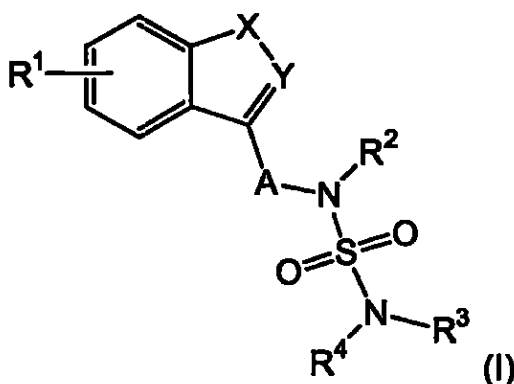
Persiste la necesidad de proveer un tratamiento efectivo para
5 epilepsia y trastornos relacionados, y de preferencia un tratamiento el cual no tiene los efectos secundarios asociados atribuibles a la inhibición de la anhidrasa carbónica.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

15



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,
20 hidroxí, metoxí, trifluorometilo, nitro y ciano;

X-Y se selecciona del grupo que consiste en -S-CH-, -S-C(CH₃)-,
-O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

alternativamente, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de
5 nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 elementos, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Para ilustrar la invención se presenta una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos antes descritos. Para ilustrar la invención, se presenta una composición farmacéutica elaborada al mezclar cualquiera de los compuestos antes descritos y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 Para ilustrar la invención, se presenta un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos antes descritos y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención está ejemplificada a través de un método para tratar epilepsia y trastornos relacionados que comprende administrar a un sujeto
20 que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas antes descritos.

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

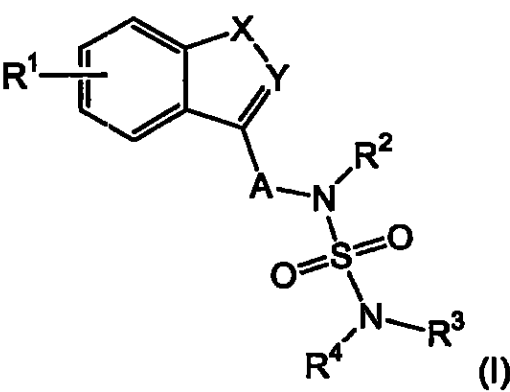
para tratar epilepsia o un trastorno relacionado, en un sujeto que necesita del mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

10

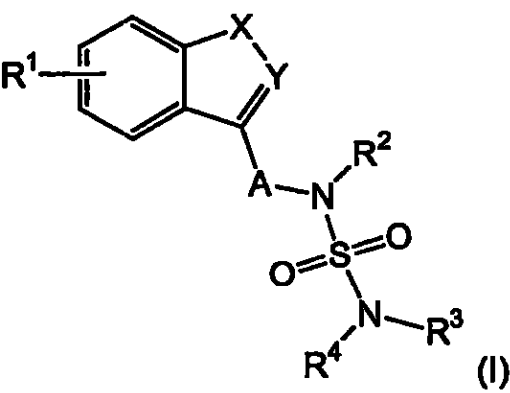


15

en donde R¹, R², R³, R⁴, -X-Y- y A son como se definen en la presente. Los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar epilepsia y trastornos relacionados.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

20



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, nitro y ciano;

5 X-Y se selecciona del grupo que consiste en -S-CH-, -S-C(CH₃)-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de manera independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

10 alternativamente, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad de la presente invención, se encuentran compuestos de fórmula (I) en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

20 X-Y se selecciona del grupo que consiste en -S-CH-, -S-C(CH₃)-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de manera independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad de la presente invención, se encuentran
5 compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; en donde el halógeno está unido en la posición 4, 5, o 7;

X-Y se selecciona de los grupos que consisten en $-O-CH-$, $-O-C(CH_3)-$, $-S-CH-$, $-S-C(CH_3)-$, $-N(CH_3)-CH-$ y $-CH=CH-CH-$;

10 A se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$;

R^2 es hidrógeno;

R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad de la presente invención, se encuentran
15 compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es hidrógeno;

X-Y se selecciona de los grupos que consisten en $-O-CH-$, $-O-C(CH_3)-$, $-S-CH-$, $-S-C(CH_3)-$, $-N(CH_3)-CH-$ y $-CH=CH-CH-$;

A se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$;

20 R^2 es hidrógeno;

R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad de la presente invención, se encuentran compuestos de fórmula (I) en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, nitro y ciano; preferiblemente, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; de preferencia, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno, en donde el halógeno está unido en la posición 4, 5, o 7;

X-Y es -S-CH-;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; de preferencia, R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de manera independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; de preferencia, R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una modalidad de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y bromo. En otra modalidad de la presente invención, el grupo R¹ es diferente a hidrógeno y está unido en la posición 4, 5 o 7, de preferencia en la posición 5. Incluso en otra modalidad de la presente invención, el grupo R¹ es diferente a hidrógeno y está unido en la posición 5, 6 u 8, de preferencia en la posición 6. En otra modalidad de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno. En otra modalidad de la presente invención, R¹ se selecciona del

grupo que consiste en hidroxil y metoxi. Incluso en otra modalidad de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y trifluorometilo. En otra modalidad de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano y nitro. En otra modalidad de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, trifluorometilo y ciano. Incluso en otra modalidad de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y ciano. En otra modalidad de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 4-bromo, 5-cloro, 5-fluoro, 5-bromo, 5-trifluorometil-5-ciano y 7-ciano.

En una modalidad de la presente invención, R^2 es hidrógeno. En otra modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno. Incluso en otra modalidad de la presente invención, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-4} . En otra modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada, parcialmente insaturada o aromática de 5 a 7 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

En una modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste en

hidrógeno, metilo y etilo. En otra modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. Incluso en otra modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de manera independientemente del grupo que
5 consiste en hidrógeno y etilo. En otra modalidad de la presente invención, R^3 es hidrógeno y R^4 es etilo.

En una modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada, parcialmente insaturada o aromática de 5 a 7
10 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. En otra modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada de 5 a 7 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos
15 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. En otra modalidad de la presente invención, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo aromática de 5 a 7 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente
20 seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

Preferiblemente, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada, parcialmente insaturada o aromática de 5 a 6 elementos, que contiene

opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. Particularmente, R³ y R⁴ se toman junto el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo, saturada, parcialmente insaturada o aromática de 6
5 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

De preferencia, R³ y R⁴ se toman junto con el átomos de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada o aromática de 5 a 7 (preferiblemente 5 a 6) elementos, que contiene
10 opcionalmente uno a dos (de preferencia uno) heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N (preferiblemente O o N, particularmente N).

En otra modalidad de la presente invención, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una
15 estructura de anillo saturada o aromática de 5 a 6 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos (preferiblemente uno) heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N (de preferencia O o N, particularmente N).

Preferiblemente, la estructura de anillo saturada, parcialmente
20 insaturada o aromática de 5 a 7 elementos contiene de 0 a 1 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. Preferiblemente, el heteroátomo se selecciona de manera

independientemente del grupo que consiste en O y N, de preferencia, el heteroátomo es N.

Ejemplos adecuados de las estructuras de anillo saturadas, parcialmente insaturadas o aromáticas de 5 a 7 elementos que contienen
5 opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N incluyen, pero no se limitan a pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, imidazolilo, tiomorfolinilo, pirazinilo, triazinilo, azepinilo, y similares. Las estructuras de anillo saturadas, parcialmente
10 insaturadas o aromáticas de 5 a 7 elementos preferidas que contienen opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, incluyen, pero no se limitan a imidazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

En una modalidad de la presente invención A es $-\text{CH}_2-$.

15 En una modalidad de la presente invención X-Y se selecciona del grupo que consiste en $-\text{S}-\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}-$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$. En otra modalidad de la presente invención X-Y se selecciona del grupo que consiste en $-\text{S}-\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$. En otra modalidad de la presente invención X-Y se selecciona del grupo que consiste
20 en $-\text{S}-\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}-$. En otra modalidad de la presente invención X-Y se selecciona del grupo que consiste en $-\text{S}-\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}-$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$. En otra modalidad de la presente invención X-Y se selecciona del grupo que consiste en $-\text{S}-\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}-$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}-$. En

otra modalidad de la presente invención, X-Y se selecciona del grupo que consiste en -S-CH- y -O-CH-. En otra modalidad de la presente invención, X-Y se selecciona del grupo que consiste en S-CH-, -S-C(CH₃)-, -O-CH-, -O-C(CH₃)- y -N(CH₃)-CH-.

5 En una modalidad de la presente invención, X- es -S-CH-. En otra modalidad de la presente invención X-Y es -CH=CH=CH-. En otra modalidad de la presente invención X-Y es -N(CH₃)-CH-. En otra modalidad de la presente invención X-Y se selecciona del grupo que consiste en -O-CH- y -O-C(CH₃)-.

10 En una modalidad, la presente invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en *N*-(benzo[*b*]tien-3-ilmetil)-sulfamida; *N*-[(5-clorobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-(3-benzofuranilmetil)-sulfamida; *N*-[(5-fluorobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-(1-benzo[*b*]tien-3-iletil)-sulfamida; *N*-(1-naftalenilmetil)-sulfamida; *N*-[(2-metil-3-benzofuranil)metil]-sulfamida; *N*-[(5-bromobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(4-bromobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(7-fluorobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(4-trifluorometilbenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(4-cianobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(benzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamoilpirrolidina; *N*-[(benzo[*b*]tien-3-il)metil]-*N'*-etilsulfamida; [(benzo[*b*]tien-3-il)metil]-amida del ácido Imidazol-1-sulfónico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

20

Modalidades adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en donde los sustituyentes seleccionados de una o más variables definidas en la presente (es decir, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X-Y y A) se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define en la presente.

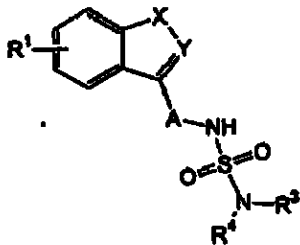
En una modalidad de la presente invención se encuentran compuestos de fórmula (I) en donde la actividad MES, medida de conformidad con el procedimiento descrito en el ejemplo 17, a una dosificación de 300 mg/kg es mayor que o igual a 3-5 de ratones en cualquier intervalo de tiempo. En otra modalidad de la presente invención se encuentran compuestos de la fórmula (I) en donde la actividad MES, medida de conformidad con el procedimiento descrito en el ejemplo 17, a una dosificación de 100 mg/kg es mayor que o igual a 3/5 de ratones en cualquier intervalo de tiempo.

Los compuestos representativos de la presente invención se nombran en el cuadro 1 y 2, a continuación.

CUADRO 1

Compuestos representativos de la fórmula (I)

5



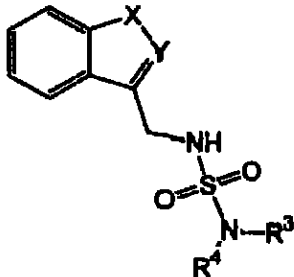
10

ID No.	R¹	-X-Y-	A	R³	R⁴
1	H	-S-CH-	-CH₂-	H	H
3	5-Cl	-S-CH	-CH₂-	H	H
6	H	-O-CH-	-CH₂-	H	H
7	H	-N(CH₃)-CH-	-CH₂-	H	H
8	5-F	-S-CH-	-CH₂-	H	H
9	H	-S-CH-	-CH(CH₃)-	H	H
10	H	-CH=CH-CH-	-CH₂-	H	H
13	H	-O-C(CH₃)	-CH₂-	H	H
15	5-Br	-S-CH-	-CH₂-	H	H
17	4-Br	-S-CH-	-CH₂-	H	H
18	7-F	-S-CH-	-CH₂-	H	H
19	5-CF₃	-S-CH-	-CH₂-	H	H
20	5-CN	-S-CH-	-CH₂-	H	H
21	H	-S-CH-	-CH₂-	H	etilo

15

CUADRO 2

20



ID No.	-X-Y-	R3+R4 junto con el átomo de N
101	-S-CH-	N-pirrolidinilo
102	-S-CH	N-imidazolilo

Como se utiliza en la presente, "halógeno" debe significar cloro, bromo, flúor o yodo.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" si se utiliza solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas rectas y
5 ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se note de otra forma, "alquilo de C₁₋₄" significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

Cuando un grupo particular es "sustituido" (por ejemplo, alquilo,
10 fenilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo), ese 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, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

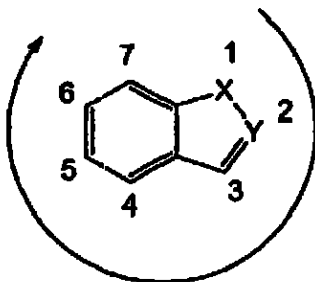
Con referencia a los sustituyentes, el término
15 "independientemente" significa que cuando más de uno de dichos sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Para proporcionar una descripción más concisa, alguna de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no se califican con el término
20 "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en la presente pretende dar a entender el valor dado real, y también pretende dar a entender la aproximación a dicho valor dado que puede razonablemente deducirse con

base en la experiencia en la técnica, incluyendo aproximaciones a causa de las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

Como se utiliza en la presente invención, a menos que se note de otra forma, el término "grupo saliente" debe significar un átomo o grupo cargado o no cargado que parte durante una sustitución o reacción de desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato y similares.

A menos que se note de otra forma, la posición en la cual se une el sustituyente R^1 se determinará mediante conteo alrededor de la estructura del núcleo en una manera en dirección a las manecillas del reloj iniciando en las posiciones X-Y como 1, 2 y continuando desde ahí de la siguiente manera:



15

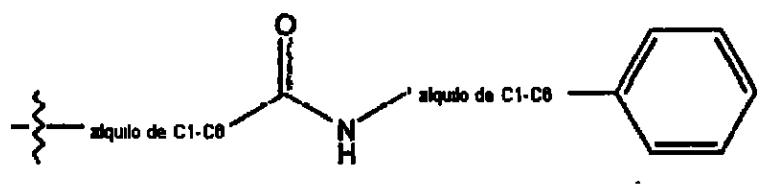
Si el sustituyente X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$, entonces el grupo X-Y se contará como 1, 2, 3 y el conteo sigue en la dirección de las manecillas del reloj alrededor de la estructura del núcleo como se notó previamente.

20

Bajo nomenclatura estándar utilizada a través de esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de fijación. De

este modo, por ejemplo, un sustituyente "fenilC₁-C₆ alquilaminocarbonil C₁-C₆ alquilo" se refiere a un grupo de fórmula

5



Las abreviaturas utilizadas en esta especificación, particularmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

10

- DCE = Dicloroetano
- DCM = Diclorometano
- DMF = N,N-Dimetilformamida
- DMSO = Dimetilsulfóxido
- LAH = Hidruro de litio aluminio
- MTBE = Metil-ter-butil éter
- THF = Tetrahidrofurano
- TLC = Cromatografía de capa delgada

15

20

Como se utiliza en la presente, a menos que se note de otra forma, los términos "epilepsia y trastornos relacionados " o "epilepsia o trastorno relacionado" significa cualquier trastorno en donde un sujeto (preferiblemente un adulto humano, niño o infante) experimenta una o más convulsiones y/o temblores. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, epilepsia (incluyendo, más no limitándose a, epilepsias relacionadas con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con convulsiones

generalizadas y locales, y similares), convulsiones con una complicación de una enfermedad o condición (tal como convulsiones relacionadas con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, apoplejía, trauma craneal, tensión, cambios hormonales, uso o abstinencia de fármacos, uso o abstinencia de alcohol, privación del sueño y similar), temblor esencial, síndrome de las piernas inquietas, y similares, Preferiblemente, el trastorno se selecciona de epilepsia (a pesar del tipo, causa subyacente u origen), temblor esencial o síndrome de las piernas inquietas, más preferiblemente, el trastorno es epilepsia (a pesar del tipo, causa subyacente u origen) o temblor esencial.

El término “sujeto” como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” como se utiliza en la presente, significa que la cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que es buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno a ser tratado.

Como se utiliza en la presente, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, como también cualquier otro producto que

resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

En donde los compuestos de conformidad con la invención tienen al menos un centro quiral, éstos pueden existir asimismo como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales éstos pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que dichos isómeros y mezclas de los mismos se abarcan dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y tal pretende que se incluyan en la presente invención. Además, algunos compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes y dichos solvatos pretenden ser abarcados dentro del alcance de la invención.

La presente invención incluye dentro del 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 este modo, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrando" debe abarcar el tratamiento de varios trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no describirse específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de pro fármacos adecuados se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de conformidad con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales ácidas de adición que pueden por ejemplo ser formadas al mezclar una solución del compuesto con una solución de ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, en donde los compuesto de la invención portan una porción ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. De este modo, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

acetato, bencenesulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato,

metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

5 Acidos y bases representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

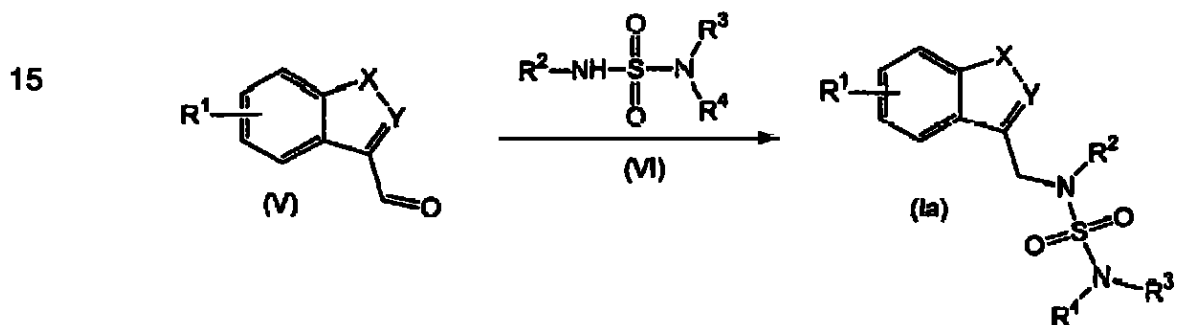
 ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroláctico, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, 10 ácido (+) canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidrocietansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, 15 ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxí-2-naftoico, ácido 20 nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebásico, ácido esteárico, ácido

succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico; y

las bases incluyen amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-
 5 etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, pierazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Los compuestos de fórmula (I) en donde A es -CH₂- pueden
 10 prepararse de conformidad con los procedimientos señalados en el esquema 1.

ESQUEMA 1

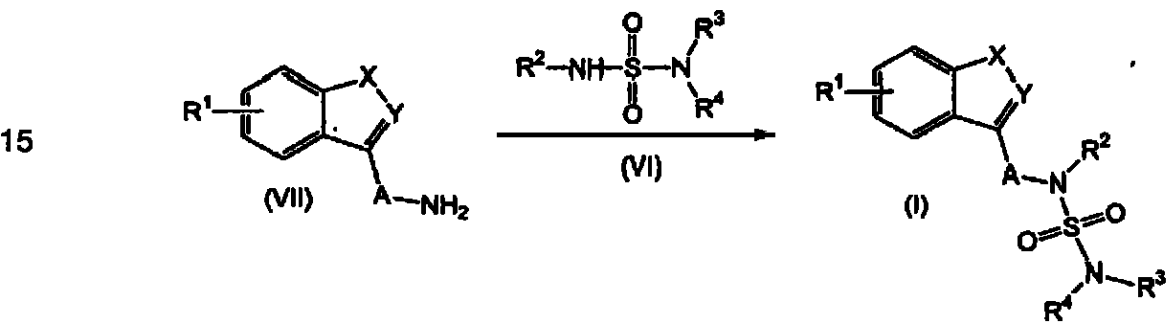


20 Asimismo, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos

conocidos, en donde el compuesto de fórmula (VI) está presente en una cantidad en la escala de 2 a aproximadamente 5 equivalentes, en un solvente orgánico tal como etanol, metanol, dioxano, y similar, preferiblemente en un solvente orgánico anhidro, preferiblemente a una temperatura elevada en la
 5 escala de alrededor de 50°C a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse
 10 alternativamente de conformidad con los procedimientos señalados en el esquema 2.

ESQUEMA 2



Asimismo, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula
 20 (VII), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde el compuesto de fórmula (VI) está presente en una cantidad en la

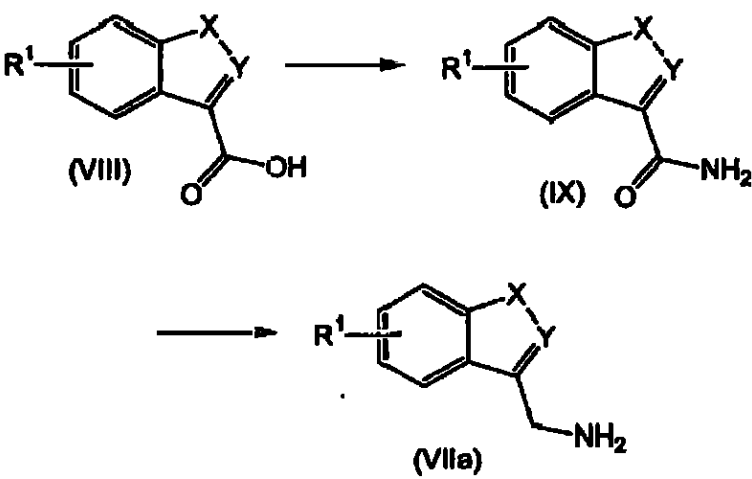
escala de alrededor de 2 a aproximadamente 5 equivalentes, en un solvente orgánico tal como THF, dioxano, y similares, preferiblemente en un solvente orgánico anhidro, preferiblemente, a una temperatura elevada en la escala de alrededor de 50°C a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a
5 aproximadamente una temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (VII) en donde A es -CH₂- pueden, por ejemplo, prepararse de conformidad con el procedimiento señalado en el esquema.

10

ESQUEMA 3

15



20

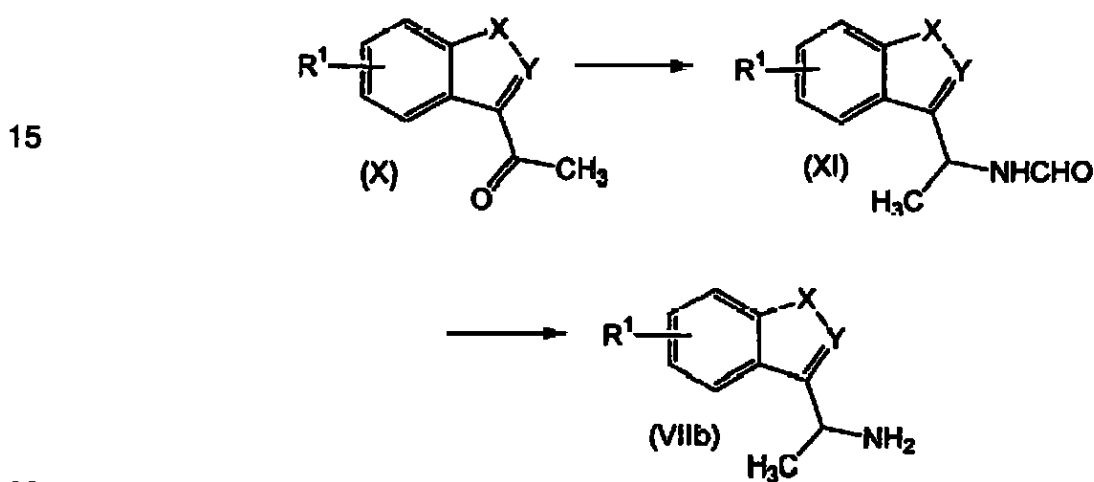
Asimismo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos se hace reaccionar con un agente de activación tal como cloruro de oxalilo, cloruro de sulfonilo, y similar y posteriormente se hace reaccionar con

una fuente amina tal como amoniaco, hidróxido de amonio, y similar en un solvente orgánico tal como THF, éter dietílico, DCM, DCE y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX).

El compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con un agente de reducción adecuadamente seleccionado tal como LAH, borano, y similar, en un solvente orgánico tal como THF, éter dietílico, y similar para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIIa).

Los compuestos de fórmula (VII) en donde A es $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ pueden, por ejemplo, prepararse de conformidad con el procedimiento señalado en el esquema 4.

ESQUEMA 4

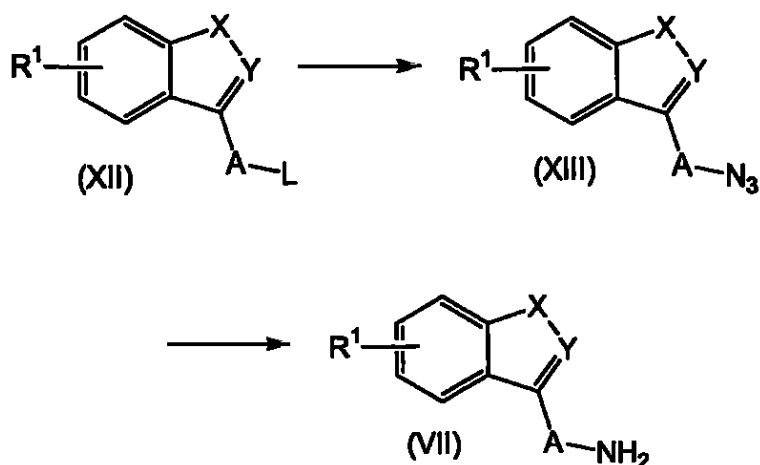


Asimismo, compuestos adecuadamente sustituidos de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con una mezcla de formamida y ácido fócnico, en donde la

mezcla de formamida y ácido fórmico está presente en una cantidad mayor de aproximadamente 1 equivalente, preferiblemente, en una cantidad en exceso de más de 5 equivalentes, a una temperatura elevada de aproximadamente 150°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI).

- 5 El compuesto de fórmula (XI) se hidroliza al hacerlo reaccionar con HCl, H₂SO₄ concentrado y similar a una temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIIb).

- 10 Los compuestos de fórmula (VII) pueden alternativamente, prepararse de conformidad con el procedimiento señalado en el esquema 5.

ESQUEMA 5

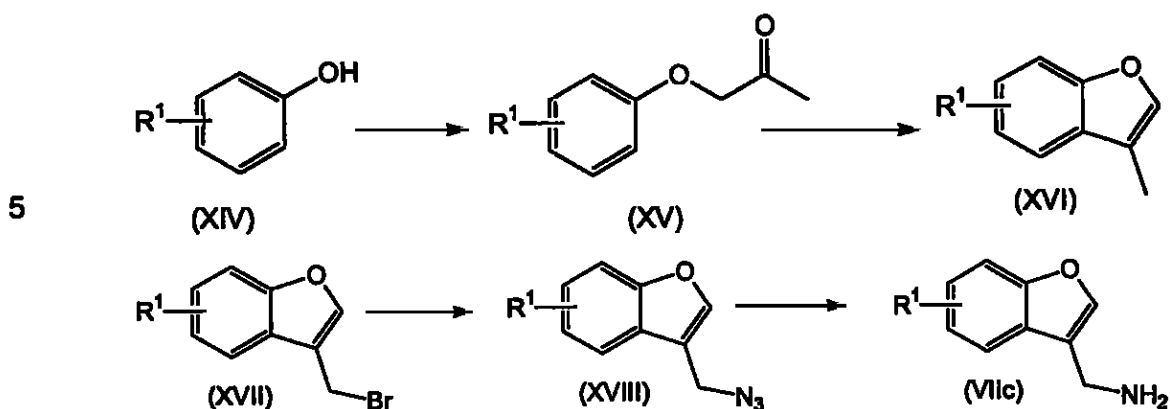
10 Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XII), en donde L es un grupo saliente como Br, Cl, I, tosilato, mesilato, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con azida de sodio, en un solvente orgánico como un DMF, DMSO, metanol, etanol, y similares, para producir el

15 compuesto correspondiente de la fórmula (XIII).

El compuesto de la fórmula (XIII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como LAH, trifenilfosfina, $\text{H}_{2(g)}$, y similares, de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (VII).

20 Los compuestos de la fórmula (VII) en donde A es CH_2 y X-Y es $-\text{O}-\text{CH}_2-$ puede, por ejemplo, prepararse de acuerdo con el procedimiento señalado en el esquema 6.

ESQUEMA 6



10 Por consiguiente, un fenol adecuadamente sustituido, un compuesto de la fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos se hace reaccionar con bromoacetona, un compuesto conocido, en la presencia de una base como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH , trietilamina, piridina, y similares, en un solvente orgánico como acetonitrilo, DMF, THF y similares, opcionalmente a una temperatura elevada, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XV).

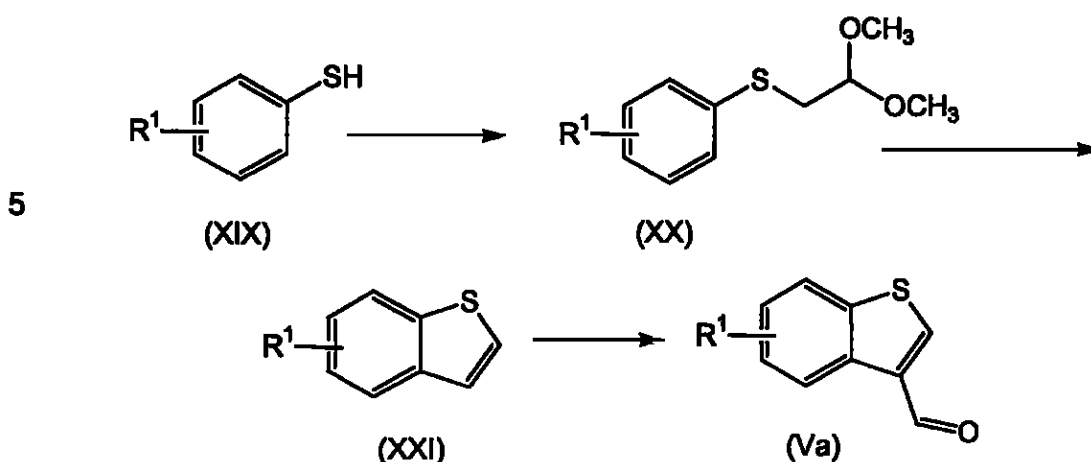
20 El compuesto de la fórmula (XV) se hace reaccionar con un ácido como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, de preferencia con ácido polifosfórico, de preferencia en la presencia de un solvente (un experto en la técnica reconocerá que el ácido polifosfórico actúa como el solvente), para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XVI).

El compuesto de la fórmula (XVI) se hace reaccionar con una fuente de bromo como N-bromosuccinimida en la presencia de peróxido de benzoilo, Br₂, y similares, en un solvente orgánico como tetracloruro de carbono, cloroformo, DCM, y similares, de preferencia en un solvente orgánico halogenado, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XVII).

El compuesto de la fórmula (XVII) se hace reaccionar con azida de sodio, en un solvente orgánico como un DMF, DMSO, metanol, etanol, y similares, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XVIII).

El compuesto de la fórmula (XVIII) se hace reaccionar con una gente reductor seleccionado adecuadamente como LAH, trifenilfosfina, H_{2(g)}, de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (VIIc).

Los compuestos de la fórmula (V) en donde X-Y es -S-CH- pueden, por ejemplo, prepararse de acuerdo con el procedimiento señalado en el esquema 7.

ESQUEMA 7

10 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la
 fórmula (XIX), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos
 conocidos se hace reaccionar con cloroacetaldehído dimetilacetal o
 bromoacetaldehído dimetilacetal, un compuesto conocido, en la presencia de
 una base como ter-butóxido de potasio, ter-butóxido de sodio, carbonato de
 15 potasio, hidróxido de potasio, y similares, en un solvente orgánico como THF-
 DMF, acetonitrilo, y similares, para producir el compuesto correspondiente de
 la fórmula (XX).

El compuesto de la fórmula (XX) se hace reaccionar con un
 ácido como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares de
 20 preferencia con ácido polifosfórico en la presencia de clorobenceno, de
 preferencia en la ausencia de un solvente (un experto en la técnica
 reconocerá que el ácido polifosfórico y/o el clorobenceno pueden actuar como
 el solvente), a una temperatura elevada en la escala de aproximadamente 100

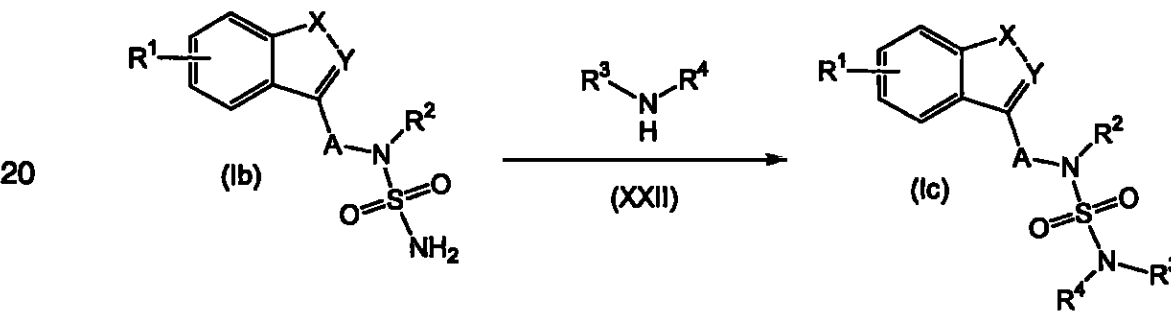
a 200°C, de preferencia a una temperatura elevada de aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XXI).

El compuesto de la fórmula (XXI) se hace reaccionar con un reactivo formilante como un diclorometilmetiléter, y similares, en la presencia de un catalizador ácido de Lewis como tetracloruro de titanio, tricloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, y similares, en un solvente orgánico como DCM, cloroformo, y similares, a una temperatura en la escala de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Va).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R³ y/o R⁴ son diferentes a hidrógeno o R³ y R⁴ se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo, se pueden preparar alternativamente de acuerdo con el procedimiento señalado en el esquema 8.

15

ESQUEMA 8



Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (Ib) se hace reaccionar con una amina sustituida adecuadamente, un compuesto de la fórmula (XXII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en agua o un solvente orgánico como dioxano, etanol, THF, isopropanol, y similares, con la condición de que el compuesto de la fórmula (Ib) y el compuesto de la fórmula (XXII) sean por lo menos parcialmente solubles en agua o un solvente orgánico, a una temperatura en la escala de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente temperatura de reflujo, de preferencia a aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ic).

Un experto en la técnica reconocerá que cuando se puede llevar a cabo el paso de reacción de la presente invención en una variedad de solventes o sistemas de solvente, dicho paso de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de solventes adecuados o sistemas de solvente.

En donde los procedimientos de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan subimiento a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos se pueden resolver en sus enantiómeros de componente mediante técnicas estándar, como la formación de pares diastereoméricos por la formación de sal con un

ácido ópticamente activo, como ácido (-)-di-p-toluil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluil-L-tartárico seguido por cristalización fraccional y al regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver por la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido por la separación cromatográfica y la remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, podría ser necesario y/o preferible proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se pueden lograr por medio de grupos protectores convencionales, como los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsecuente conveniente utilizando los métodos conocidos en la técnica.

La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención que se describen en la presente como ingrediente activo, se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas de formación de compuestos convencionales. El vehículo puede tener una amplia variedad de forma

dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo ora, parenteral). De esta forma, para las preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, como polvos, cápsula y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también se pueden recubrir con sustancias tales como azúcares o pueden tener un recubrimiento entérico como para modular un mayor sitio de absorción. Para la administración parenteral, normalmente el vehículo consistirá en agua estéril y otros ingredientes que pueden ser añadidos para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos juntos con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales para la formación de compuestos farmacéuticos, dicho vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral como intramuscular. En la preparación de las composiciones en la forma de dosis oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico usual.

Así, para las preparaciones orales líquidas, como por ejemplo suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas como por ejemplo, polvos, cápsulas, capletas, gelcaps y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad en la administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden estar recubiertas con azúcar o pueden tener una capa entérica mediante técnicas estándar. Para parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos de ayudar en la solubilidad o por conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán por unidad de dosis, por ejemplo tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar una dosis efectiva como se describió antes. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán por unidad de dosis unitaria, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 50-100 mg y se puede

proporcionar a una dosis de aproximadamente 0.01-20.0 mg/kg/día, de preferencia de aproximadamente 0.1 a 10 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 0.5-5 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 1.0-5.0 mg/kg/día. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo del requerimiento de los pacientes, de la severidad de la condición que está
5 siendo tratada y del compuesto empleado. Se puede emplear el uso ya sea de la administración diaria o de la dosificación post-periódica.

De preferencia estas composiciones se encuentran en formas de dosis unitarias como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones
10 o suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o aspersiones líquidas, gotas, ampollitas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para la administración oral parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para una
15 administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como sal de canoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación de almacenamiento para la inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como tabletas, el
20 ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo los ingredientes convencionales para la formación de tabletas como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que

contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo está dispersado en forma pareja a través de la composición con el fin de que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosis igualmente efectivas como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosis unitarias del tipo que se describió anteriormente que contienen de 0.1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa se pueden recubrir o se pueden componer para proporcionar una forma de dosis que tenga la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interior y un componente de dosis exterior, este último estando en forma de una cubierta sobre el anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase por el tracto hacia el duodeno o para que se retarde su liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para dichas capas entéricas o recubrimientos, dichos materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con materiales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar las composiciones novedosas de la presente invención para la administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes saborizantes de manera

adecuada, suspensiones acuosas o en aceite, y emulsiones saborizadas con aceites ingeribles como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco, o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las

5 suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona o gelatina.

El método de tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados que se describen en la presente invención, también se pueden

10 llevar a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos que se definen en la presente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0.1 mg y 1000 mg, de preferencia aproximadamente 50 a 500 mg, del compuesto, y puede estar constituida en cualquier forma

15 adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen necesariamente excipientes farmacéuticos inertes que incluyen, pero no están limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservadores, tintes, y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas,

20 como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas, (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación prolongada, y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, como soluciones, jarabes,

elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede
5 administrar en dosis divididas en dos, tres, o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma transnasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o en parches para la piel por vía transdérmica que son bien conocidos para los expertos en la técnica. Para administrarla en forma de un sistema de
10 suministro transdérmico, La administración de la dosis deberá hacer, por supuesto, continua en vez de intermitente a través del régimen de dosis.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral inerte farmacéuticamente aceptable y no tóxico como etanol,
15 glicerol, agua y similares. Además cuando se desee o cuando sea necesario también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y
20 sintéticas, como acacia, traganto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas en los agentes de suspensión o de dispersión saborizados adecuadamente tales como goma sintética y naturales, por ejemplo, traganto, acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, son preferibles las suspensiones y soluciones
5 estériles. Se emplean las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados cuando es preferible la administración intravenosa.

Los compuestos de esta invención se pueden en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación
10 establecidos en la técnica cada vez que se requiera un tratamiento de la epilepsia o trastornos relacionados.

La dosis diaria de los productos puede variar sobre una amplia escala de 0.01 a 1,000 mg por adulto humano al día. Para la administración oral, de preferencia las composiciones se proporcionan en forma de tabletas
15 que contienen, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 100, 150, 200, 250, 500, y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que será tratado. Una cantidad efectiva del fármaco se proporciona normalmente a un nivel de dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg del peso corporal al día. De
20 preferencia la escala es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10.0 mg/kg del peso corporal al día, más preferiblemente, de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 5.0 mg/kg del peso corporal al día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Las dosis óptimas que serán administradas pueden ser determinadas fácilmente por lo expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la resistencia de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente en particular que
5 será tratado, incluyen la edad del paciente, el peso, la dieta, y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis.

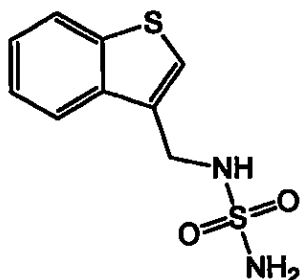
Un experto en la técnica reconocerá que, tanto las pruebas *in vivo* como *in vitro* utilizando modelos celulares y/o animales conocidos y
10 generalmente aceptados, son predictivas de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado.

Un experto en la técnica también reconocerá que las pruebas clínicas en humanos, incluyendo primero en humano, la variación de la dosis y las pruebas de eficacia, en pacientes saludables y/o los que sufren de un
15 trastorno dado, se pueden completar de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ayudar en el entendimiento de la invención, y no pretenden ni deben limitad de ningún modo la invención señalada por las reivindicaciones que siguen.

EJEMPLO 1**N-(benzoflanten-3-ilmetil)-sulfamida (Compuesto #1)**

5



10 Se disolvió Tianafteno-3-carboxaldehído (1.62 g, 10.0 mmoles) en etanol anhidro (50 ml). Se añadió sulfamida (4.0 g, 42 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (0.416 g, 11.0 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La reacción fue diluida

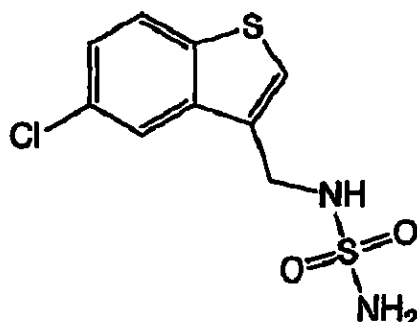
15 con agua (50 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 75 ml). Los extractos se concentraron y se cromatografiaron (metanol al 5% en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 7.98 (1H, dd, J = 6.5, 2.3 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 6.6, 2.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.36-7.45 (2H, m), 7.08 (1H, t, J = 6.3 Hz),

20 6.72 (2H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.3 Hz).

EJEMPLO 2**N-[(5-clorobenzotien-3-il)metil]-sulfamida (compuesto #3)**

5

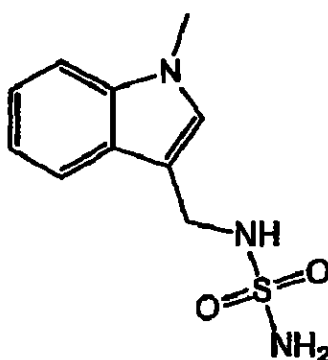


(5-cloro-1-benzotiofeno-3-il)metilamina (0.820 g, 4.15 mmoles) y
 10 sulfamida (2.5 g, 26 mmoles) se combinaron en dioxano anhidro (50 ml) y la
 mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas. La reacción se enfrió y se
 diluyó con agua (50 ml). La solución se extrajo con cloroformo (3 x 75 ml). Los
 extractos se concentraron y cromatografiaron (5% metanol en DCM) para
 generar compuesto del título como un sólido blanco.

15 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.05 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 7.07 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 6.72 (2H, s), 4.26 (2H, d, $J=6.4$ Hz).

EJEMPLO 3**N-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-sulfamida (compuesto #7)**

20



N-metilindol-3-carboxaldehído (1.66 g, 10.4 mmoles) se disolvió en etanol anhidro (50 ml). Sulfamida (4.5 g, 47 mmoles) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Se añadió sulfamida adicional (1.0 g 5 10.4 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (0.722 g, 12.5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Los extractos se concentraron y alrededor de 1 ml de metanol se añadió para 10 crear una suspensión que se filtró para generar el compuesto de título como un polvo blanco.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.67 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.06 (1H, dt, $J=7.7, 0.7$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.75 (3H, s).

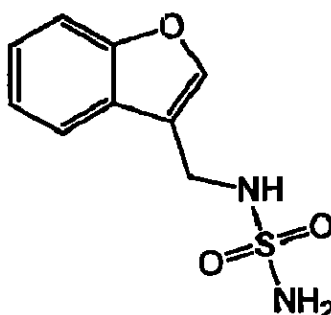
MS (M-H^-) 237.6.

15

EJEMPLO 4

N-(3-benzofuranilmetil)-sulfamida (compuesto #6)

20

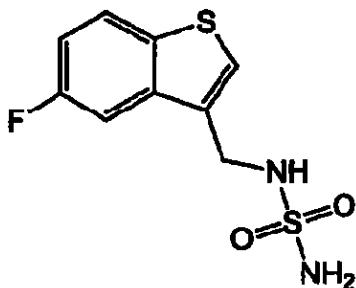


Ácido benzofuran-3-carboxílico (1.91 g, 11.8 mmoles) se suspendió en DCM anhidro (75 ml). Cloruro de oxalilo (2.0 m en DCM, 6.48 ml) y luego una gota de dimetilformamida fueron añadidos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, luego se añadió hidróxido de amonio (concentrado, 10 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos se concentraron a un sólido gris y se disolvieron en THF anhidro (100 ml). Se añadió hidruro de litio y aluminio (1.0 M en THF, 11.8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una cantidad mínima de NaHCO_3 acuoso saturado y luego MgSO_4 se añadieron. La mezcla se filtró y luego se extrajo con HCl 1N. Los extractos acuosos se ajustaron a pH 14 con NaOH 3N y se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a un aceite incoloro. El aceite se disolvió en dioxano (50 ml) y se añadió sulfamida (3.7 g 38 mmoles) La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, se calentó a temperatura ambiente y se concentró. El sólido resultante fue cromatografiado (5% etanol en DCM) para generar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.53 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 6.73 (1H, s), 4.35 (2H, s).

EJEMPLO 5**N-[(5-fluorobenzo[b]tien-3-il)metil]sulfamida (compuesto #8)**

5



5-fluoro-3-metilbenzotiofeno (1.14 g, 6.83 mmoles), peróxido de benzoilo (0.165 g, 0.68 mmoles) y N-bromosuccinimida (1.70 g, 7.52 mmoles) se combinaron en tetracloruro de carbono (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución amarilla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a un sólido naranja. El sólido se disolvió en DMF anhidro. Se añadió azida de sodio (4.0 g, 61 mmoles) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con dietiléter (2 x 75 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a un aceite amarillo. El aceite se disolvió en una mezcla de THF (50 ml) y agua (5 ml). Se añadió trifenilfosfina (3.60 g, 13.7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y cromatografió (2 a 5% metanol en DCM). La C-(5-fluoro-benzo[b]tien-3-il)-metilamina (1.04 g, 5.73 mmoles) resultante se

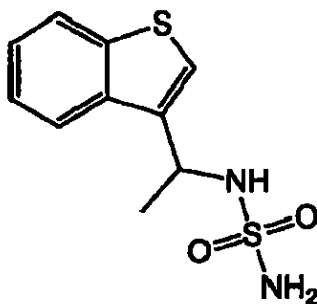
disolvió en dioxano anhidro (50 ml) y se añadió sulfamida (2.75 g, 28.7 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró un sólido que se cromatografió (5% metanol en DCM) para generar el compuesto de título como un sólido blanco.

5 ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.85 (1H, dd, $J=6.6, 3.6$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=7.4, 1.8$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.13-7.18 (1H, m), 4.40 (2H, s).

EJEMPLO 6

N-(1-benzo[b]tien-3-iletíl)-sulfamida (compuesto #9)

10



15 3-Acettianteno (3.00 g, 17.0 mmoles) se añadió a una mezcla de ácido fórmico (10 ml) y formamida (10 ml). La solución se calentó a 150°C durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con dietileter (3 x 50 ml). Los extractos de éter se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La solución se concentró y

20 cromatografió (5% metanol en DCM) para generar N-(1-benzo[b]tiofen-3-iletíl)-formamida (1.76 g) como un sólido blanco que se suspendió en HCl concentrado (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas y luego se diluyó con agua (100 ml). Se añadió NaOH 3N hasta que el pH fue 14. La

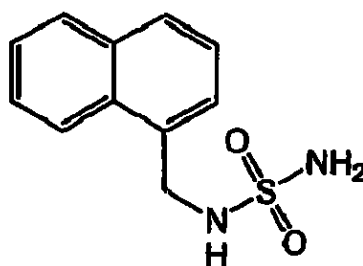
mezcla se extrajo con dietiléter (3 x 100 ml) y luego se secó con sulfato de magnesio y se concentró a un aceite naranja. El aceite se disolvió en dioxano anhidro (75 ml) y se añadió sulfamida. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas y luego se diluyó con agua (50 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se concentró y cromatografió (2.5% a 5% metanol en DCM) para generar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.01 (1H, dd, J=5.5 0.7 Hz), 7.85 (1H, dt, J=6.0, 0.6 Hz), 7.49 (1H, s), 7.31-7.40 (2H, m), 4.95 (1H, q, J=5.1 Hz), 1.67 (3H, d, J=5.1 Hz).

EJEMPLO 7

N-naftalenilmetil)-sulfamida (compuesto #10)

15



1-Naftalenmetilamina (2.00 g, 12.7 mmoles) y sulfamida (5.0 g, 52 mmoles) se combinaron en dioxano anhidro (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a un sólido y se lavó con agua hasta que TLC no

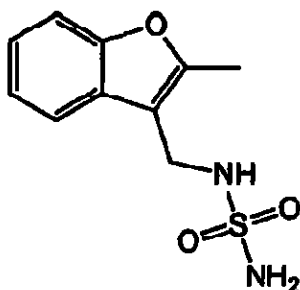
indicó traza restante de sulfamida en el sólido. El sólido recolectado se secó bajo vacío para generar el compuesto del título como un sólido blanco.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.09 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=12.9$, 6.2 Hz), 7.42-7.61 (4H, m), 4.75 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 4.58 (1H, br s), 4.51 (2H, br s).

EJEMPLO 8

N-[(2-metil-3-benzofuranil)metil]-sulfamida (compuesto #13)

10



2-Metilbenzofuran-3-carbaldehído (0.51 g, 3.18 mmoles) se
15 disolvió en etanol anhidro (25 ml). Se añadió sulfamida (1.5 g, 16 mmoles) y la
mezcla se calentó a reflujo durante 4 días. La mezcla se enfrió a temperatura
ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (0.132 g, 3.50 mmoles) y la mezcla
se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se diluyó con
20 agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Los extractos se
concentraron y suspendieron en una cantidad mínima de DCM y se filtraron
para generar el compuesto del título como un sólido blanco.

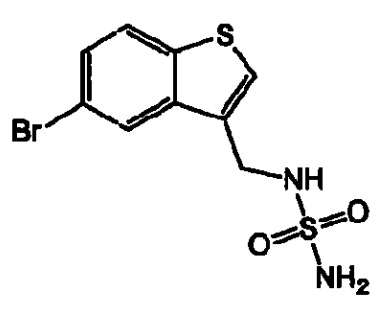
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.65 (1H, dd, J=6.4, 2.6 Hz), 7.43-7.47 (1H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 6.87 (1H, t, J=6.2 Hz), 6.68 (2H, s), 4.11 (2H, d, J=6.2 Hz), 2.42 (3H, s).

5

EJEMPLO 9

N-[(5-bromobenzo[b]tíen-3-il)metil]-sulfamida (compuesto #15)

10



5-Bromobenzotiofeno (1.60 g, 7.51 mmoles) y diclorometil metiléter (1.29 g, 11.3 mmoles) se disolvieron en 1,2-dicloroetano anhidro (75 ml). Se añadió tetracloruro de titanio (2.14 g, 11.3 mmoles), haciendo la solución oscura. Después de 1 hora a temperatura ambiente la reacción se vertió dentro de una mezcla de NaHCO₃ saturado y hielo. La mezcla se agitó durante alrededor de 30 minutos y luego se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos se concentraron y cromatografiaron (0 a 5% acetato de etilo en hexano) para generar 5-bromo-benzo[b]tíofen-3-carbaldehído (1.32 g). El 5-bromobenzotíofen-3-carboxaldehído (1.20 g, 4.98 mmoles) y sulfamida (4.0 g, 42 mmoles) se combinaron en etanol anhidro (25 ml) y calentaron a reflujo durante 3 días. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de sodio (0.207 g, 5.47 mmoles). Después de 5 horas, se añadió

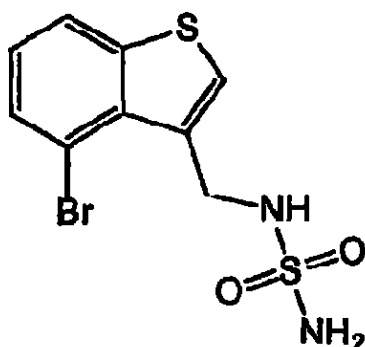
agua (50 ml) y la solución se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Los extractos se concentraron, suspendieron en una cantidad mínima de DCM, y se filtraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.12 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.6), 7.71 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=8.6, 1.9 Hz), 7.12 (1H, t, J=6.3 Hz), 6.72 (2H, s), 4.28 (2H, d, J=6.2 Hz).

EJEMPLO 10

N-[(4-bromobenzotien-3-il)metil]-sulfamida (compuesto #17)

10



15

4-bromobenzotiofeno (1.80 g, 8.45 mmoles) y diclorometil metil éter (1.46 g, 12.7 mmoles) se disolvieron en DCM anhidro (100 ml). Se añadió tetracloruro de titanio (2.40 g, 12.7 mmoles), haciendo la solución oscura. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se vertió en una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado y hielo. La mezcla se agitó durante alrededor de 30 minutos y luego se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Los extractos se concentraron y cromatografiaron (0 a 15% de acetato de etilo en hexano) para generar 4-bromobenzotiofeno-3-carboxaldehído (0.910 g). El 4-bromobenzotiofeno-3-carboxaldehído (0.910 g, 3.77 mmoles) y sulfamida (3.0

20

g, 31 mmoles) se combinaron en etanol anhidro (25 ml) y se calentaron a reflujo durante tres días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de sodio (0.157 g, 4.15 mmoles). Después de cinco horas se añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Los extractos se concentraron, suspendieron en una cantidad mínima de DCM y se filtraron para generar el compuesto del título como un sólido amarillo.

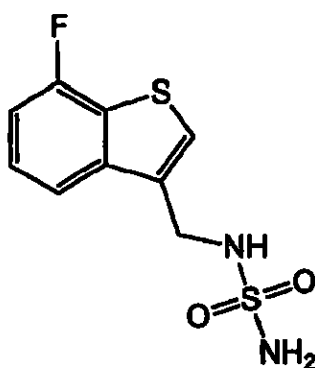
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.05 (1H, dd, $J=8.1, 0.8$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.64 (1H, dd, $J=7.6, 0.8$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.13 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 6.72 (2H, br s), 4.65 (2H, d, $J=5.3$ Hz)

10

EJEMPLO 11

N-[(7-fluorobenzo[*b*]tien-3-*il*)metil]-sulfamida (compuesto #18)

15



2-fluorotiofenol (4.14 g, 32.6 mmoles) se disolvió en THF anhidro (100 ml). Se añadió ter-butóxido de potasio (1.0 M en THF, 35.8 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2-cloroacetaldehído dimetil acetal y la mezcla se agitó durante 3 días. Se añadió agua (100 ml) y la solución se extrajo con dietiléter (3 x 100 ml). Los extractos

20

se concentraron a un aceite amarillo y se cromatografiaron (5 a 20% de acetato de etilo en hexano) para generar 1-(2,2-dimetoxi-etilsulfanil)-2-fluorobenceno (6.42 g) como un aceite incoloro. Clorobenceno (25 ml) se calentó a reflujo y se añadió ácido polifosfórico (1 ml). El 1-(2,2-dimetoxi-etilsulfanil)-2-fluorobenceno luego se añadió lentamente haciendo la solución oscura. Después de 3 horas de calentado la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La solución se extrajo con benceno (2 x 50 ml). Los extractos se concentraron y cromatografiaron (0 a 15% de acetato de etilo en hexano) para generar 7-fluorobenzotiofeno (0.77 g). El 7-fluorobenzotiofeno (0.77 g, 5.1 mmoles) y diclorometil metil éter (0.872 g, 7.6 mmoles) se disolvieron en DCM anhidro (25 ml). Se añadió tetracloruro de titanio (1.0 M en DCM, 7.6 ml, 7.6 mmoles) haciendo la solución oscura. Después de 30 minutos a temperatura ambiente la reacción se vertió en una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado en hielo. La mezcla se agitó durante alrededor de 30 minutos y luego se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos se concentraron y cromatografiaron (0 a 15% de acetato de etilo en hexano) para generar 7-fluorobenzotiofeno-3-carboxaldehído (0.642 g). El 7-fluorobenzotiofeno-3-carboxaldehído (0.642 g, 3.77 mmoles) y sulfamida (1.7 g, 18 mmoles) se combinaron en etanol anhidro (20 ml) y se calentaron a reflujo durante tres días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de sodio (0.148 g, 3.92 mmoles). Después de dos horas, se añadió agua (25 ml) y la solución se extrajo con cloroformo (3 x 25 ml). Los

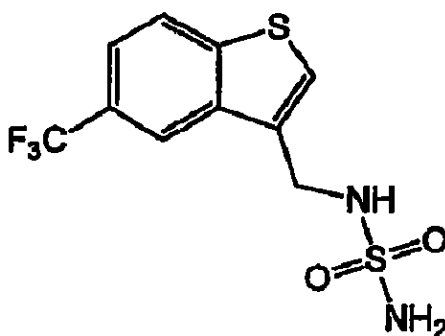
extractos se concentraron, suspendieron en una cantidad mínima de DCM y se filtraron para generar el compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.78 (1H, dd, $J=8.0$ Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.27 (1H, dd, $J=10.3, 7.9$ Hz), 7.14 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 6.74 (2H, br s), 4.31
5 (2H, d, $J=6.4$ Hz)

EJEMPLO 12

N-[(4-trifluorometilbenzo[*b*]tien-3-*il*)metil]-sulfamida (compuesto #19)

10



4-trifluorometilbenzotiofeno (0.276 g, 1.37 mmoles) y diclorometil
15 metil éter (0.236 g, 2.06 mmoles) se disolvieron en DCM anhidro (10 ml). Se
añadió tetracloruro de titanio (1.0 M en DCM, 2.1 ml, 2.1 mmoles), haciendo la
solución oscura. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción
se vertió en una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado y hielo. La mezcla se
agitó durante alrededor de 30 minutos y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los
20 extractos se concentraron y cromatografiaron (0 a 15% acetato de etilo en
hexano) para generar 4-trifluorometilbenzotiofeno-3-carboxaldehído.

El 4-trifluorometilbenzotiofeno-3-carboxaldehído (0.226 g, 0.982
mmoles) y sulfamida (0.471 g, 4.91 mmoles) se combinaron en etanol anhidro

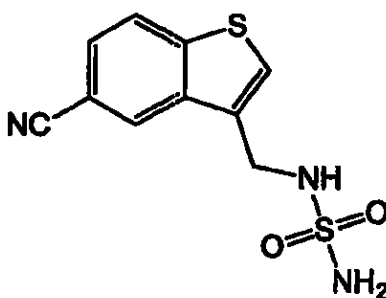
(5 ml) y se calentaron a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de sodio (0.056 g, 1.47 mmoles). Después de cinco horas se añadió agua (10 ml) y la solución se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Los extractos se concentraron y
5 cromatografiaron (5% metanol en DCM) para generar el compuesto de título como un sólido blanco.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.30, (1H, s), 8.25 (1H, dd, $J=8.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.68 (1H, dd, $J=8.5$, 1.4 Hz), 6.7-6.9 (2H, br s), 4.4-4.5 (1H, br s), 4.37 (2H, s).

10

EJEMPLO 13

N-[(4-cianobenzotien-3-il)metil]-sulfamida (compuesto #20)



15

4-cianobenzotiofeno (1.15 g, 7.22 mmoles) y diclorometil metil éter (1.25 g, 10.8 mmoles) se disolvieron en DCM anhidro (100 ml). Se añadió
20 tetracloruro de titanio (1.0 M en DCM, 10.8 ml, 10.8 mmoles) haciendo la solución oscura. Después de 30 minutos a temperatura ambiente la reacción se vertió en una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado y hielo. La mezcla se agitó durante alrededor de 30 minutos y luego se extrajo con DCM (2 x 50 ml).

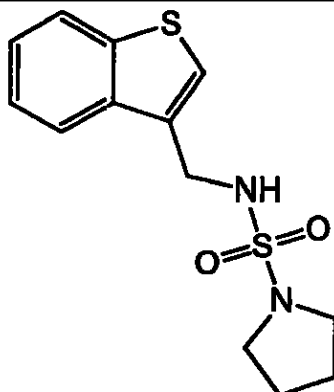
Los extractos se concentraron y cromatografiaron (0 a 15% acetato de etilo en hexano) para generar 4-cianobenzotiofeno-3-carboxaldehído.

El 4-cianobenzotiofeno-3-carboxaldehído (0.298 g, 1.59 mmoles) y sulfamida (0.766 g, 7.97 mmoles) se combinaron en etanol anhidro (20 ml) y se calentaron a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de sodio (0.091 g, 2.39 mmoles). Después de 5 horas se añadió agua (20 ml) y la solución se extrajo con cloroformo (3 x 20 ml). Los extractos se concentraron y cromatografiaron (5% metanol en DCM) para generar el compuesto de título como un sólido blanco.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.37 (1H, s), 8.30 (1H, dd, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, s) 7.70 (1H, dd, $J=8.5$, 1.4 Hz), 6.7-6.9 (2H, br s), 4.4-4.5 (1H, br s), 4.40 (2H, s).

EJEMPLO 14

N-[(Benzo [b]tien-3-il)metil]-sulfamoilpirrolidina (compuesto #101)



Se combinaron N-[(benzo[b]tien-3-il)metil]-sulfamida (0.250 g, 1.03 mmoles) y pirrolidona (0.25 ml) en dioxano anhidro (5mL) y se calentaron

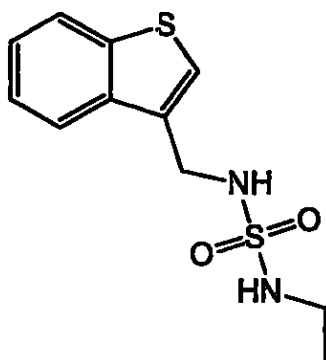
a reflujo durante 32 horas. Se evaporó la reacción y se cromatografió con metanol al 5% en DCM para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.84-7.89 (2H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 4.49 (3H, br s), 3.25 (4H, t, $J = 4.0$ Hz), 1.80 (4H, t, $J=4.0$ Hz).

EJEMPLO 15

N-[(Benzo[b] tien-3-il)metil]-N'-etilsulfamida (compuesto #21)

10



15

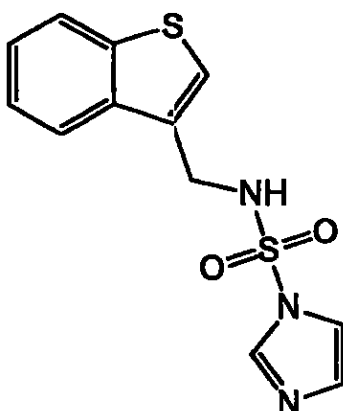
Se combinaron N-[(Benzo[b]tien-3-il)metil]-N'-etilsulfamida (0.250 g, 1.03 mmoles) y etilamina (70% en H_2O , 0.10 ml) en dioxano anhidro (5mL) y se calentaron a reflujo durante 32 horas. Se evaporó la reacción y se cromatografió con metanol al 5% en DCM para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

20

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.83-7.90 (2H, m), 7.36-7.47 (3H, m), 4.51 (2H, s), 2.90 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.03 (3H, t, $J=7$ Hz).

EJEMPLO 16**[(Benzo [b]tien-3-il)metil]-amida de ácido imidasol-1-sulfónico****(compuesto #102)**

5



10

Se combinaron 3-benzotienilmetilamina y triflato de 3-imidazol)-1-metil-H-imidazol-1-io en acetromitrilo anhidro. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 noche, se concentro y se cromatografió (metanol al 5% en DCM) para producir el compuesto del título como un sólido de color café amarillento.

15

¹H RMN (DMSO-d₆):δ 8.05 (1H, dd, J= 7.0, 1.6 Hz), 7.99 (1H, dd, J= 7.1, 1.7 Hz), 7.85 (1H,s), 7.66 (1H, s), 7.42-7.65 (5H, m), 4.34 (2H, s).

EJEMPLO 17**Ensayo in vivo: prueba de electrochoque máximo (MES)**

20

Se determinó la actividad anticonvulsiva usando MES, conducida de acuerdo con el procedimiento descrito posteriormente con detalle. Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR. Experimental selection,

quantification, and evaluation of anticonvulsants. In Levy RH, et al, eds, Antiepileptic Drugs. 3rd ed. New York: Raven Press, 1989:85-102.

Se mantuvieron en ayuno ratones albinos machos CF-1 (25-35 g) durante 16 horas antes de la prueba. Se seleccionaron aleatoriamente ratones en grupos de control y de prueba dosificando los animales con vehículos compuestos de prueba a concentraciones variantes, respectivamente. En la fecha del estudio, a los 30 minutos antes del choque, se dosificaron los ratones oralmente con vehículo (metilcelulosa al 0.5%) o compuesto de prueba (100-300 mg/kg). Se indujeron ataques mediante choque eléctrico transcorneal, usando corriente alterna a 60Hz, de 50 mA suministrada durante 0.2 s. Se sometieron los ratones en los grupos de prueba a estímulo eléctrico a intervalos de tiempo de entre 15 minutos y 4 horas tras la administración del compuesto de prueba. El choque dio por resultado una extensión tónica inmediata de cuerpo entero. La prueba estuvo completa cuando se hubo observado el curso entero de convulsión (típicamente, menos de 1 minuto después de la estimulación eléctrica) y se sometieron luego los ratones inmediatamente a eutanasia por inhalación de dióxido de carbono.

Se consideró la supresión del componente extensor tónico del cuerpo entero del ataque, como el punto desinhibo de la prueba. La ausencia de este componente indicaba que el compuesto de prueba tenía la capacidad de evitar la expansión de la descarga de ataque a través del tejido neural. El valor de ED₅₀ del compuesto de prueba (calculado cuando era apropiado) era

la dosis calculada requerida para bloquear el componente de extensor tónico de extremidad, trasera del ataque inducido por MES en 50% de los roedores sometidos a prueba. Se uso un análisis de unidad de probabilidad para calcular el ED₅₀ y 95 % de los limites fiduciales (FL).

- 5 Se sometieron a prueba los compuestos representativos de la presente invención de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con resultados como los listados en el cuadro 3 posterior. Los resultados están listados como (Número de ratones con extensión tónica de cuerpo entero evitada) / (Número total de ratones sometidos a prueba) (en un tiempo
- 10 dado).

CUADRO 3
actividad MES

	No. ID	MES @ 100 mpk	MES @ 300 mpk
5	1	1/5 (0.5h) 3/5 (2h) 2/5 (4h)	
	3	Inactivo	1/5 (0.5hr) 3/5 (2hr) 1/5 (4hr)
	6	Inactivo	5/5 (0.5hr) 0/5 (2hr) 0/5 (4hr)
10	7	Inactivo	5/5 (0.5hr) 0/5 (2hr) 0/5 (4hr)
	8	0/5 (0.5h) 4/5 (2h) 1/5 (4h)	
	9	1/5 (0.5h) 0/5 (2h) 0/5 (4h)	
15	10	2/5 (0.5h) 1/5 (2h) 0/5 (4h)	
	13	4/5 (0.5h) 0/5 (2h) 0/5 (4h)	
	15		0/3 (0.5hr) 0/3 (2hr) 1/3 (4hr)
	17		0/3 (0.5hr) 0/3 (2hr) 1/3 (4hr)
	18		0/3 (0.5hr) 2/3 (2hr) 0/3 (4hr)

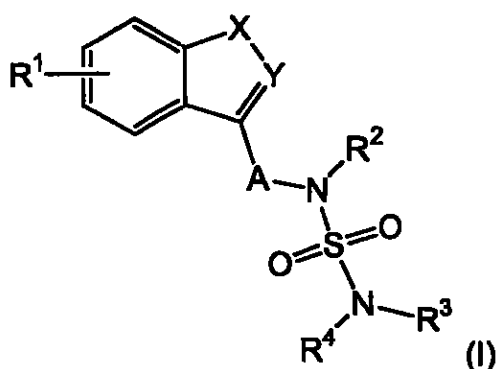
EJEMPLO 18

Como modalidad específica de una composición oral, se formulo
100 mg del compuesto Número 1 preparado como ene. ejemplo 1, con
5 suficiente lactosa finamente dividida, para proveer una cantidad total de 580 a
590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

Aunque la memoria descriptiva precedente enseña los principios
de la presente invención, con ejemplos provistos con el propósito de
ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca toda las
10 variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que están
comprendidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus
equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula:



10 en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, nitro y ciano; X-Y se selecciona del grupo que consiste en -SCH-, -S-C(CH₃)-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-; A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-; R² se
 15 selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₄; alternatively, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada, parcialmente insaturada o aromática de 5 a 7 elementos, que
 20 contiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro y ciano; X-Y se selecciona del grupo que consiste en -SCH-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-; A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, trifluorometilo y ciano; X-Y se selecciona del grupo que consiste en -SCH-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-; A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-; R² es hidrógeno; R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 5-cloro, 5-fluoro, 5-bromo, 7-fluoro, 5-trifluorometilo y 5-ciano X-Y se selecciona de los grupos que consisten en -S-CH-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-; A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-; R² es hidrógeno; R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno; alternativamente R³ y R⁴ es etilo; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, trifluorometilo y ciano; X-Y es -S-CH-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-; A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; de preferencia, R² es hidrógeno y metilo; R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada, parcialmente insaturada o aromática de 5 a 7 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, trifluorometilo y ciano; X-Y se selecciona del grupo que consiste en -SCH-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-; A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada, parcialmente insaturada o aromática de 5 a 6 elementos, que contiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

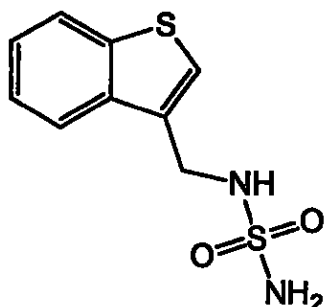
7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R¹ es hidrógeno; X-Y es -SCH-; A es -CH₂-; R² es hidrógeno y metilo; R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo de 5 elementos,
5 seleccionados del grupo que consiste en pirrolidinilo e imidazolilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste en *N*-(benzo[*b*]tien-3-ilmetil)-sulfamida; *N*-[(5-clorobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida;
10 *N*-(3-benzofuranilmetil)-sulfamida; *N*-[(5-fluorobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-(1-benzo[*b*]tien-3-iletal)-sulfamida; *N*-(1-naftalenilmetil)-sulfamida; *N*-[(2-metil-3-benzofuranil)metil]-sulfamida; *N*-[(5-bromobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(4-bromobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(7-fluorobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]-
15 sulfamida; *N*-[(4-trifluorometilbenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(4-cianobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; *N*-[(benzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamoilpirrolidina; *N*-[(benzo[*b*]tien-3-il)metil]-*N*-etilsulfamida; [(benzo[*b*]tien-3-il)metil]-amida del ácido Imidazol-1-sulfónico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste en *N*-(benzo[*b*]tien-3-ilmetil)-sulfamida; *N*-[(5-fluorobenzo[*b*]tien-3-il)metil]-sulfamida; y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

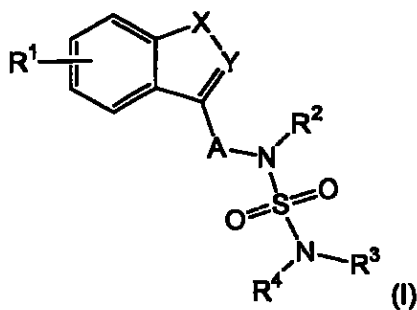
10.- Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste en *N*-(benzo[*b*]tien-3-ilmetil)-sulfamida y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11.- Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste en



y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12.- Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, nitro y ciano; X-Y se selecciona del grupo que consiste en -SCH-, -S-C(CH₃)-, -O-CH-, -O-C(CH₃)-, -N(CH₃)-CH- y -CH=CH-CH-; A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH(CH₃)-; R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno y metilo; alternatively, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura de anillo saturada, parcialmente insaturada o aromática de 5 a 7 elementos, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 1.

10 14.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque se elabora mezclando un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 15.- Un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende mezclar un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 16.- Un método de tratar epilepsia o un trastorno relacionado, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 1.

17.- Un método de tratar epilepsia, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 1.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el trastorno relacionado es temblor esencial o
5 síndrome de piernas inquietas.

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

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/101 PCT Request 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-2293 WO
I	Title of invention	NOVEL BENZO-FUSED HETEROARYL SULFAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS ANTICONVULSANT AGENTS
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 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No	732-524-2976
II-9	Facsimile No	732-524-50080
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	all designated States except US
III-1-4	Name (LAST, First)	PARKER, Michael H.
III-1-5	Address	3587 Gray Fox Drive Chalfot, PA 18914 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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)	REITZ, Allen B.
III-2-5	Address	10Greenbrier Road Lansdale, PA 19446 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)	MARYANOFF, Bruce E.
III-3-5	Address	4029 Devonshire Drive Forest Grove, PA 18922 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, PHILIP S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933-7003 United States of America
IV-1-3	Telephone No	732-524-2976
IV-1-4	Facsimile No	743-524-5008
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 08933-7003 United States of America
IV-2-3	Telephone No	732-524-2976
IV-2-4	Facsimile No	732-524-5008
IV-2-5	e-mail	
IV-2-6	Agent's registration No	32,501

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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	24 August 2004 (24.08.2004)
VI-1-2	Number	60/604,134
VI-1-3	Country	US
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-
IX	Check list	number of sheets
IX-1	Request (including declaration sheets)	4
IX-2	Description	45
IX-3	Claims	6
IX-4	Abstract	1
IX-5	Drawings	0
IX-7	TOTAL	56
	Accompanying items	paper document(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	/
IX-17	PCT-SAFE physical media	-
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract	
IX-20	Language of filing of the international application	English

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name (LAST, First)	WOODROW, HAL B.
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	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 March 2006 (02.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/023861 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 333/58,
307/81, 209/14, A61K 31/381, 31/343, 31/404, A61P
25/08

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

(21) International Application Number:
PCT/US2005/029814

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI., 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, SI,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) International Filing Date: 22 August 2005 (22 08.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/604,134 24 August 2004 (24 08 2004) US

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

(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, LV, 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)

(71) Applicant and

(72) Inventor (for all designated States except US): PARKER,
Michael H. [US/US], 3587 Gray Fox Drive, Chalfot, PA,
18914 (US)

Published:

— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): REITZ, Allen B.
[US/US], 10Greenbrier Road, Lansdale, PA 19446 (US)
MARYANOFF, Bruce E. [US/US], 4029 Devonshire
Drive, Forest Grove, PA 18922 (US)

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: NOVEL BENZO-FUSED HETEROARYL SULFAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS ANTICONVULSANT
AGENTS

(57) Abstract: The present invention is directed to novel benzo-fused heteroaryl sulfamide derivatives, pharmaceutical compo-
sitions containing them and their use in the treatment of epilepsy and related disorders



WO 2006/023861 A1



**CORPORATE HEADQUARTERS
PATENT LAW DEPARTMENT
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NEW JERSEY 08933**

F A C S I M I L E T R A N S M I S S I O N C O V E R S H E E T

TO: International Bureau of WIPO

COMPANY:

COUNTRY: Switzerland

FACSIMILE NUMBER: 011-41-22-910-06 10

FROM: Hal B. Woodrow

TELEPHONE NO.: 011-1-732-524-2782

ROOM NO.: 3231

DATE: February 16, 2007

FACSIMILE NUMBER: 011-01-732-524-5889

NUMBER OF PAGES INCLUDING THIS COVER SHEET: 3

**IF THERE IS A PROBLEM WITH THIS TRANSMISSION, PLEASE CALL
011-1-732-524-2820**

COMMENTS:

**Re: PCT/US2005/029814
Our Ref. PRD2276WOPCT
International Filing Date: 22 August 2005**

**THIS MESSAGE IS INTENDED ONLY FOR THE INDIVIDUAL OR ENTITY TO WHICH IT IS
ADDRESSED AND MAY CONTAIN INFORMATION THAT IS PRIVILEGED, CONFIDENTIAL AND
EXEMPT FROM DISCLOSURE UNDER APPLICABLE LAW. IF THE READER OF THIS MESSAGE
IS NOT THE INTENDED RECIPIENT, OR THE EMPLOYEE OR AGENT RESPONSIBLE FOR
DELIVERING THE MESSAGE SOLELY TO THE INTENDED RECIPIENT, YOU ARE HEREBY
NOTIFIED THAT ANY DISSEMINATION, DISTRIBUTION OR COPYING OF THIS COMMUNICATION
IS STRICTLY PROHIBITED. IF YOU HAVE RECEIVED THIS COMMUNICATION IN ERROR, PLEASE
NOTIFY US IMMEDIATELY BY TELEPHONE AND RETURN THE ORIGINAL MESSAGE TO US AT
THE ABOVE ADDRESS VIA THE U.S. POSTAL SERVICE. THANK YOU.**

84
84

Docket No PRD 2276

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants Parker, et al
Appln. No PCT/US2005/029814
Filed 22 August 2005
Title NOVEL BENZO-FUSED HETEROARYL SULFAMIDE DERIVATIVES
USEFUL AS ANTICONVULSANT AGENTS

**I hereby certify that this correspondence is being FAXED TO WIPO
INTERNATIONAL BUREAU IN SWITZERLAND, OCTOBER 17, 2005
011 41 22 7401435**

CHANGE OF APPLICANTS/ADDITION OF INVENTORS UNDER RULE 92bis

Dear Sir,

The following inventor's name was placed under Applicant and Inventor incorrectly. The name should only be placed under Inventors and Inventors/Applicants. This was done at the time of the PCT Request filing. A corrected page is attached.

Please record this change and notify all Office and PCT authorities.

Respectfully submitted,

Hal Brent Woodrow
Hal B. Woodrow
Reg. No. 32,501
Attorney for Applicants

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003
Dated February 16, 2007

A S S I G N M E N T

Serial No. 60/604,134
Filed August 24, 2004

WHEREAS, Michael H. Parker, Allen B. Reitz, and Bruce E. Maryanoff, residing at 3587 Gray Fox Drive, Chalfont, PA 18914; 109 Greenbriar Road, Lansdale, PA 19446; and 4029 Devonshire Drive, Forest Grove, PA 18922; respectively (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

NOVEL BENZO-FUSED HETEROARYL SULFAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS
ANTICONVULSANT AGENTS

for which they have on the 24th day of August, 2004 filed a provisional application for Letters Patent of the United States; and

WHEREAS, Janssen Pharmaceutica, N.V., a corporation of Belgium, (hereinafter called "Assignee"), is desirous of acquiring Assignors' entire right, title, and interest therein.

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

~~86~~
86

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

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

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

82
87

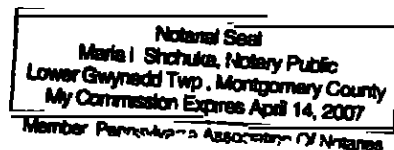
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set
their hands and seals this 2 day of Sept, 2004

Michael H. Parker (L.S.)
Michael H. Parker

STATE OF Pennsylvania)
) ss.
COUNTY OF Montgomery

BE IT REMEMBERED, That on this 2nd day of
Sept., 2004, before me, a Notary Public, personally
appeared Michael H. Parker, who I am satisfied is the person
named in and who executed the foregoing instrument in my
presence, and I having first made known to him/her the contents
thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and
delivered the same as his/her voluntary act and deed for the
uses and purposes therein expressed.

Maria I. Shchuka
Notary Public



88

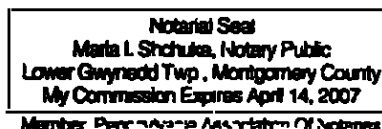
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set their hands and seals this 2nd day of Sept., 2004

Allen B. Reitz (L.S.)
Allen B. Reitz

STATE OF Pennsylvania
COUNTY OF Montgomery ss.

Sept. BE IT REMEMBERED, That on this 2nd day of Sept., 2004, before me, a Notary Public, personally appeared Allen B. Reitz, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Maria I. Shchuka
Notary Public



89

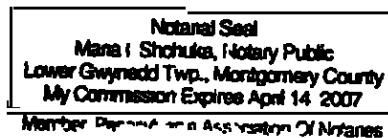
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set
their hands and seals this 2nd day of Sept, 2004

Bruce E. Maryanoff (L.S.)
Bruce E. Maryanoff

STATE OF Pennsylvania
COUNTY OF Montgomery) ss.

Sept. BE IT REMEMBERED, That on this 2nd day of
Sept., 2004, before me, a Notary Public, personally
appeared Bruce E. Maryanoff, who I am satisfied is the person
named in and who executed the foregoing instrument in my
presence, and I having first made known to him/her the contents
thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and
delivered the same as his/her voluntary act and deed for the
uses and purposes therein expressed.

Maria I. Shchuka
Notary Public



Retno folios 90-91
"Tayakus"



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 ☐

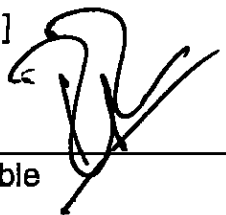
INCOMPLETA ☐

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