

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PCT
PATENTE DE INVENCION

08-83735

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO «MÉTODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES
SULFONAMIDA SUSTITUIDOS E INTERMEDIOS DE ESTOS»

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA OROZCO
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., AGOSTO 11, 2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083735- -00000-0000

Fecha: 2008-08-12 16:45:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

cación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: CHAN, Anita, Wai-Yin; REN, Jianxin; GHOSH, Mousumi; RUBEZHOF, Arkadiy; RAVEENDRANATH, Panolil y ZELDIS, Joseph

Dirección: 1600 Center Avenue, Apt. 6D, Fort Lee, NJ 07024, Estados Unidos de América; 193 N. Middletown Road, Nanuet, NY 10954, Estados Unidos de América; 45 Parkview Avenue, Elmwood Park, NJ 07407, Estados Unidos de América; 3 Fawn Court, West Nyack, NY 10994, Estados Unidos de América; 2 Whitman Place, Monroe, New York 10950, Estados Unidos de América y 195 Long Clove Road, New City, NY 10956, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/004090

Publicación Internacional No. WO/2007/098029

Fecha 15-FEB-07

Fecha 30-AGO-07

⑥

Título (54)

MÉTODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES SULFONAMIDA SUSTITUIDOS E INTERMEDIARIOS DE ESTOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07C 213/00, C07C 215/08, C07D 333/34

⑧

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

17-FEB-06

(31) Número de Solicitud

60/774.453

⑨

Comprobante de pago No.

08-50414

Fecha 24-JUN-08

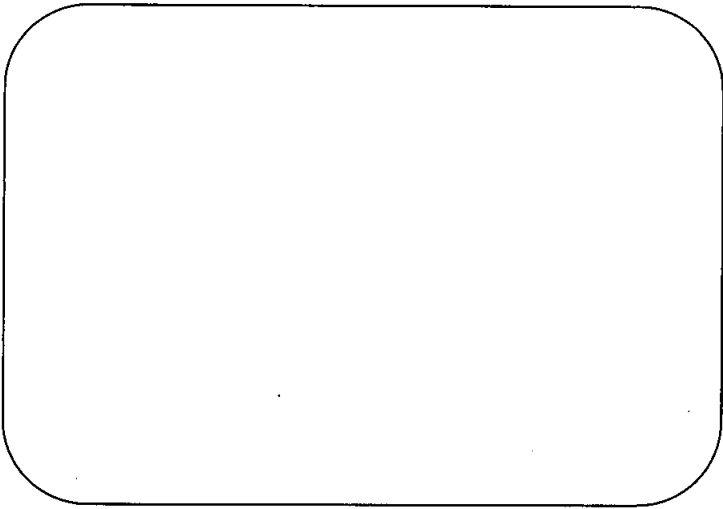
10

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 jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del 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: Corrección en el nombre del inventor y notificación de presentación de documento de prioridad

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.284

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2008-10-12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 50,414
 FECHA : JUNIO 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083735- -00000-0000

Fecha: 2008-08-12 16:45:35 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	7445885	23/06/2008	61,152,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 501,000.00
			TOTAL : \$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 416/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de julio de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH en relación con la solicitud de patente titulada "MÉTODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES SULFONAMIDA SUSTITUIDOS E INTERMEDIOS DE ESTOS". Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA P.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 005 01674
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

(Fdo.) Michelle L. McGowan

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 10 de abril de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A323435
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

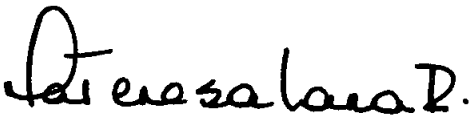
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

6

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF APRIL 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A323435
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

P. esalva R.
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0780
DE MINISTERIA 416/08

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

All members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2007/004090 and entitled "METHODS FOR PREPARING SULFONAMIDE SUBSTITUTED ALCOHOLS AND INTERMEDIATES THEREOF" and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

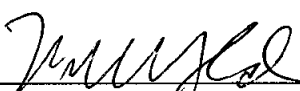
I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 8th day of April 2008

Signature of the person issuing the Power

WYETH



William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2007/004090 y titulada "METODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES SULFONAMIDA SUSTITUIDOS E INTERMEDIOS DE ESTOS",

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 8 días del mes de abril de 2008

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of April
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2007.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de abril
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1 Que **William H. Calnan**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2007.

Michelle L McGowan

Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público

Commission Expires Feb. 9, 2011
Qualified in Morris County
No. 2108903
Notary Public, State of New Jersey
MICHELLE L. MCGOWAN

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 418/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de julio de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión a WYETH del invento titulado "MÉTODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES SULFONAMIDA SUSTITUIDOS E INTERMEDIOS DE ESTOS". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102687

DECLARACIÓN JURAMENTADA

MARIA TERESA LARA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

Yo, Michelle L. McGowan, Administradora de Registros Internacionales de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/774,453, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "MÉTODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES SULFONAMIDA SUSTITUIDOS E INTERMEDIOS DE ESTOS"), fechada el 28 de febrero de 2006 de Anita Wai-Yin Chan, Jianxin Ren y Arkadiy Rubezhov; y fechada el 1 de marzo de 2006 de Mousumi Ghosh; y fechada el 2 de marzo de 2006 de Joseph Zeldis; y fechada el 21 de marzo de 2006 de Panolil Raveendranath a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 8 días del mes de abril de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Administradora de Registros Internacionales

PARA USO EN COLOMBIA

Estado de Nueva Jersey)
)
Condado de Morris)

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICINA
RESOLUCION No. 01218
DE MINUTERIA

(2) Nombre Completo del Inventor: Jianxin Ren
Residencia: 193 N. Middletown Rd., Nanuet, NY 10954
Ciudadanía: EUA

(3) Nombre Completo del Inventor: Mousumi Ghosh
Residencia: 45 Parkview Ave., Elmwood Park, NJ 07407
Ciudadanía: EUA

(4) Nombre Completo del Inventor: Arkadiy Rubezhov
Residencia: 3 Fawn Court, West Nyack, NY 10994
Ciudadanía: EUA

(5) Nombre Completo del Inventor: Panolil Raveendranath
Residencia: 2 Whitman Place, Monroe, NY 10950
Ciudadanía: EUA

(6) Nombre Completo del Inventor: Joseph Zeldis
Residencia: 195 Long Clove Road, New City, NY 10956
Ciudadanía: EUA

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

Métodos para preparar alcoholes sulfonamida sustituidos e intermedios de estos

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. **60/774,453** presentada el: **17 de febrero de 2006**

[X] Yo/nosotros, el suscrito CEDENTE, por la presente autorizo y solicito la inserción anterior del número de solicitud y la fecha de presentación, una vez se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION RE-01717
DE MINJUTRIA

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el

RIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0750
DE MINISTERIO

28 Feb 2006

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
No. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Jianxin Ren 28 Feb 2006
Jianxin Ren Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 28 días del mes de febrero de 2006, compareció personalmente ante mí Jianxin Ren, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
No. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Mousumi Ghosh 01 Mar 2006
Mousumi Ghosh Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION RA-01-01-01-01
DE MINISTERIO

3

El día 1 de marzo de 2006, compareció personalmente ante mí Mousumi Ghosh, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
No. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0176
DE MINISTROS

(Fdo.) Arkadiy Rubezhov
Arkadiy Rubezhov

28 Feb 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 28 días del mes de febrero de 2006, compareció personalmente ante mí Arkadiy Rubezhov, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
No. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Panolil Raveendranath
Panolil Raveendranath

21 Mar 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

El día 21 de marzo de 2006, compareció personalmente ante mí Panolil Raveendranath, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0174
DE MINISTROS

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
 No. 01JA6085816
 HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
 MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Joseph Zeldis
Joseph Zeldis

Marzo 2, 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 2 días del mes de marzo de 2006, compareció personalmente ante mí Joseph Zeldis, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
No. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 17 de abril de 2008
7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. No. A324330
9. Sello/Timbre:
10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

18

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 17TH DAY OF APRIL 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A324330
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Teresa Lara R.
TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION RM 0709
DE INDUSTRIAS

408/08

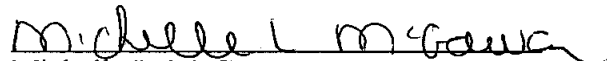
AM102687

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, International Filing Administrator, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/774,453, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "METHODS FOR PREPARING SULFONAMIDE SUBSTITUTED ALCOHOLS AND INTERMEDIATES THEREOF") dated February 28, 2006 from Anita Wai-Yin Chan, Jianxin, Ren, and Arkadiy Rubezhov; and dated March 1, 2006 from Mousumi Ghosh; and dated March 2, 2006 from Joseph Zeldis; and dated March 21, 2006 from Panolil Raveendranath to Wyeth, and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 8th day of April, 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

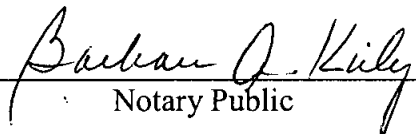

Michelle L. McGowan
International Filing Administrator

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 8th day of April, 2008, before me personally appeared Michelle L. McGowan, International Filing Administrator of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Anita Wai-Yin Chan
Residence: 1600 Center Avenue, Apt. 6D, Fort Lee, NJ, 07024
Citizenship: US

(2) Full Name of Inventor: Jianxin Ren
Residence: 193 N. Middletown Rd., Nanuet, NY, 10954
Citizenship: US

(3) Full Name of Inventor: Mousumi Ghosh
Residence: 45 Parkview Ave., Elmwood Park, NJ, 07407
Citizenship: US

(4) Full Name of Inventor: Arkadiy Rubezhov
Residence: 3 Fawn Court, West Nyack, NY, 10994
Citizenship: US

(5) Full Name of Inventor: Panolil Raveendranath
Residence: 2 Whitman Place, Monroe, NY, 10950
Citizenship: US

(6) Full Name of Inventor: Joseph Zeldis
Residence: 195 Long Clove Road, New City, NY, 10956
Citizenship: US

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

Methods for Preparing Sulfonamide Substituted Alcohols and Intermediates Thereof

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/774,453 filed on: February 17, 2006

☒ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Anita Wai-Yin Chan
Anita Wai-Yin Chan

28 Feb - 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 28th day of February 2006, Anita Wai-Yin Chan personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

Jianxin Ren
Jianxin Ren

Feb 28, 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 28th day of February 2006, Jianxin Ren personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

Mousumi Ghosh 01-MAR-2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 1st day of March 2006, Mousumi Ghosh personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D Jastrow
Notary Public

Arkadiy Rubezhov Feb 28 - 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 28th day of February 2006, Arkadiy Rubezhov personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D Jastrow
Notary Public

Panolil Raveendranath
Panolil Raveendranath

21 - MAR - 2006

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 21st day of March 2006, Panolil Raveendranath personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-20 07

Rose Ann D Jastrow
Notary Public

Joseph Zeldis
Joseph Zeldis

March 2, 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 2nd day of March 2006, Joseph Zeldis personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-20 07

Rose Ann D Jastrow
Notary Public

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 August 2007 (30.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/098029 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 213/00 (2006.01) C07D 333/34 (2006.01)
C07C 215/08 (2006.01)

(74) Agent: KODROFF, Cathy, A.; Howson and Howson, 501
Office Center Drive, Suite 210, Fort Washington, PA 19034
(US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/004090

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
15 February 2007 (15.02.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/774,453 17 February 2006 (17.02.2006) US

(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 (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAN, Anita,
Wai-Yin [US/US]; 1600 Center Avenue, Apt. 6D, Fort
Lee, NJ 07024 (US). JIANXIN, Ren [US/US]; 193 N.
Middletown Road, Nanuet, NY 10954 (US). GHOSH,
Mousumi [US/US]; 45 Parkview Avenue, Elmwood
Park, NJ 07407 (US). RUBEZHOV, Arkadiy [US/US];
3 Fawn Court, West Nyack, NY 10994 (US). RAVEEN-
DRANATH, Panolil [US/US]; 2 Whitman Place, Monroe,
New York 10950 (US). ZELDIS, Joseph [US/US]; 195
Long Clove Road, New City, NY 10956 (US).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: METHODS FOR PREPARING SULFONAMIDE SUBSTITUTED ALCOHOLS AND INTERMEDIATES THEREOF

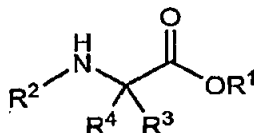
(57) Abstract: Processes for preparing amino alcohols or salts thereof and sulfonamide substituted alcohol compounds are pro-
vided. Desirably, the sulfonamide substituted alcohol compounds are heterocyclic sulfonamide trifluoroalkyl-substituted alcohol
compounds or phenyl sulfonamide trifluoroalkyl-substituted alcohol compounds.

WO 2007/098029 A1

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for preparing an amino alcohol, or salt thereof, from an aminoester comprising reducing said aminoester by adding said aminoester to a hydride reducing agent at about -60° to about -10°C .

2. The method according to claim 1, wherein said aminoester is of the structure:



wherein:

R^1 is alkyl or benzyl;

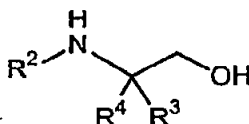
R^2 is a protecting group;

R^3 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and substituted lower alkyl;

R^4 is selected from the group consisting of $(\text{CF}_3)_n\text{alkyl}$, $(\text{CF}_3)_n(\text{substituted alkyl})$, $(\text{CF}_3)_n\text{alkylphenyl}$, $(\text{CF}_3)_n\text{alkyl(substituted phenyl)}$, and $(\text{F})_n\text{cycloalkyl}$;

n is 1 to 3.

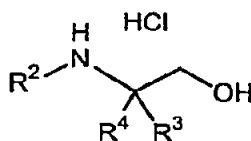
3. The method according to claim 2, wherein said amino alcohol is of the structure:



wherein:

R^2 - R^4 are as defined in claim 2.

4. The method according to claim 3, wherein said amino alcohol salt is of the structure:



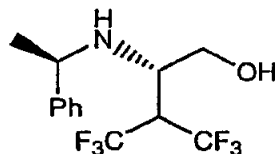
wherein:

R^2 - R^4 are as defined in claim 2.

5. The method according to any one of claims 1 to 4, wherein said protecting group R^2 is a 1-methylbenzyl group.

6. The method according to any one of claims 1 to 5, wherein R^3 is H and R^4 is $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$.

7. The method according to claim 6, wherein said amino alcohol is:



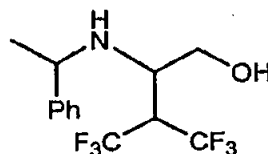
8. The method according to any one of claims 1 to 7, wherein said hydride reducing agent is diisobutylaluminum hydride.

9. The method according to any one of claims 1 to 8, further comprising quenching said reduction with a protic solvent.

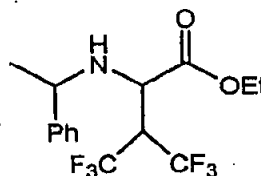
10. The method according to claim 9, wherein said protic solvent is a protic acid.

11. The method according to claim 10, wherein said protic acid is hydrochloric acid or acetic acid.

- 28
12. The method according to claim 9, wherein said protic solvent is ethanol.
13. The method according to any one of claims 1 to 12, wherein said reduction is performed at about -20 to about -10°C.
14. The method according to any one of claims 1 to 13, wherein said amino alcohol is prepared in a yield of about 90 to about 95%.
15. A method for preparing an amino alcohol of the structure:



wherein said method comprises reducing an aminoester of the following structure by adding said aminoester to diisobutylaluminum hydride at about -60° to about -10°C



and if desired converting said amino alcohol to a salt thereof.

16. The method according to any one of claims 1 to 15 in which the aminoester is N-protected by a chiral protecting group, further comprising, prior to reducing said N-protected aminoester, reacting a mixture of diastereomers of said N-protected aminoester with a protic acid to form an N-protected aminoester salt; isolating a single aminoester salt diastereomer, and neutralizing said aminoester salt with a base to form a single N-protected aminoester diastereomer.
17. The method according to any one of claims 1 to 16 in which the amino alcohol is N-protected, further comprising hydrogenating said N-protected amino alcohol salt to form an unprotected amino alcohol salt; and sulfonylating said unprotected amino

alcohol with a sulfonyl chloride in the presence of a base/solvent system to form a sulfonamide substituted alcohol.

18. A method for preparing a sulfonamide substituted alcohol, comprising:
- (a) isolating one diastereomer of a N-protected aminoester by reacting a mixture of diastereomers of a N-protected aminoester with a protic acid to form a N-protected aminoester salt;
 - (b) neutralizing said N-protected aminoester salt with a base to form an N-protected aminoester;
 - (c) reducing said N-protected aminoester by adding said N-protected aminoester to diisobutylaluminum hydride at -60°C to about -10°C;
 - (d) quenching the reaction of step (c) with a protic solvent;
 - (e) reacting the N-protected amino alcohol of step (d) with a protic acid to form a N-protected amino alcohol salt;
 - (f) hydrogenating said N-protected amino alcohol salt to form an unprotected amino alcohol salt; and
 - (g) sulfonylating said unprotected amino alcohol with a sulfonyl chloride in the presence of a base/solvent system.

19. The method according to claims 17 or 18 wherein said base/solvent system is selected from the group consisting of 4-methyl morpholine/isopropyl acetate, Hünig's base/tetrahydrofuran, 4-methyl morpholine/acetonitrile, 4-methyl morpholine/propionitrile, and 4-methyl morpholine/toluene.

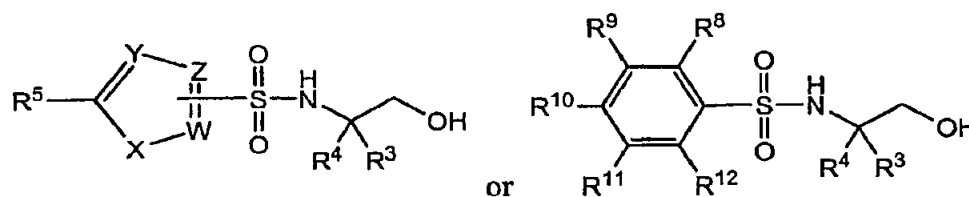
20. The method according to any one of claims 17 to 19 wherein said sulfonylation is performed in the absence of protection and deprotection steps.

21. The method according to any one of claims 17 to 20 further comprising purifying said sulfonamide substituted alcohol,

wherein said purification is performed in the absence of silica gel.

22. The method according to any of claims 17 to 21, wherein said sulfonamide substituted alcohol is substituted with one or more trifluoroalkyl groups.

23. The method according to any of claims 17 to 22, wherein said sulfonamide substituted alcohol is of the structure:



wherein:

R^3 and R^4 are as defined in claim 2;

R^5 is selected from the group consisting of H, halogen, CF_3 , diene fused to Y when Y is C, and substituted diene fused to Y when Y is C;

W, Y and Z are independently selected from the group consisting of C, CR^6 and N, wherein at least one of W, Y or Z is C;

X is selected from the group consisting of O, S, SO_2 , and NR^7 ;

R^6 is selected from the group consisting of H, halogen, C_1 to C_6 alkyl, and substituted C_1 to C_6 alkyl;

R^7 is selected from the group consisting of H, C_1 to C_6 alkyl, and C_3 to C_8 cycloalkyl;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} are independently selected from the group consisting of H, halogen, C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_1 to C_6 alkoxy, substituted C_1 to C_6 alkoxy, and NO_2 ; or

R^8 and R^9 ; R^9 and R^{10} ; R^{11} and R^{12} ; or R^{10} and R^{11} are fused to form:

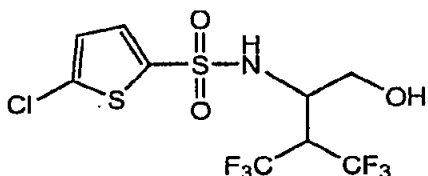
- (i) a carbon-based saturated ring containing 3 to 8 carbon atoms;
- (ii) a carbon-based unsaturated ring containing 3 to 8 carbon atoms; or

(iii) a heterocyclic ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S in the backbone of said ring;

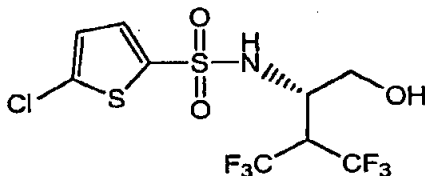
wherein rings (i) to (iii) are optionally substituted by 1 to 3 substituents comprising C₁ to C₆ alkyl or substituted C₁ to C₆ alkyl.

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof.

24. The method according to claim 24, wherein said sulfonamide substituted alcohol is:

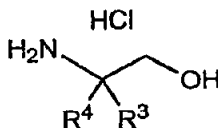


25. The method according to claim 24, wherein said sulfonamide substituted alcohol is:



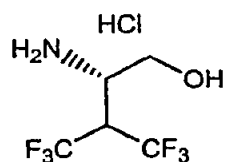
26. The method according to any of claims 17 to 25, wherein said hydrogenation is performed with a catalyst.

27. The method according to any of claims 17 to 26, wherein said unprotected amino alcohol salt is of the structure:

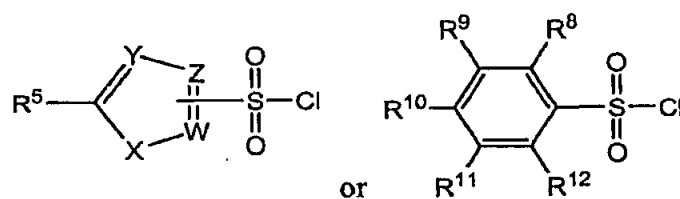


wherein R^3 and R^4 are as defined in claim 2.

28. The method according to claim 27, wherein said unprotected amino alcohol salt is:



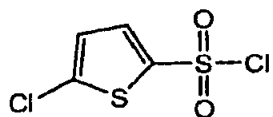
29. The method according to any of claims 17 to 28, wherein said sulfonyl chloride is of the structure:



wherein:

R^5 , W, Y, Z, X, and $R^8 - R^{12}$ are as defined in claim 23.

30. The method according to claim 29, wherein said sulfonyl chloride is:



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
501 Office Center Drive
Suite 210
Fort Washington, PA 19034
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 05 September 2007 (05.09.2007)	
Applicant's or agent's file reference AM-102687PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/004090	International filing date (day/month/year) 15 February 2007 (15.02.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address JIANXIN, Ren 193 N. Middletown Road Nanuet, NY 10954 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address REN, Jianxin 193 N. Middletown Road Nanuet, NY 10954 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

RECEIVED
SEP 21 2007
By _____

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Biarge-Thurre Marina e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 95

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
501 Office Center Drive
Suite 210
Fort Washington, PA 19034
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 15 May 2007 (15.05.2007)	
Applicant's or agent's file reference AM-102687PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/004090	International filing date (day/month/year) 15 February 2007 (15.02.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 17 February 2006 (17.02.2006)
Applicant WYETH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
17 February 2006 (17.02.2006)	60/774,453	US	03 May 2007 (03.05.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70
Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/C83U3IQJ0

METODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES SULFONAMIDA
SUSTITUIDOS E INTERMEDIARIOS DE ESTOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

Esta invención se relaciona con inhibidores de la producción de beta amiloide, que tienen utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia (pérdida de memoria) en los mayores. Las principales lesiones patológicas de AD encontradas en el cerebro consisten en depósitos extracelulares de proteína beta amiloide en forma de placas y angiopatía y marañas neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforiladas agregadas. Evidencia reciente ha revelado que niveles elevados de beta
15 amiloide en el cerebro no solo preceden a la patología tau sino también se relacionan con el declive cognitivo. Estudios recientes han mostrado que el beta amiloide agregado es tóxico para las neuronas en el cultivo celular, lo que sugiere aún más una función causativa para beta amiloide en AD.

20 Los compuestos heterocíclicos y fenil-sulfonamida, en especial compuestos de sulfonamida heterocíclica que contienen fluoro y trifluoroalquilo han mostrado ser útiles para inhibir la producción β -amiloide.

Lo que se necesita en la técnica son procedimientos alternos para preparar compuestos de sulfonamida, que son útiles para inhibir la

producción de β -amiloide y los intermediarios de estos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 En un aspecto, se proporcionan métodos para preparar alcoholes o sales amino de los mismos.

 En otro aspecto se proporcionan métodos para preparar alcoholes sulfonamida sustituidos.

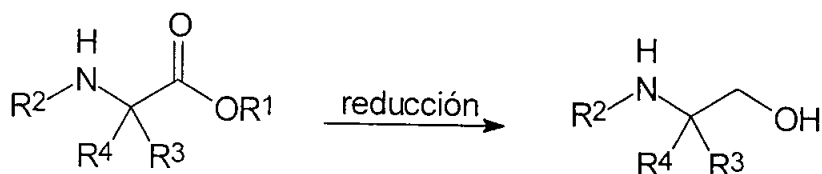
 Otros aspectos y ventajas de la invención serán fácilmente
10 evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

 Los métodos descritos aquí proporcionan rutas para alcoholes
15 sulfonamida sustituidos. Los métodos también proporcionan pasos novedosos para preparar los intermediarios de estos, incluyendo aminoalcoholes.

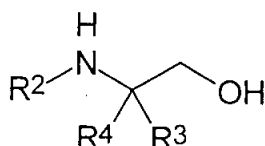
A. Métodos para preparar aminoalcoholes

 Se describe un método para preparar un aminoalcohol, o sal de
20 este, a partir de un aminoéster. Ver el esquema 1, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen en a continuación.

ESQUEMA 1

5

En una modalidad, el aminoalcohol es de estructura:



- 10 en donde R^2 es un grupo protector; R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido; R^4 se selecciona de entre $(\text{CF}_3)_n$ alquilo, $(\text{CF}_3)_n$ (alquilo sustituido), $(\text{CF}_3)_n$ alquilfenilo, $(\text{CF}_3)_n$ alquil(fenilo sustituido) y $(\text{F})_n$ cicloalquilo; y n es 1 a 3. Preferiblemente R^2 es 1-metilbencilo.

El término "grupo protector" como se utiliza aquí se refiere a
 15 grupos que protegen un grupo amino funcional. Preferiblemente, el grupo protector puede removerse mediante desprotección bajo condiciones conocidas a los expertos en la técnica. Una variedad de grupos protectores se conocen en la técnica e incluyen aquellos que se establecen en su Green et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley & Sons
 20 Inc, Junio, 1999, que se incorporan en la presente mediante referencia aquí. Más preferiblemente, el grupo protector es un alquilo, cicloalquilo o carbonilo opcionalmente sustituido. Aún más preferiblemente, el grupo protector es 1-metilbencilo, bencilo, t-butiloxycarbonilo (BOC), o acetilo, entre otros. Más

preferiblemente el grupo protector es 1-metilbencilo.

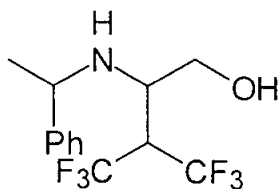
En una modalidad adicional, el aminoalcohol tiene la siguiente estructura:



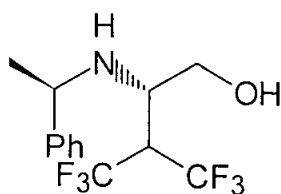
en donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido; R^4 se selecciona de entre $(CF_3)_n$ alquilo, $(CF_3)_n$ (alquilo sustituido), $(CF_3)_n$ alquilfenilo, $(CF_3)_n$ alquil(fenilo sustituido) y $(F)_n$ cicloalquilo; y n es 1 a 3.

10 En un ejemplo, R^4 es (CF_3) alquilo tal como CF_3CH_2 , $CH(CH_3)CH_2CF_3$, $CH(CH_2CF_3)_2$, $CH(CH_3)CF_3$ o $CH(CF_3)_2$. En otro ejemplo, R^4 es $(F)_n$ cicloalquilo, preferiblemente $(F)_2$ cicloalquilo, más preferiblemente $(F)_2$ ciclohexano y biciclo[3.1.0]hexano, y más deseablemente 4,4-difluorociclohexano y 4,4-difluorobiciclo[3.1.0]-3hexano.

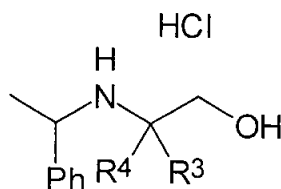
15 En una modalidad, el aminoalcohol es:



20 En una modalidad adicional, el aminoalcohol es (2S)-4,4,4-trifluoro-2-([(1R)-1-feniletil]amino)-3-(trifluorometil)butan-1-ol:



5 Alternativamente, una sal de aminoalcohol de la siguiente estructura puede prepararse a partir de los aminoésteres observados arriba.

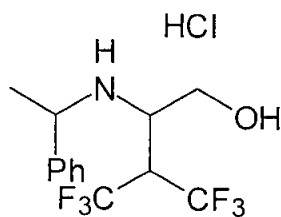


10

en donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido; R^4 se selecciona de entre $(CF_3)_n$ alquilo, $(CF_3)_n$ (alquilo sustituido), $(CF_3)_n$ alquilfenilo, $(CF_3)_n$ alquil(fenilo sustituido) y $(F)_n$ cicloalquilo; y n es 1 a 3.

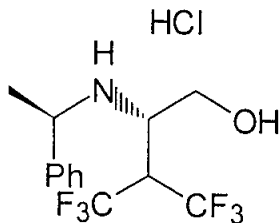
En otra modalidad, la sal de aminoalcohol es:

15



En una modalidad adicional, la sal de aminoalcohol es:

20



Los aminoalcoholes se preparan al reducir el aminoéster. La reducción se realiza al añadir el aminoéster a un agente reductor. El término "agente reductor" como se utiliza aquí se refiere a un compuesto o complejo que convierte el grupo funcional éster del aminoéster a un grupo funcional de alcohol. Un experto en la técnica será capaz de seleccionar un agente reductor adecuado para la reducción. Agentes reductores adecuados incluyen agentes reductores de hidruro como, sin restricción, borohidruro de sodio (NaBH_4), hidruro de aluminio y litio (LAH), borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), hidruro de bis-metoxietoxialuminio y sodio, hidruro de bis (2-metoxietoxi) aluminio y sodio (red-A1), k-selectrida, entre otros, incluyendo aquellos establecidos en "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, CVH Publishers, Inc., New York, NY, 1989, que se incorpora en la presente mediante referencia aquí. Preferiblemente, el agente reductor es DIBAL-H.

La reducción se realiza típicamente utilizando un solvente no reactivo. El término "solvente no reactivo" como se utiliza aquí se refiere a un solvente que no reacciona con cualquiera de los reactivos utilizados durante la reducción. Preferiblemente, el solvente no reactivo utilizado durante la reducción incluye tolueno, tetrahidrofurano (THF), hexanos, heptano, diclorometano, ciclohexano, entre otros.

Los inventores han descubierto que cuando el aminoéster se añade al agente reductor, es decir DIBAL-H, la producción de aminoalcohol es mayor que si el agente reductor se añadiera al aminoéster. Típicamente, el

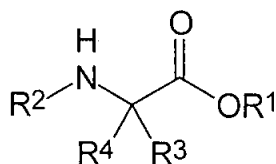
aminoalcohol se prepara en un rendimiento mayor que alrededor de 90%, mayor que alrededor de 91%, mayor que alrededor de 92%, mayor que alrededor de 93%, mayor que alrededor de 94%, o mayor que alrededor de 95%. En la modalidad, el aminoalcohol se prepara en una producción de
5 alrededor de 90 a alrededor de 95%.

La temperatura utilizada durante la reducción es mayor que -60°C. En una modalidad, la reducción al aminoalcohol se realiza a alrededor de -60° a alrededor de 10°C. En otra modalidad, la reducción se realiza alrededor de -20 a alrededor de -10°C. En una modalidad adicional, la reducción se realiza a
10 alrededor de -8 a 11°C. En incluso otra modalidad, la reducción se realiza a alrededor de -10°C.

La reducción al aminoalcohol se extingue posteriormente utilizando un solvente prótico. Por el término "solvente prótico" se entiende un solvente que contiene una fuente de hidrógeno (H^+) que puede liberarse en
15 una solución. Típicamente, la fuente de hidrógeno se fija a un átomo de oxígeno del solvente prótico. En una modalidad, el solvente prótico contiene un grupo hidroxilo. En otra modalidad, el solvente prótico es un alcohol como etanol. En una modalidad adicional, el solvente prótico es un ácido prótico. El término "ácido prótico" como se utiliza aquí, incluye, sin restricción, ácidos
20 fuertes y débiles como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trihaloacético, bromuro de hidrógeno, ácidos maleicos, ácidos sulfónicos, ácidos propiónicos, ácidos tartáricos, ácidos lácticos, ácidos camfóricos, ácidos aspárticos, ácidos citronélicos, BCl_3 , ácidos etanólicos,

sulfuro de hidrógeno, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, entre otros. En incluso otra modalidad, el solvente prótico es una mezcla de solventes que contienen átomos de hidrógeno que pueden liberarse en la solución.

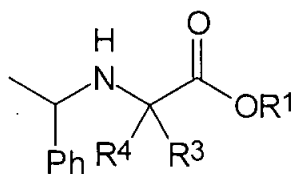
Se puede reducir una serie de aminoésteres y puede ser
5 determinado por un experto en la técnica utilizando técnicas y conocimientos en la técnica y en la especificación de ejemplo. Preferiblemente, el aminoéster contienen uno o más centros de carbono quiral. Más preferiblemente, el aminoéster es un aminoéster protegido. Más preferiblemente, el aminoéster es un aminoéster N-protegido. En una modalidad, el aminoéster tiene la siguiente
10 estructura:



en donde R^1 es alquilo o bencilo; R^2 es un grupo protector; R^3 se selecciona
15 entre hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido; R^4 se selecciona de entre $(CF_3)_n$ alquilo, $(CF_3)_n$ (alquilo sustituido), $(CF_3)_n$ alquilfenilo $(CF_3)_n$ alquil(fenilo sustituido), y $(F)_n$ cicloalquil; y n es 1 a 3.

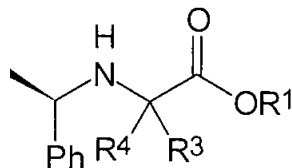
En otra modalidad, el aminoéster tiene la siguiente estructura, en donde R^1 , R^3 , y R^4 se definen como arriba:

20



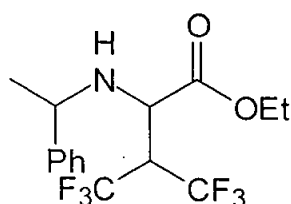
En una modalidad adicional, el aminoéster tiene la siguiente estructura en donde R^1 , R^3 , y R^4 se definen arriba:

5



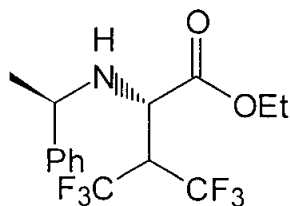
En incluso otra modalidad, el aminoéster es:

10



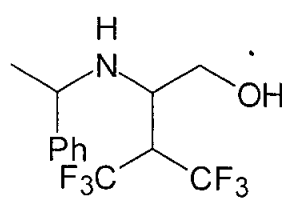
En incluso una modalidad adicional el aminoéster es:

15

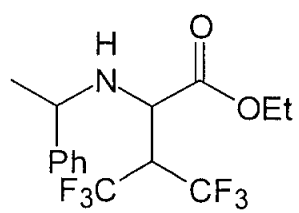


En un ejemplo, se proporciona un método para prepara un aminoalcohol o sal del mismo, a partir de un aminoéster incluyendo reducir el aminoéster al añadir el aminoéster a hidruro de diisobutilaluminio a alrededor de -60° a alrededor de -10°C .

En otro ejemplo, se proporciona el método para preparar un aminoalcohol de la estructura:



5 en donde un aminoéster de la siguiente estructura se reduce al añadir el aminoéster a hidruro de diisobutilaluminio a alrededor de -60° a alrededor de -10°C.



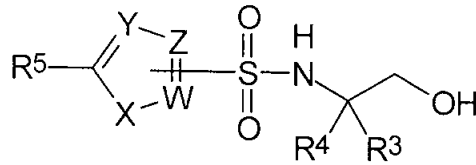
10

B. Métodos para preparar alcoholes sulfonamida sustituidos

También se proporcionan métodos para preparar alcoholes sulfonamida sustituidos. En una modalidad, el alcohol sulfonamida sustituido se sustituye con uno o más grupos trifluoroalquilo. En otra modalidad, el alcohol sulfonamida sustituido es un alcohol sulfonamida sustituido heterocíclico o alcohol sulfonamida sustituido es un alcohol sulfonamida sustituido heterocíclico o alcohol fenilsulfonamida sustituido. Ver esquema 2.

20

En una modalidad, el alcohol sulfonamida sustituido es de la estructura:

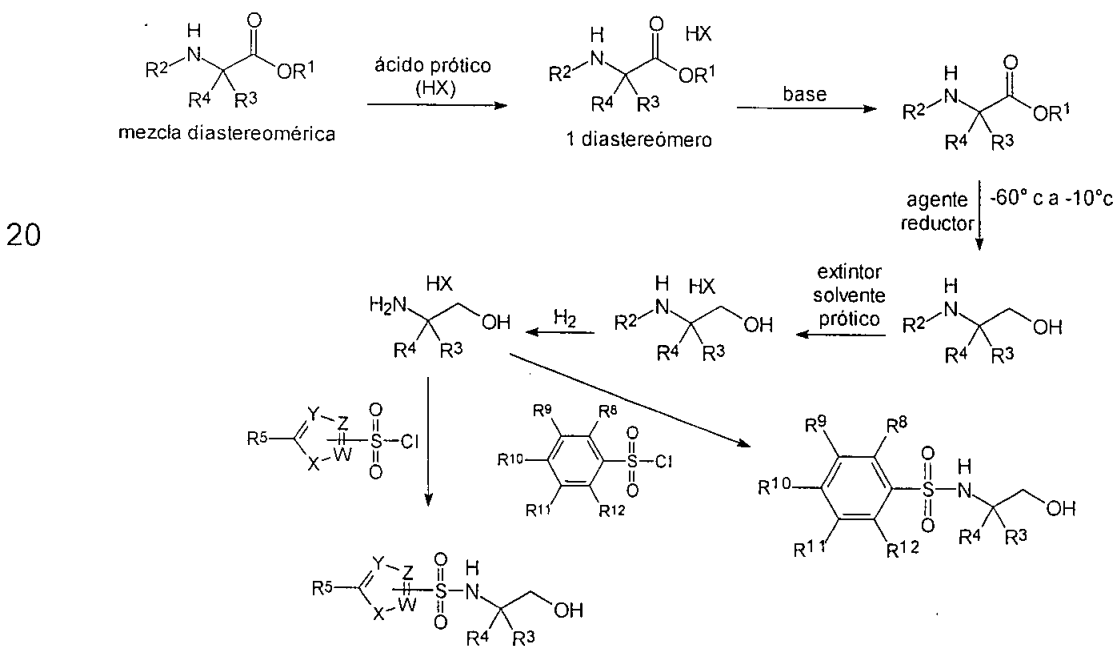


5

en donde R^3 se selecciona de entre H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido; R^4 se selecciona de entre $(CF_3)_n$ alquilo, $(CF_3)_n$ (alquilo sustituido), $(CF_3)_n$ alquilo, $(CF_3)_n$ alquil(fenilo sustituido), y $(F)_n$ cicloalquilo; n es 1 a 3; R^5 se selecciona de entre H, halógeno, CF_3 , dieno fusionado a Y cuando Y es C, y dieno sustituido fusionado a Y cuando Y es C; W, Y y Z son seleccionados independientemente de entre C, CR^6 y N, en donde al menos uno de W, Y o Z es C; X se selecciona de entre O, S, SO_2 , y NR^7 ; R^6 se selecciona de entre H, halógeno, alquilo de C_1 a C_6 y alquilo de C_1 a C_6 sustituido; y R^7 se selecciona de entre H, alquilo de C_1 a C_6 y cicloalquilo de C_3 a C_8 .

15

ESQUEMA 2



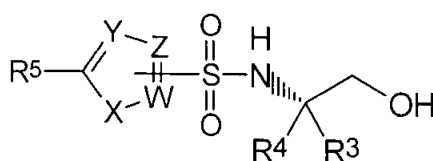
20

El punto de unión del anillo heterocíclico W-X-Y-Z-C al grupo SO₂ no es una limitación. El anillo puede fijarse al grupo SO₂ a través de un átomo de carbono o átomo de nitrógeno.

En una modalidad, los compuestos preparados como se describe aquí son tiofensulfonamidas, más deseablemente 5-halo tiofenesulfonamidas y más preferiblemente 5-halo tiofen sulfonamidas con ramificaciones β en la cadena lateral de un alcohol primario.

En una modalidad adicional, el alcohol sulfonamida sustituido es:

10



En otra modalidad, los compuestos preparados son furonsulfonamidas. Así, los compuestos tienen una estructura en la cual X es O. En una modalidad deseable, las furonsulfonamidas se caracterizan por ramificaciones β de un alcohol primario.

En incluso una modalidad adicional, los compuestos descritos aquí son pirazol sulfonamidas. Así, el compuesto tiene una estructura en la cual X es NR⁷, W es N y Z e Y son C o CR⁶, con la condición de que al menos uno de Y o Z debe ser C.

20

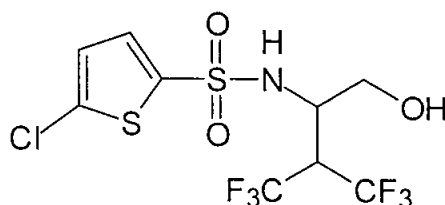
En otra modalidad, el alcohol substituido de trifluoroalquil sulfonamida es 5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]tiofeno-2-sulfonamida ó 4-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trfluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]bencensulfonamida.

En un ejemplo, R^3 es H, R^4 es $(CF_3)_2CH$, deseablemente de estereoquímica S, R^5 es halógeno, W es C, X es S, Y es CH, y Z es CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo de tiofeno.

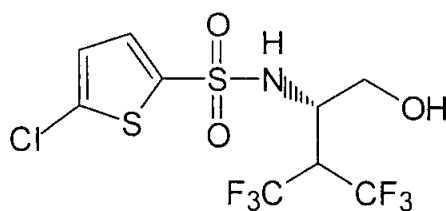
En otro ejemplo, R^3 es H, R^4 es $(CH_2CF_3)_2CH$, R^5 es halógeno,
5 W es C, X es S, Y es CH, y Z es CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo de tiofeno.

En incluso un ejemplo adicional, R^3 es H, R^4 es $(F)_2$ cicloalquilo, R^5 es halógeno, W es C, X es S, Y es CH, Z es CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo de tiofeno.

10 En incluso otro ejemplo el alcohol sulfonamida sustituido es:

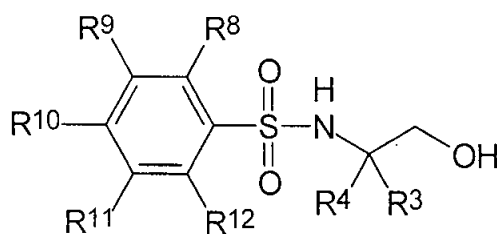


15 En incluso un ejemplo adicional, el alcohol sulfonamida sustituido es:



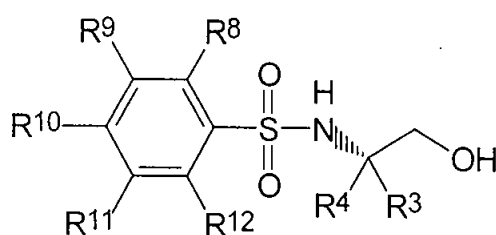
20

En otra modalidad, el alcohol sulfonamida sustituido tiene la estructura:



en donde R^3 se selecciona de entre H, alquilo inferior y alquilo inferior
 5 sustituido; R^4 se selecciona de entre $(CF_3)_n$ alquilo, $(CF_3)_n$ (alquilo sustituido),
 $(CF_3)_n$ alquilfenilo y $(CF_3)_n$ alquil(fenilo sustituido), y $(F)_n$ cicloalquilo; n es 1 a 3;
 R^8, R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de entre H, halógeno,
 alquilo de C_1 a C_6 , alquilo de C_1 a C_6 sustituido, alcoxi C_1 a C_6 , alcoxi de C_1 a
 C_6 sustituido y NO_2 ; o R^8 y R^9 ; R^9 y R^{10} ; R^{11} y R^{12} ; o R^{10} y R^{11} se fusionan
 10 para formar (i) un anillo saturado con base de carbono que contiene de 3 a 8
 átomos de carbono; (ii) un anillo insaturado con base de carbono que contiene
 3 a 8 átomos de carbono; o (iii) un anillo heterocíclico que contiene 1 a 3
 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S en la estructura del anillo; en
 donde los anillos (i) a (iii) son opcionalmente sustituidos por 1 a 3
 15 sustituyentes incluyendo alquilo de C_1 a C_6 o alquilo de C_1 a C_6 sustituido.

En un ejemplo, el alcohol sulfonamida sustituido es:

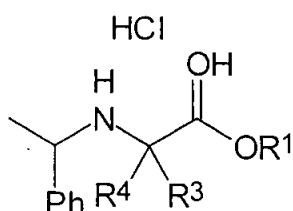


20

Los métodos aquí incluyen aislar un diastereómero de un
 aminoéster N-prottegido al hacer reaccionar una mezcla diastereomérica de
 aminoésteres N-prottegidos con un ácido prótico para formar la sal de

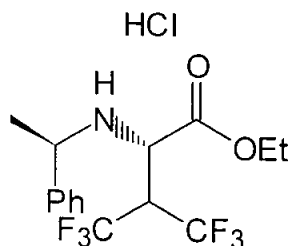
aminoéster N-protegida correspondiente. El diastereómero deseado de la sal de aminoéster típicamente se aísla al tratar la mezcla diastereomérica con un ácido prótico para formar sales de los aminoésteres N-protegidos. El término "ácido prótico" como se utiliza aquí se refiere a cualquier ácido que dona un átomo de hidrógeno (H^+). Se pueden utilizar una variedad de ácidos próticos para convertir los aminoalcoholes a la sal correspondiente e incluyen, sin restricción, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, entre otros. La sal de aminoéster N-protegida diastereomérica individual deseada se precipita de la solución y luego se aísla utilizando técnicas en la técnica como filtración, decantado, entre otros. Preferiblemente, la sal de aminoéster N-protegida diastereomérica individual se aísla utilizando filtración. La sal de aminoéster N-protegida puede entonces utilizarse sin purificación adicional o puede purificarse utilizando técnicas conocidas para los expertos en la técnica.

En una modalidad, la sal de aminoéster N-protegida es de la estructura:



En donde R^1 es alquilo o bencilo; R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido; R^4 se elige de entre $(CF_3)_n$ alquilo, $(CF_3)_n$ (alquilo sustituido), $(CF_3)_n$ alquilfenilo y $(CF_3)_n$ alquil(fenilo sustituido), y $(F)_n$ cicloalquilo; y n es 1 a 3.

En otra modalidad, la sal de aminoéster N-protegida es:



La sal de aminoéster N-protegida se trata entonces con una base para formar el aminoéster N-protegido correspondiente del diastereómero individual. El término "base" como se utiliza aquí se refiere a un compuesto químico que es capaz de aceptar protones. Por ello, el término base incluye, sin restricción, hidróxidos como hidróxido de potasio, litio o sodio, alcóxidos, hidruros, aminas entre otros e incluye aquellos descritos en la solicitud de patente de los E.U A. publicación No.US-2005/02729323, que se incorpora en la presente en referencia.

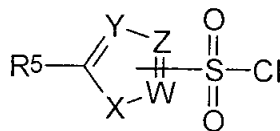
El aminoéster N-protegido se reduce entonces al aminoalcohol N-protegido al añadir el aminoéster N-protegido a DIBAL-H como se describe arriba. La reducción se extingue entonces con un solvente prótico como se describe arriba para formar el aminoalcohol N-protegido.

El aminoalcohol N-protegido se convierte entonces a la sal de aminoalcohol N-protegida al hacer reaccionar el aminoalcohol N-protegido con un ácido prótico como se describe arriba.

La sal de aminoalcohol N-protegida se hidrogena entonces para formar la sal de aminoalcohol no protegida. Un experto en la técnica sería

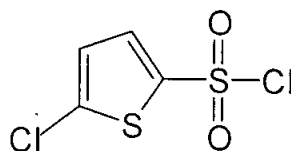
5

10



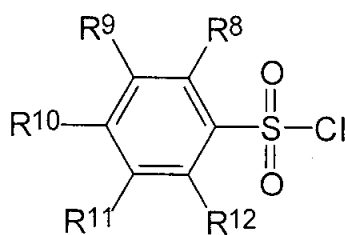
15

20



En incluso una modalidad adicional, el cloruro de sulfonilo es de la estructura:

5



en donde R^8 ; R^9 y R^{10} ; R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, alquilo de C_1 a C_6 , alquilo de C_1 a C_6 sustituido, alcoxi de C_1 a C_6 , alcoxi de C_1 a C_6 sustituido y NO_2 ; o R^8 y R^9 ; R^9 y R^{10} ; R^{11} y R^{12} ; o R^{10} y R^{11} se fusionan para formar: (i) un anillo saturado con base de carbono que contiene 3 a 8 átomos de carbono; (ii) un anillo insaturado con base de carbono que contiene 3 a 8 átomos de carbono; o (iii) un anillo heterocíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S en la estructura del anillo; en donde los anillos (i) a (iii) se sustituyen opcionalmente mediante 1 a 3 sustituyentes incluyendo alquilo de C_1 a C_6 o alquilo de C_1 a C_6 sustituido.

Preferiblemente, la sulfonilación se realiza en ausencia de pasos de protección y desprotección. Más preferiblemente, la sulfonilación se realiza en ausencia de cualquier paso de sililación o desililación como se describe en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos No. US-2004/0198778 A1, que se incorpora en la presente mediante referencia.

Típicamente, la sulfonilación se realiza utilizando un sistema de base/solvente utilizando 4-metil morfolina/acetato de isopropilo, base de

Hünig/tetrahidrofurano, 4-metil morfolina/acetonitrilo, 4-metil morfolina/propionitrilo, y 4-metil morfolina/tolueno utilizando el procedimiento descrito en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 60/774,300, que se incorpora en la presente mediante referencia.

5 El alcohol sulfonamida sustituido se purifica opcionalmente utilizando técnicas conocidas para los expertos en la técnica. Preferiblemente, la purificación se realiza en la ausencia de cromatografía, incluyendo el uso de cromatografía de gel de sílice.

Los compuestos pueden contener uno o más átomos de carbono
10 asimétricos y algunos de los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos (quirales) y pueden dar así paso a isómeros y diastereómeros ópticos. Aunque se muestra sin importar la estereoquímica, cuando los compuestos contienen uno o más centros quirales, al menos el centro quiral de β -aminoalcohol es de estereoquímica S. Preferiblemente, los centros
15 quirales incluyen el átomo de carbono al cual se fijan el átomo de N, R^3 , y R^4 (el átomo de α -carbono). Más preferiblemente, el átomo de α -carbono es quiral. Más preferiblemente el átomo de α -carbono es quiral y de estereoquímica S. Así, los compuestos incluyen tales isómeros ópticos y diastereómeros; así como los estereoisómeros racémicos y resueltos,
20 enantioméricamente puros; así como otras mezclas de los estereoisómeros R y S, así como sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "alquilo" se utiliza aquí para referirse a grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta y ramificada que tienen uno a diez átomos de carbono (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ o C₁₀), como uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈), uno a seis átomos de carbono (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆), o uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, o C₄). El término "alquilo inferior" se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta y ramificada que tienen uno a seis átomos de carbono (por ejemplo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆), preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo C₁, C₂, C₃, o C₄). El término "alquenilo" se refiere a grupos alquilo tanto de cadena recta como ramificada con al menos un enlace doble carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈), dos a seis átomos de carbono (por ejemplo C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆), o dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo C₂, C₃, o C₄). El término "alquinilo" se refiere a grupos alquilo de cadena tanto recta como ramificada con al menos un enlace triple carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈), dos a seis átomos de carbono (por ejemplo C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆), o dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo C₂, C₃, o C₄).

Los términos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido" y "alquinilo sustituido" se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo justo como se describió que tienen desde uno a tres sustituyentes incluyendo halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido,

heteroarilo, heteroarilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, alquil carbonilo, alquil carboxi, alquiloamino y ariltio. Estos sustituyentes pueden fijarse a cualquier carbono de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo siempre que la unión constituya una porción química estable.

- 5 El término "cicloalquilo" se utiliza aquí para describir un anillo saturado con base de carbono que tenga más de tres átomos de carbono y que forma un anillo estable. El término cicloalquilo puede incluir grupos en donde dos o más grupos cicloalquilo se han fusionado para formar un anillo multicíclico estable. Preferiblemente, cicloalquilo se refiere a un anillo que
- 10 tiene alrededor de 4 a alrededor de 9 átomos de carbono y más preferiblemente alrededor de 6 átomos de carbono.

- El término "cicloalquilo sustituido" se utiliza aquí para referirse a un grupo cicloalquilo como se acaba de describir y que tiene desde uno a cinco sustituyentes incluyendo, sin restricción, halógeno, CN, OH, NO₂, amino,
- 15 alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquil carbonilo, alquil carboxi, alquilamino, alquilamino sustituido, ariltio, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aminoalquilo y aminoalquilo sustituido.

- El término "arilo" se utiliza aquí para referirse a un sistema
- 20 aromático carbocíclico, que puede ser un anillo individual, o múltiples anillos aromáticos fusionados o vinculados tal que al menos una parte de los anillos fusionados o vinculados forma el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, sin restricción, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo,

fenantrilo, e indano. Preferiblemente, arilo se refiere a un sistema carbocíclico aromático que tiene alrededor de 6 a alrededor de 14 átomos de carbono.

El término "arilo sustituido" se refiere arilo como se acaba de definir que tiene uno a cuatro sustituyentes incluyendo halógeno, CN, OH,
5 NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, aquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se utiliza aquí puede utilizarse intercambiablemente para referirse a un anillo heterocíclico multicíclico o monociclito de 3 a 9 miembros saturado parcialmente o saturado.

10 El anillo heterocíclico tiene en su estructura átomos de carbono y uno o más heteroátomos incluyendo átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una modalidad, el anillo heterocíclico contiene 1 a alrededor de 4 heteroátomos en la estructura del anillo. Cuando el anillo heterocíclico contiene átomos de nitrógeno o azufre en la estructura de anillo, los átomos de nitrógeno o azufre
15 pueden oxidarse. El término "heterociclo" o heterocíclico" también se refiere a anillos multicíclicos en los cuales un anillo heterocíclico se funciona a un anillo arilo de alrededor de 6 a alrededor de 14 átomos de carbono. El anillo heterocíclico puede fijarse al anillo arilo a través de un heteroátomo o átomo de carbono siempre que la estructura de anillo heterocíclica resultante sea
20 químicamente estable. En una modalidad, el anillo heterocíclico incluye sistemas multicíclicos que tienen 1 a 5 anillos.

Se conoce en la técnica proveniente de grupos heterocíclicos e incluyen, sin restricción, anillos que contienen oxígeno, anillos que contienen

nitrógeno, anillos que contienen azufre, anillos que contienen heteroátomos mixtos, anillos que contienen heteroátomos fusionados y combinaciones de estos. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin restricción, tetrahidofuranilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 5 tiamorfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido, piranilo, pironilo, dioxinilo, piperazinilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatazolilo, oxazinilo, oxatiazinilo, benzopiranilo, benzoxazinilo y xantenilo.

El término "heteroarilo" como se utiliza aquí se refiere a un anillo que contiene heteroátomos multicíclicos o monocíclicos de 5 a 14 miembros 10 aromático estable. El anillo heteroarilo tiene en su estructura átomos de carbono y uno o más heteroátomos incluyendo átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene uno a alrededor de 4 heteroátomos en estructura del anillo. Cuando el anillo heteroarilo contiene átomos de nitrógeno o azufre en la estructura del anillo, los átomos de 15 nitrógeno o azufre pueden oxidarse. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos multicíclicos en los cuales un anillo heteroarilo se fusiona con un anillo arilo. El anillo heteroarilo puede fijarse al anillo arilo a través de un heteroátomo o átomo de carbono siempre que la estructura de anillo heterocíclica resultante sea químicamente estable. En una modalidad, el anillo 20 heteroarilo incluye sistemas multicíclicos que tienen 1 a 5 anillos.

Una variedad de grupos heteroarilo se conocen en la técnica e incluyen, sin restricción, anillos que contienen oxígeno, anillos que contienen nitrógeno, anillos que contienen azufre, anillos que contienen heteroátomo

mixto, anillos que contienen heteroátomo fusionado y combinaciones de estos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin restricción, anillos furilo, pirrolilo, purazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, purazinilo, triazinilo, azepinilo, tienilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, 5 oxatriazolilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo, benzofuranilo, tionafteno, indolilo, benzazolilo, purindinilo, piranopirrolilo, isoindazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, quinilínilo, isoquinolinilo, benzodiazonilo, naftilridinilo, benzotienilo, piridopiridinilo, acridinilo, carbazolilo, y purinilo.

El término "heterociclo sustituido" y "heteroarilo sustituido" como
 10 se utilizan aquí se refiere a un grupo heterocíclico o heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes incluyendo halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo de C₁ a C₃, perfluoroalcoxi de C₁ a C₃, alcoxi, ariloxi, alquiloxi incluyendo -O- (alquilo de C₁ a C₁₀) o -O- (alquilo sustituido de C₁ a C₁₀), alquilcarbonilo incluyendo -CO-(alquilo de C₁ a C₁₀) o -CO-(alquilo sustituido de C₁ a C₁₀), alquilcarboxi incluyendo -COO- 15 (alquilo de C₁ a C₁₀) o -COO-(alquilo sustituido de C₁ a C₁₀), -C(NH₂)=N-OH, -SO₂-(alquilo de C₁ a C₁₀), -SO₂-(alquilo sustituido de C₁ a C₁₀), -O-CH₂-arilo, alquilamino, ariltiol, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido cuyos grupos pueden sustituirse opcionalmente. Un grupo heterociclo o 20 heteroarilo sustituido puede tener 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes.

El término "alcoxi" se utiliza aquí para referirse al grupo OR, en donde R es alquilo o alquilo sustituido. El término "alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen uno a seis átomos de carbono.

El término "ariloxi" se utiliza en la presente para referirse al grupo OR, en donde R es arilo o arilo sustituido.

El término "ariltio" se utiliza en la presente para referirse al grupo SR, en donde R es arilo o arilo sustituido.

5 El término "alquilcarbonilo" se utiliza aquí para referirse al grupo RCO, en donde R es alquilo o alquilo sustituido.

El término "alquilcarboxi" se utiliza aquí para referirse al grupo COOR, en donde R es alquilo o alquilo sustituido.

10 El término "aminoalquilo" se refiere a aminas tanto secundarias como terciarias en donde los grupos alquilo o alquilo sustituidos, que contienen uno a ocho átomos de carbono, pueden ser ya sea los mismos o diferentes, y el punto de unión es en el átomo de nitrógeno.

El término "halógeno" se refiere a Cl, Br, F, o I.

15 Sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos incluyendo por ejemplo ácidos acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico, naftalensulfónico, bencensulfónico, toluensulfónico, camforsulfónico y ácidos aceptables similares conocidos. También pueden
20 formarse sales a partir de bases inorgánicas, preferiblemente sales de metal alcalino incluyendo por ejemplo de sodio, litio o potasio, y bases orgánicas como sales de amonio, mono-, di-, y trimetilamonio, mono-, di y trietilamonio, mono-, di- y tripropilamonio (iso y normal), etil-dimetilamonio,

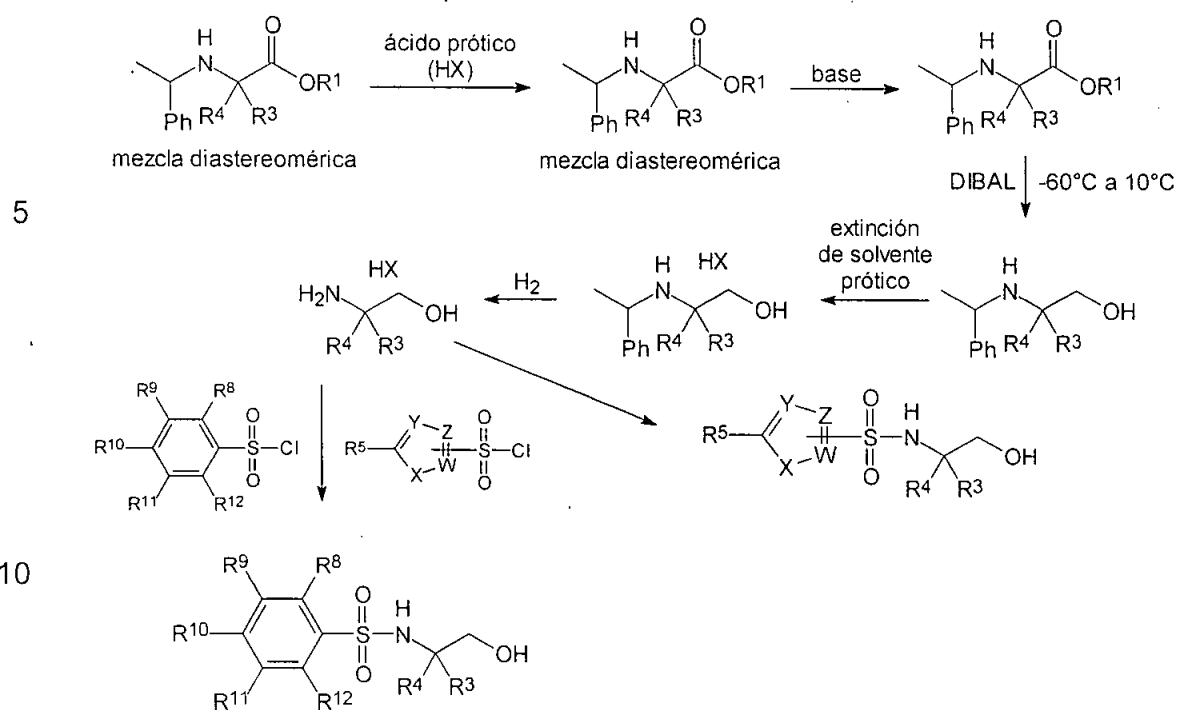
bencildimetilamonio, ciclohexilamonio, bencilamonio, dibencilamonio, piperidinio, morfolino, pirrolidinio, piperazinio, 1-metilpiperidinio, 4-etilmorfolinio, 1-isopropilpirrolidinio, 1,4-dimetilpiperazinio, 1-n-butilpiperidinio, 2-metilpiperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di- y trietanolamonio, 5 etildietanolamonio, n-butylmonoetanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, fenilmono- etanolamonio, y similares.

Sales álcali fisiológicamente aceptables y sales de metal alcalinotérreo incluyen, sin restricción, sales de sodio, potasio, calcio y de magnesio en forma de ésteres y carbamatos.

10 Estas sales, así como otros compuestos, pueden estar en forma de ésteres, carbamatos y otros "profármacos" convencionales, los cuales, cuando se administran en tal forma, se convierten a la porción activa *in vivo*. En una modalidad, los profármacos son ésteres. En otra modalidad, los profármacos son carbonatos. Ver por ejemplo B. Testa y J. Caldwell, 15 "Prodrugs revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

En un ejemplo, se proporciona un método para preparar un alcohol sulfonamida sustituido, incluyendo aislar un diastereómero de un 20 aminoéster N-protegido al hacer reaccionar una mezcla de diastereómeros de un aminoéster N-protegido con un ácido aprótico para formar una sal de aminoéster N-protegidas; neutralizar la sal de aminoéster N-protegida con una base para formar un aminoéster N-protegido; reducir el aminoéster N-

protegido al añadir el aminoéster N-protegido a un agente reductor a -60°C a
alrededor de 10°C ; extinguir la reducción con un solvente prótico; hacer
reaccionar el aminoalcohol N-protegido con un ácido prótico para formar una
sal de aminoalcohol N-protegida; hidrogenar la sal de aminoalcohol N-
5 protegida para formar una sal de aminoalcohol no protegida; y sulfonar el
aminoalcohol no protegido con un cloruro de sulfonilo en presencia de un
sistema de base/solvente. Ver esquema 3.

ESQUEMA 3

En otro ejemplo se proporciona un método para preparar un

15 alcohol sulfonamida sustituido, incluyendo aislar un diastereómero de un aminoéster N-protegido al hacer reaccionar una mezcla de diastereómeros de un aminoéster N-protegido por un ácido prótico para formar una sal de aminoéster N-protegida; neutralizar la sal de aminoéster N-protegida con una base para formar un aminoéster N-protegido; reducir el aminoéster N-

20 protegido al añadir el aminoéster N-protegido a hidruro de diisobutilaluminio a -60°C a alrededor de -10°C ; extinguir la reducción con un solvente prótico; hacer reaccionar el aminoalcohol N-protegido con un ácido prótico para formar una sal de aminoalcohol N- protegida; hidrogenar la sal de aminoalcohol N-

protegido para formar un sal de aminoalcohol no protegida; y sulfonar el aminoalcohol no protegido con un cloruro de sulfonilo en presencia de un sistema de base/solvente.

En un ejemplo adicional, se proporciona un método para
5 preparar un alcohol sulfonamida sustituido, incluyendo aislar un diastereómero de un aminoéster N-protegido al hacer reaccionar una mezcla de diastereómeros de un aminoéster N- protegido con un ácido prótico para formar una sal de aminoéster N-protegida; neutralizar la sal de aminoéster N-protegida con una base para formar un aminoéster N-protegido; reducir el
10 aminoéster N-protegido al añadir el aminoéster N-protegido a hidruro de diisobutil aluminio a -60°C a alrededor de -10°C; extinguir la reducción con un solvente prótico; hacer reaccionar el aminoalcohol N-protegido con un ácido prótico para formar una sal de aminoalcohol N- protegida; hidrogenar la sal de aminoalcohol N-protegido para formar un sal de aminoalcohol no protegido; y
15 sulfonar el aminoalcohol no protegido con un cloruro de sulfonilo en presencia de un sistema de base/solvente seleccionado de entre 4-metil morfolina/acetato de isopropilo; base de Hünig/tetrahidrofurano, 4-metil morfolina/acetonitrilo, 4-metilo morfolina/propionitrilo, y 4-metil morfolina/tolueno.

20 En incluso otro ejemplo, se proporciona un método para preparar un alcohol sulfonamida sustituido, que incluye aislar un diastereómero de un aminoéster N-protegido al hacer reaccionar una mezcla de diastereómeros de un aminoéster N-protegido con un ácido prótico para formar una sal de

- aminoéster N-protegido; neutralizar la sal de aminoéster N-protegido con una base para formar un aminoéster N-protegido; reducir el aminoéster N-protegido al añadir el aminoéster N-protegido a hidruro de diisobutilaluminio a -60°C a alrededor de -10°C; extinguir la reducción con un solvente prótico;
- 5 hacer reaccionar el aminoalcohol N-protegido con un ácido prótico para formar una sal de aminoalcohol N- protegida; hidrogenar la sal de aminoalcohol N-protegida para formar un sal de aminoalcohol no protegida; y sulfonilar el aminoalcohol no protegido con un cloruro de sulfonilo en presencia de un sistema de base/solvente, en donde la sulfonilación se realiza en ausencia de
- 10 pasos de protección y desprotección.

- En incluso un ejemplo adicional se proporciona un método para preparar un alcohol sulfonamida sustituido, incluyendo aislar un diastereómero de un aminoéster N-protegido al hacer reaccionar una mezcla de diastereómeros de un aminoéster N-protegido con un ácido prótico para
- 15 formar una sal de aminoéster N-protegida; neutralizar la sal de aminoéster N-protegida con una base para formar un aminoéster N-protegido; reducir el aminoéster N-protegido al añadir el aminoéster N-protegido a hidruro de diisobutilaluminio a -60°C a alrededor de -10°C; extinguir la reducción con un solvente prótico; hacer reaccionar el aminoalcohol N-protegido con un ácido
- 20 prótico para formar una sal de aminoalcohol N- protegida; hidrogenar la sal de aminoalcohol N-protegido para formar un sal de aminoalcohol no protegida; sulfonar el aminoalcohol no protegido con un cloruro de sulfonilo en presencia

de un sistema de base/solvente; y purificar el alcohol sulfonamida sustituido, en donde la purificación se realizar en ausencia de gel de sílice.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos únicamente y no pretenden ser una limitación de la presente invención.

5

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de 4,4,4-trifluoro-2-(1-fenetilamino)-3-trifluorometilbutan-1-ol

10

Una solución de 50% NaOH (24 g, 0.302 moles) en agua (80 ml) se añadió a una suspensión de aminoéster de sal clorhidrato de 4,4,4,4',4',4'-hexafluoro-N-[(1R)-1feniletil]-L-valinato de etilo (100 g, 0.254 moles) en agua (278 mL) y tolueno (1.01 L). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego las dos fases se separaron. La capa de tolueno se lavó con agua (2 x 195 mL) y el agua se removió por azeotropismo. La solución de tolueno se destiló bajo presión atmosférica hasta que la temperatura de vapor alcanzó alrededor de 108-100°C, con lo cual alrededor de 600 mL de tolueno permanecieron en el matraz.

20

Una solución de DIBAL-H en tolueno (1.5 N, 518 mL, 0.78 moles) se enfrió a -10°C y luego la solución de tolueno y aminoéster (alrededor de 600 mL) se añadió sobre alrededor de 90 minutos manteniendo la mezcla de reacción alrededor de -8 a -11°C. La mezcla luego se agitó durante alrededor

de 10 minutos. EtOH (29 mL, 0.5 moles) luego se añadió al paso de 10 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25°C.

Una solución de HCl concentrado (93 g) en agua (130 mL) se calentó a 35-40°C. La mezcla de reacción luego se añadió a esta solución de HCl calentada al paso de 60 a 90 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 45°C. Esta mezcla luego se agitó a 40-45°C durante 30 minutos. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 15% NaCl (700 mL). La solución de capa orgánica luego se lavó a -5°C y luego se añadió HCl concentrado (32 g, 0.33 moles) al paso de 15 minutos. Esta mezcla luego se agitó por 6 horas. El producto de sal del paso previo se aisló mediante filtración, se lavó con tolueno (2 x 200 mL) y se secó en un horno al vacío para generar 81 g (90%) del producto fenal como un sólido blancuzco. Pureza HPLC 98.9% área, concentración de 98.5%.

15

EJEMPLO 2

Preparación de 5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroximetil]-2-trifluorometil)propil]tiofen-2-sulfonamida

4-metil morfolina (2.7 mL, 24.6 mmoles) se añadió a una suspensión de (2S)-2-amino-4,4,4-tri-fluoro-3-(triflourometil)butan-1-ol (2 g, 8.1 mmoles) en acetato de isopropilo (10 mL). La mezcla se agitó a alrededor de 20-25°C durante alrededor de 5-10 minutos y luego se añadió cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (2.0 g, 9.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a

20-25°C durante 6-18 horas. Luego se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción, con lo cual se disolvieron sólidos. Las dos capas luego se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución de 10% NaHCO₃(10mL) y 10% NaCl(10 mL). Heptano (10 mL) se añadió a la capa de acetato de isopropilo
5 (alrededor de 10 mL). La mezcla luego se destiló a alrededor de la mitad de su volumen original bajo destilación atmosférica. Mientras la solución permaneció a alrededor de 80-90°C, se añadió heptano (10 mL) al paso de 5-10 minutos, durante cuyo tiempo se formaron sólidos. Después de la adición de heptano, la mezcla se enfrió a 20-25°C, se agitó durante a alrededor de 1-2 horas, y
10 luego se enfrió adicionalmente a alrededor de 5-10°C durante una hora. El sólido luego se recolectó mediante filtración, se lavó con heptano (5 mL) y se secó al horno para generar 2.15 g (67%) del producto como sólido blancuzco. Pureza en HPLC de 98% de área y >99% de pureza quiral mediante HPLC.

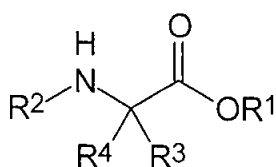
Todas las publicaciones citadas en esta descripción se
15 incorporan en la presente mediante referencia. Aunque la invención se ha descrito con diferencia a modalidades particulares, se observará que las modificaciones pueden hacerse sin desviarse de la esencia de la invención. Tales modificaciones pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

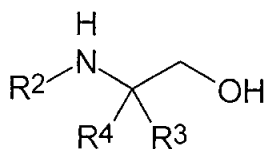
5 1.- Un método para preparar un aminoalcohol, o sal de éste, a partir de un aminoéster que comprende reducir dicho aminoéster al añadir dicho aminoéster a un agente reductor de hidruro a alrededor de -60° a alrededor de -10°C -

 2.- El método de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque dicho aminoéster tiene la estructura:



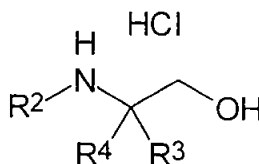
15 en donde R¹ es alquilo o bencilo; R² es un grupo protector; R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en (CF₃)_nalquilo, (CF₃)_n(alquilo sustituido), (CF₃)_nalquilfenilo, (CF₃)_nalquil(fenilo sustituido), y (F)_ncicloalquilo; n es 1 a 3.

20 3.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque dicho aminoalcohol es de la estructura:



en donde: R^2 - R^4 son como se definen en la reivindicación 2.

- 5 4.- El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque dicha sal de aminoalcohol es de la estructura:



10

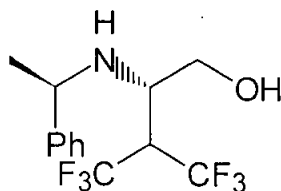
en donde: R^2 - R^4 son como se definen en la reivindicación 2.

- 5.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque dicho grupo protector R^2 es un grupo 1-metilbencilo.

- 15 6.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R^3 es H y $-R^4$ es $-CH(CF_3)_2$.

- 7.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque dicho aminoalcohol es:

20



8.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque dicho agente reductor de hidruro es hidruro de diisobutilaluminio.

5 9.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque también comprende extinguir dicha reducción con un solvente prótico.

10.- El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque dicho solvente prótico es un ácido prótico.

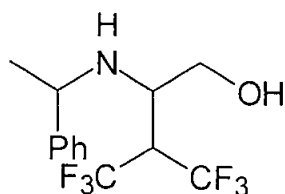
10 11.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque dicho ácido prótico es ácido clorhídrico o ácido acético.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque dicho solvente prótico es etanol.

15 13.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque dicha reducción se realiza de alrededor de -20 a aproximadamente -10°C.

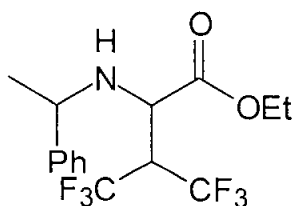
14.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque dicho aminoalcohol se prepara en un rendimiento de alrededor de 90 a aproximadamente 95%.

20 15.- Un método para preparar un aminoalcohol de la estructura:



en donde dicho método comprende reducir un aminoéster de la siguiente estructura al agregar dicho aminoéster a hidruro de diisobutilaluminio de alrededor de -60° a aproximadamente -10°C

5



y si se desea convertir dicho aminoalcohol a una sal del mismo.

10

16.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque el aminoéster es N-prottegido por un grupo protector quiral, que además comprende, antes de reducir dicho aminoéster N-prottegido, hacer reaccionar una mezcla de diastereómeros de dicho aminoéster N-prottegido con un ácido prótico para formar una sal de aminoéster N-prottegido; aislar un diastereómero de sal de aminoéster individual, y neutralizar dicha sal de aminoéster con una base para formar un diastereómero de aminoéster N-prottegido individual.

15

20

17.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado además porque el aminoalcohol es N-prottegido, que además comprende hidrogenar dicha sal de aminoalcohol N-prottegido para formar una sal de aminoalcohol sin proteger; y sulfonar dicho aminoalcohol no protegido con un cloruro de sulfonilo en presencia de un sistema de base/solvente para formar un alcohol sulfonamida sustituido.

18.- Un método para preparar un alcohol sulfonamida sustituido, que comprende: a) aislar un diastereómero de un aminoéster N-protégido al hacer reaccionar una mezcla de diastereómeros de un aminoéster N-protégido con un ácido prótico para formar una sal de aminoéster N-protégido; b) 5 neutralizar dicha sal de aminoéster N-protégido con una base para formar un aminoéster N-protégido; c) reducir dicho aminoéster N-protégido al agregar dicho aminoéster N-protégido al hidruro de diisobutilaluminio de -60°C a aproximadamente -10°C; d) templar la reacción del paso (c) con un solvente prótico; e) hacer reaccionar el aminoalcohol N-protégido del paso (d) con 10 ácido prótico para formar una sal de aminoalcohol N-protégido; f) hidrogenar dicha sal de aminoalcohol N-protégido para formar una sal de aminoalcohol no protegido; y g) sulfonar dicho aminoalcohol no protegido con un cloruro de sulfonilo en presencia de un sistema de base/solvente.

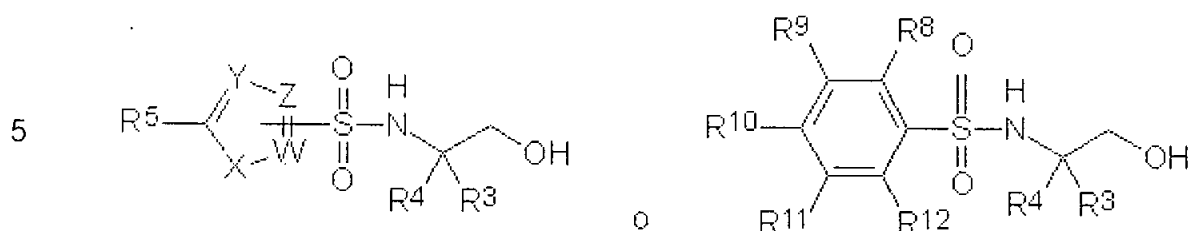
19.- El método de conformidad con cualquiera de las 15 reivindicaciones 17 ó 18, caracterizado además porque dicho sistema de base/solvente se selecciona del grupo que consiste en acetato de 4-metilmorfolina/isopropilo, base de Hünig/tetrahidrofurano, 4-metilmorfolina/acetonitrilo, 4-metilmorfolina/propionitrilo, y 4-metilmorfolina/tolueno.

20 20.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado además porque dicha sulfonilación se realiza en ausencia del paso de protección y desprotección.

21.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, caracterizado además porque comprende purificar dicho alcohol sulfonamida sustituido, en donde dicha purificación se realiza en ausencia de gel de sílice.

5 22.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, caracterizado además porque dicho alcohol sulfonamida sustituido se sustituye con uno o más grupos trifluoroalquilo.

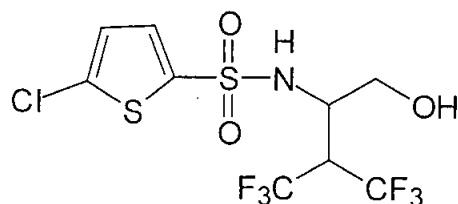
 23.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, caracterizado además porque dicho alcohol
10 sulfonamida sustituido tiene la estructura:



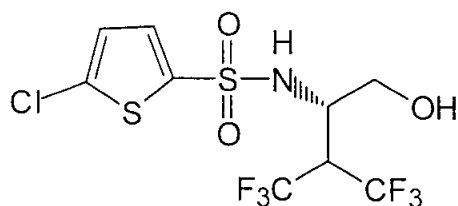
en donde R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 2; R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CF_3 , dieno fusionado a Y en donde Y es C, y dieno sustituido fusionado a Y cuando Y es C; W, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C, CR^6 y N, en donde al menos uno de W, Y o Z es C; X se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO_2 y NR^7 ; R^6 es selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo de C_1 a C_6 y alquilo de C_1 a C_6 sustituido; R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C_1 a C_6 y cicloalquilo de C_3 a C_8 ; R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo de C_1 a C_6 , alquilo de C_1 a C_6 sustituido, alcoxi de C_1 a C_6 , alcoxi de C_1 a C_6 sustituido y NO_2 ; o R^8 y R^9 , R^9 y R^{10} , R^{11} y R^{12} ; o R^{10} y R^{11} se fusionan para formar: (i) un anillo saturado a base de carbono que contiene 3 a 8 átomos de carbono; (ii) un anillo insaturado a base de carbono que contiene 3 a 8 átomos de carbono; o (iii) un anillo heterocíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S en la estructura base de dicho anillo; en donde dichos anillos (i) a (iii) se sustituyen

opcionalmente por 1 a 3 substituyentes que comprenden alquilo de C₁ a C₆ o alquilo de C₁ a C₆ sustituido, o una sal, hidrato o profármaco, farmacéuticamente aceptable del mismo.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque dicho alcohol sulfonamida sustituido es:

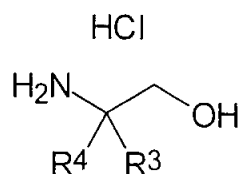


25.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque dicho alcohol sulfonamida sustituido es:



26.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25, caracterizado además porque dicha hidrogenación se realiza con un catalizador.

27.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, caracterizado además porque dicha sal de aminoalcohol no protegido tiene la estructura:

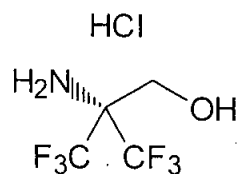


26

en donde R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 2.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque dicha sal de aminoalcohol no protegido es:

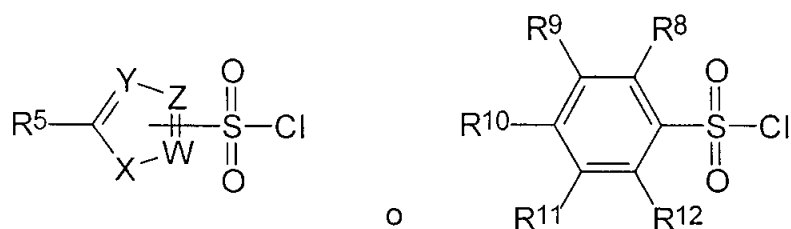
5



29.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 28, caracterizado además porque dicho cloruro de

10

sulfonilo tiene la estructura:

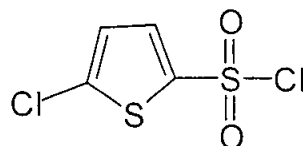


15

en donde: R^5 , W, Y, Z, X y $R^8 - R^{12}$ son como se definen en la reivindicación 23.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque dicho cloruro de sulfonilo es:

20



RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan procedimientos para preparar aminoalcoholes o sales de los mismos y compuestos de alcohol sulfonamida sustituido; de
5 manera deseable, los compuestos de alcohol sulfonamida sustituido son compuestos de alcohol heterocíclico sulfonamida trifluoroalquilo sustituidos o compuestos de alcohol fenil sulfonamida trifluoroalquilo sustituidos.

10

15

20

PMO*PM/gcg*mmf*

P08-1195F



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

28

(21) N° de solicitud: 08-83735	(51) Int Cl: C07C 213/00, C07C 215/08, C07D 333/34
22) Fecha de solicitud: 12-08-2008	(71) Solicitante(s) WYETH
(30) Prioridad (31) No. 60/774,453 32) Fecha 17/02/06 (33) País US	(72) Inventor(es) CHAN, Anita, Wai-Yin REN, Jianxin Y otros
	(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 17/09/08	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 15/02/07 No. de solicitud PCT/US2007/004090	Fecha: 30/08/07 N° publicación: WO/2007/098029
(54) Titulo: MÉTODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES SULFONAMIDA SUSTITUIDOS E INTERMEDIARIOS DE ESTOS	

Reivindicaciones:

1. Un método para preparar un alcohol amino, o sal de este, a partir de un aminoéster que comprende reducir dicho aminoéster al agregar dicho aminoéster a un agente de reducción hidruro a aproximadamente -60° a aproximadamente -10°C.

18. Un método para preparar un alcohol sulfonamida sustituido, que comprende:

(a) aislar un diastereómero de un aminoéster N protegido al hacer reaccionar una mezcla de diastereómeros de un aminoéster N protegido con un ácido prótico para formar una sal aminoéster N protegida;

(b) neutralizar dicha sal de aminoéster N protegida con una base para formar un aminoéster N protegido;

(c) reducir dicho Aminoéster N protegido al agregar dicho aminoéster N protegido a hidruro de diisobutilaluminio -60°C a aproximadamente -10°C;

(d) apagar la reacción de la etapa (c) con un disolvente prótico;

(e) hacer reaccionar el alcohol amino N protegido de la etapa (d) con un ácido prótico para formar una sal de alcohol amino N protegida;

(f) hidrogenar dicha sal de alcohol amino N protegida para formar una sal de alcohol amino desprotegida; y

(g) sulfonilar dicho alcohol amino desprotegido con un cloruro de sulfonilo en la presencia de un sistema de base/disolvente.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

79

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07C 213/00, C07C 215/08, C07D 333/34

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) CHAN, Anita, Wai-Yin; REN, Jianxin; GHOSH, Mousumi; RUBEZHOV, Arkadiy; RAVEENDRANATH, Panolil y ZELDIS, Joseph

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/774,453	17/02/06	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 17/09/08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 30/08/07

Fecha de presentación de la solicitud: 15/02/07

N° publicación: WO/2007/098029

No. de solicitud PCT/US2007/004090

(54) Título:

MÉTODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES SULFONAMIDA SUSTITUIDOS E INTERMEDIARIOS DE ESTOS



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

80

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07C 213/00, C07C 215/08, C07D 333/34

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) CHAN, Anita, Wai-Yin; REN, Jianxin; GHOSH, Mousumi; RUBEZHOV, Arkadiy;
RAVEENDRANATH, Panolil y ZELDIS, Joseph

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
60/774,453

(32) Fecha
17/02/06

(33) País
US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 17/09/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 15/02/07

No. de solicitud PCT/US2007/004090

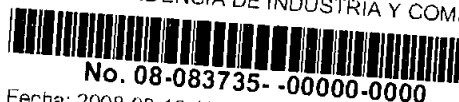
(87) Publicación internacional:

Fecha: 30/08/07

No. Publicación : WO/2007/098029

(54) Título: MÉTODOS PARA PREPARAR ALCOHOLES SULFONAMIDA SUSTITUIDOS E INTERMEDIARIOS DE ESTOS

(57) Resumen: Se proporcionan procesos para preparar alcoholes amino o sales de estos y compuestos de alcohol sulfonamida sustituidos. Deseablemente, los compuestos de alcohol sulfonamida sustituidos son compuestos de alcohol sulfonamida trifluoroalquilo heterociclicos sustituidos o compuestos de alcohol sulfonamida trifluoroalquil fenilo sustituidos.



No. 08-083735- -00000-0000

Fecha: 2008-08-12 16:45:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	()
-Descripción de la invención.	(X)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	()
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Edna Navarro

Fecha:

AGOSTO 11, 2008