

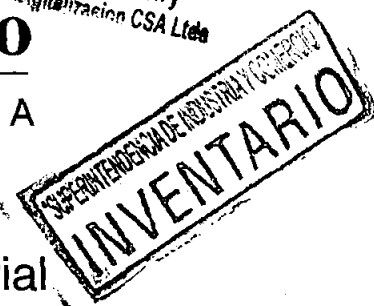


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Organización y
Digitalización CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-84190

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO ^{cc} N-SULFONILACIÓN SELECTIVA DE ALCOHOLES
2-AMINO TRIFLUOROALQUILO SUSTITUIDOSⁿ

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

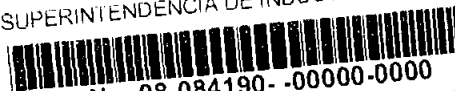
74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
T.P. 20-281

22. BOGOTÁ, D. C., 13 AGOSTO 2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-084190-00000-0000

Fecha: 2008-08-13 16:16:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE :			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: 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; RAVEENDRANATH, Panolil 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 y 2 Whitman Place, Monroe, NY 10950, Estados Unidos de América, respectivamente Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses		
5 PCT (85)			
Solicitud Internacional No. PCT/US2007/004091		Fecha 15-FEB-07	
Publicación Internacional No. WO/2007/098030		Fecha 30-AGO-07	
6 Título (54) N-SULFONILACION SELECTIVA DE ALCOHOLES 2-AMINO TRIFLUOROALQUILO SUSTITUIDOS			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 333/34, C07C 303/38, C07C 311/17			
8 Prioridad	(33) País de Origen US	(32) Fecha 17-FEB-06	(31) Número de Solicitud 60/774,300
SI ☒ NO ☐			
9 Comprobante de pago No. 08-50415 Fecha 24-JUN-08			

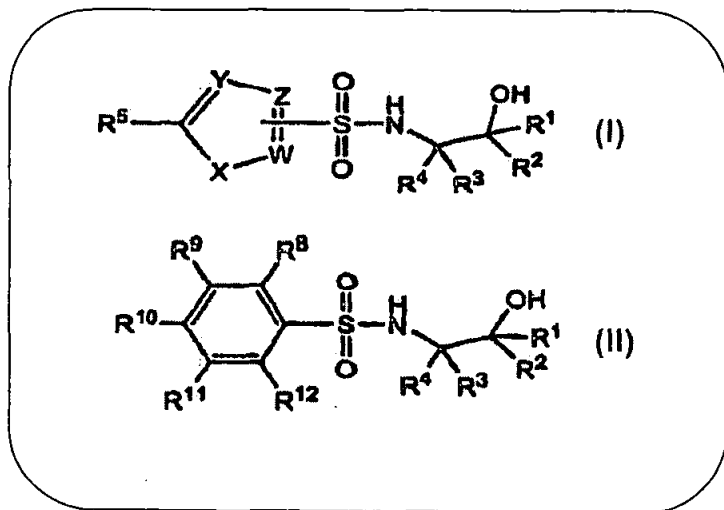
10

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:

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20-281

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

00003
2008/012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

BO OFICIAL DE CAJA : 08 - 50,415
A : JUNIO 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-084190- -00000-0000

Fecha: 2008-08-13 16:16:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

QUINIENTOS UN MIL PESOS

ONSABLE : _____

BO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 426/08 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 28 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 "N-SULFONILACIÓN SELECTIVA DE ALCOHOLES SUSTITUIDOS POR 2-AMINOTRIFLUOROALQUILO". 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 M.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
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

APOSTILLE

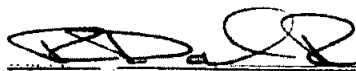
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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. A323436
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE





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/US2007/004091 and entitled “SELECTIVE N-SULFONYLATION OF 2-AMINO TRIFLUOROALKYL SUBSTITUTED ALCOHOLS” 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

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/US2007/004091 y titulada “N-SULFONILACION SELECTIVA DE ALCOHOLES SUSTITUIDOS POR 2-AMINOTRIFLUOROALQUILO

”, 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

NOTARIAL CERTIFICATION

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

CERTIFIES

That **William H. Calnan**

met his hand on the foregoing document.

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

That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

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.

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

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 5, 2007.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de abril
de 2008, 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.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 427/08 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 "N-SULFONILACIÓN SELECTIVA DE ALCOHOLES SUSTITUIDOS POR 2-AMINOTRIFLUOROALQUILO". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM101969

DECLARACIÓN JURAMENTADA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

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. 60/774,300, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "N-SULFONILACIÓN SELECTIVA DE ALCOHOLES SUSTITUIDOS POR 2-AMINOTRIFLUORO-ALQUILO"), fechada el 28 de febrero de 2006 de Anita Wai-Yin Chan y Jianxin Ren; y fechada el 1 de marzo de 2006 de Mousumi Ghosh; 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)

RIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01615
DE MINJUSTICIA

(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 Avenue, Elmwood Park, NJ 07407
 Ciudadanía: EUA

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

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

Wyeth
 Five Giralda Farms
 Madison, NJ 07940

TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION SA-01416
 DE MINISTERIA

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:

N-sulfonilación selectiva de alcoholes sustituidos por 2-aminotrifluoroalquilo

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. **60/774,300** 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.

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 título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 14-01-010
DE MINISTERIO

cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

(Fdo.) Anita Wai-Yin Chan
Anita Wai-Yin Chan

28 Feb 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0780
DE MINJUEGA

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 28 días del mes de febrero de 2006, compareció personalmente ante mí Anita Wai-Yin Chan, 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.) Jianxin Ren
Jianxin Ren

28 Feb 2006
Fecha

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA FISCA
 RESOLUCION No. 01010
 DE MINISTERIO

01 Mar 2006
Fecha

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.) Panolil Raveendranath
Panolil Raveendranath

21 Mar 2006

RECONOCIMIENTO

[illegible]

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

[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. A324331
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

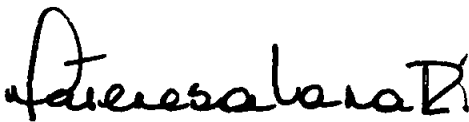
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(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 MINISTERIO DE JUSTICIA


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

17

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. A324331
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



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

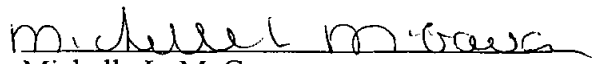
AM101969

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. 60/774,300, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "SELECTIVE N-SULFONYLATION OF 2-AMINO TRIFLUOROALKYL SUBSTITUTED ALCOHOLS") dated February 28, 2006 from Anita Wai-Yin Chan and Jianxin Ren; and dated March 1, 2006 from Mousumi Ghosh; 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

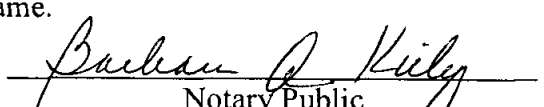

Michelle L. McGowan
International Filing Administrator

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 8th day of April, 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 Avenue, Elmwood Park, NJ, 07407
Citizenship: US

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

(5) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(6) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

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:

Selective N-Sulfonylation of 2-Amino Trifluoroalkyl Substituted Alcohols

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/774,300 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.

21

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

Roseann 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

Roseann D. Jastrow
Notary Public

Mousumi Ghosh
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

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 01-06-2007

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/098030 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 333/34 (2006.01) C07C 311/17 (2006.01)
C07C 303/38 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/004091

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/774,300 17 February 2006 (17.02.2006) US

(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). REN, Jianxin [US/US]; 193 N.
Middletown Road, Nanuet, NY 10954 (US). GHOSH,
Mousumi [US/US]; 45 Parkview Avenue, Elmwood Park,
NJ 07407 (US). RAVEENDRANATH, Panolli [US/US];
2 Whitman Place, Monroe, NY 10950 (US).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, 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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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).

Published:

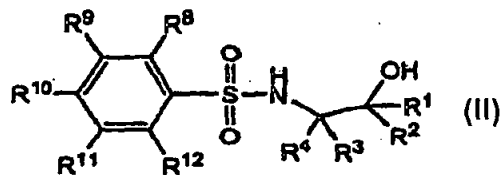
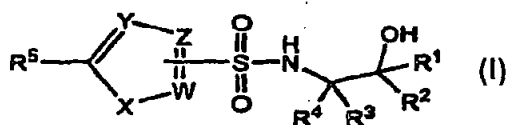
— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:
25 October 2007

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 43/2007 of 25 October 2007

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: SELECTIVE N-SULFONYLATION OF 2-AMINO TRIFLUOROALKYL SUBSTITUTED ALCOHOLS



(57) Abstract: Processes for the preparation of trifluoroalkyl substituted N-(2-hydroxyalkyl) heteroarene- and benzene-sulphonamide derivatives of formula (I) or formula (II) (wherein the variables are as defined in the claims) are provided which comprises reacting a trifluoroalkyl substituted amino alcohol, a sulphonyl chloride and a base/solvent system selected from the group consisting of (a) 4-methylmorpholine/isopropyl acetate, (b) Hünig's base/tetrahydrofuran, (c) 4-methylmorpholine/acetonitrile, (d) 4-methylmorpholine/propionitrile and (e) 4-methylmorpholine/toluene. Formulae (I) and (II).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

(10) International Publication Number
WO 2007/098030 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 333/34 (2006.01) C07C 311/17 (2006.01)
C07C 303/38 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/004091

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/774,300 17 February 2006 (17.02.2006) US

(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). RAVEENDRANATH, Panolli [US/US];
2 Whitman Place, Monroe, NY 10950 (US).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, 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.

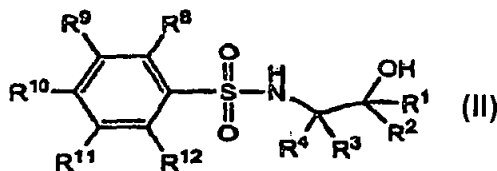
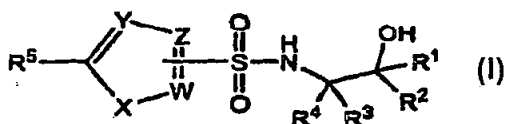
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

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.

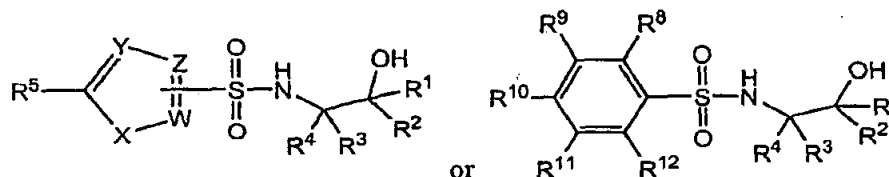
(54) Title: SELECTIVE N-SULFONYLATION OF 2-AMINO TRIFLUOROALKYL SUBSTITUTED ALCOHOLS



(57) Abstract: Processes for the preparation of trifluoroalkyl
substituted N-(2-hydroxyalkyl) heteroarene- and benzene-
sulphonamide derivatives of formula (I) or formula (II) (wherein
the variables are as defined in the claims) are provided which
comprises reacting a trifluoroalkyl substituted amino alcohol,
a sulphonyl chloride and a base/solvent system selected from
the group consisting of (a) 4-methylmorpholine/isopropyl
acetate, (b) Hünig's base/tetrahydrofuran, (c) 4-methylmorpho-
line/acetonitrile, (d) 4-methylmorpholine/propionitrile and (e)
4-methylmorpholin/toluene. Formulae (I) and (II).

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing a sulfonamide trifluoroalkyl substituted alcohol of the structure:



wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of H, C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, CF_3 , C_2 to C_6 alkenyl, substituted C_2 to C_6 alkenyl, C_2 to C_6 alkynyl, and substituted C_2 to C_6 alkynyl;

R^3 is selected from the group consisting of H, C_1 to C_6 alkyl and substituted C_1 to C_6 alkyl;

R^4 is selected from the group consisting of $(CF_3)_n$ alkyl, $(CF_3)_n$ (substituted alkyl), $(CF_3)_n$ alkyl phenyl, $(CF_3)_n$ alkyl(substituted phenyl), and $(F)_n$ cycloalkyl;

n is 1 to 3;

R^5 is selected from the group consisting of H, halogen, and CF_3 ;

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

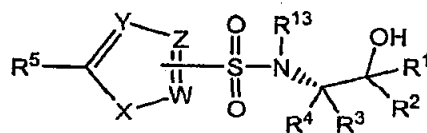
(iii) a heterocyclic ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S in the backbone of said ring;

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

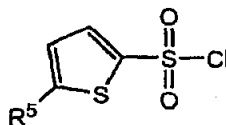
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof;

said process comprising reacting a trifluoroalkyl substituted amino alcohol, a sulfonyl chloride, and a base/solvent system selected from the group consisting of (a) 4-methyl morpholine/isopropyl acetate, (b) Hünig's base/tetrahydrofuran, (c) 4-methyl morpholine/acetonitrile, (d) 4-methyl morpholine/propionitrile, and (e) 4-methyl morpholine/toluene.

2. The process according to claim 1, wherein said sulfonamide trifluoroalkyl substituted alcohol is of the structure:

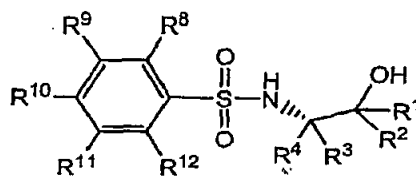


3. The process according to claim 1 or 2, wherein said sulfonyl chloride is of the structure:



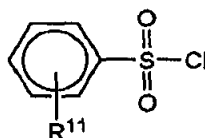
4. The process according to claim 3, wherein R⁵ is chlorine.

5. The process according to claim 1, wherein said sulfonamide trifluoroalkyl substituted alcohol is of the structure:



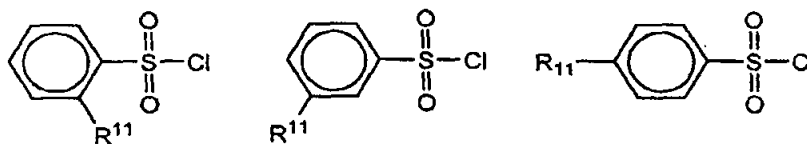
27

6. The process according to claims 1 or 5, wherein said sulfonyl chloride is of the structure:

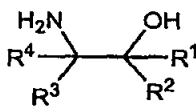


wherein, R^{11} is chlorine, nitro, methyl, or methoxy.

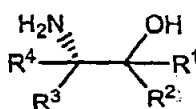
7. The process according to claim 6, wherein said sulfonyl chloride is of the structure:



8. The process according to claim 1, wherein said trifluoroalkyl substituted amino alcohol is of the structure:



9. The process according to any of claims 1 to 8, wherein said trifluoroalkyl substituted amino alcohol is of the structure:



10. The process according to any of claims 1 to 9, wherein R^4 is $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$.

11. The process according to any of claims 1 to 9, wherein said trifluoroalkyl substituted amino alcohol is (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluoromethyl)butan-1-ol.

12. The process according to claim 11, wherein said sulfonamide trifluoroalkyl substituted alcohol is 5-Chloro-[N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hydroxymethyl)-2-(trifluoromethyl)propyl]thiophene-2-sulfonamide.

13. The process according to claim 11, wherein said sulfonamide trifluoroalkyl substituted alcohol is 4-Chloro-[N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hydroxymethyl)-2-(trifluoromethyl)propyl]benzenesulfonamide.

14. The process according to any of claims 1 to 13, wherein said base/solvent system is isopropyl acetate and 4-methylmorpholine.

15. The process according to any of claims 1 to 13, wherein said base/solvent system is tetrahydrofuran and Hünig's base.

16. The process according to any of claims 1 to 13, wherein said base/solvent system is acetonitrile and 4-methyl morpholine.

17. The process according to any of claims 1 to 13, wherein said base/solvent system is propionitrile and 4-methyl morpholine.

18. The process according to any of claims 1 to 13, wherein said base/solvent system is toluene and 4-methyl morpholine.

19. The process according to any of claims 1 to 18, further comprising isolating said sulfonamide trifluoroalkyl substituted alcohol by performing a solvent exchange with heptane.

20. A process for preparing 5-chloro-[N-(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hydroxymethyl)-2-(trifluoromethyl)propyl]thiophene-2-sulfonamide, comprising reacting (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluoromethyl)butan-1-ol, 5-chlorothiophene-2-sulfonyl chloride, and 4-methylmorpholine in isopropyl acetate.

21. The process according to claim 20, further comprising isolating said 5-chloro-[N-(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hydroxymethyl)-2-(trifluoromethyl)propyl]thiophene-2-sulfonamide by exchanging said isopropyl acetate with heptane.

22. A process for preparing 4-chloro-[N-(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hydroxymethyl)-2-(trifluoromethyl)propyl]benzenesulfonamide, comprising reacting (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluoromethyl)butan-1-ol, 4-chlorobenzene-2-sulfonyl chloride, and 4-methylmorpholine in isopropyl acetate.

23. The process according to claim 22, further comprising isolating said 4-chloro-[N-(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hydroxymethyl)-2-(trifluoromethyl)propyl]benzenesulfonamide by exchanging said isopropyl acetate with heptane.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 15 May 2007 (15.05.2007)	To: KODROFF, Cathy, A. Howson And Howson 501 Office Center Drive Suite 210 Fort Washington, PA 19034 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference AM-101969PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/004091	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)	60/774,300	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/C83U31.PZ0

N-SULFONILACION SELECTIVA DE ALCOHOLES 2-AMINO

TRIFLUOROALQUILO SUSTITUIDOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a inhibidores de producción de beta amiloides; los cuales tienen utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia (pérdida de memoria) en personas de edad avanzada. Las principales lesiones patológicas de AD encontradas en el cerebro consisten en depósitos intracelulares de proteína beta amiloide en forma de placas y angiopatía y marañas neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada agregada. La evidencia reciente ha revelado que los niveles elevados de beta amiloide en el cerebro no solamente preceden a la patología tau sino también están correlacionados con el deterioro cognitivo. Sugiriendo además un rol causativo para beta amiloide en AD, los estudios recientes han mostrado que beta amiloide agregado es tóxico para neuronas en cultivo celular.

20 Los compuestos heterocíclicos y fenilsulfonamida, específicamente compuestos sulfonamida heterocíclicos que contienen fluoro- y trifluoroalquilo, han demostrado ser útiles para inhibir la producción de β -amiloide

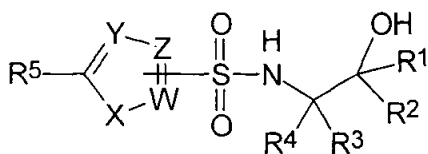
Lo que se necesita en la técnica son procedimientos alternos para preparar compuestos sulfonamida útiles para inhibir la producción de β -amiloide.

5

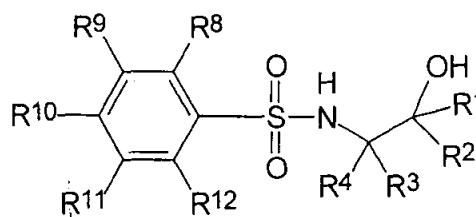
BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En un aspecto, se proveen procedimientos para preparar alcoholes sulfonamida trifluoroalquilo sustituidos.

En otro aspecto se proveen procedimientos para preparar
10 alcoholes sulfonamida trifluoroalquilo sustituidos de las siguientes estructuras:



o



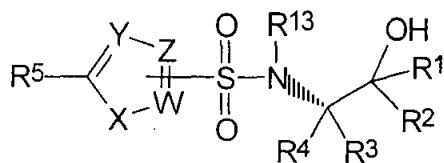
15

Fórmula I

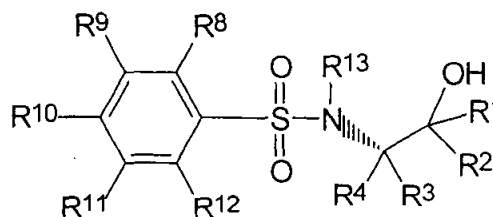
Fórmula II

En un aspecto adicional, se proveen procedimientos para preparar alcoholes sulfonamida trifluoroalquilo sustituidos de la siguiente estructura:

20



o



Incluso en otro aspecto, se provee un procedimiento para preparar 5-cloro-[N-(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]tiofen-2-sulfonamida.

En un aspecto adicional, se provee un procedimiento para
5 preparar 4-cloro-[N-(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]bencensulfonamida.

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

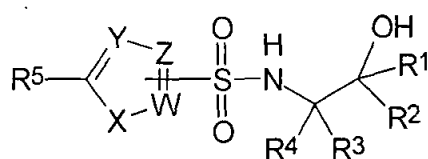
10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

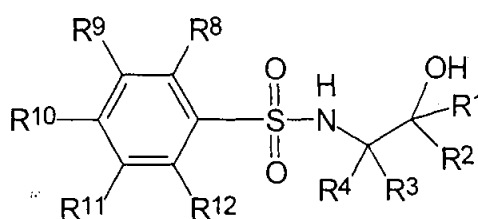
Se proveen procedimientos para preparar compuestos sulfonamida sustituidos. De manera aconsejable, los procedimientos son para la preparación de compuestos heterocíclicos o fenilsulfonamida que contienen
15 trifluoroalquilo. Por lo tanto, se provee una vía para los compuestos heterocíclicos o fenilsulfonamida que contienen trifluoroalquilo a partir del aminoalcohol trifluoroalquílico correspondiente y cloruro de sulfonilo solamente a través de un paso. Este procedimiento también evita la necesidad de cualquier paso de protección y desprotección.

20

En una modalidad, se preparan los siguientes compuestos heterocíclicos o fenilsulfonamida que contienen trifluoroalquilo.



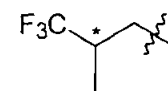
o



- 5 en donde R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C_1 a C_6 , alquilo de C_1 a C_6 sustituido, CF_3 , alquenilo de C_2 a C_6 , alquenilo de C_2 a C_6 sustituido, alquinilo de C_2 a C_6 y alquinilo de C_2 a C_6 sustituido; R^3 se selecciona de H, alquilo de C_1 a C_6 y alquilo de C_1 a C_6 sustituido; R^4 se selecciona de $(CF_3)_n$ alquilo, $(CF_3)_n$ (alquilo sustituido),
- 10 $(CF_3)_n$ alquilfenilo, $(CF_3)_n$ alquil(fenilo sustituido), y $(F)_n$ cicloalquilo; n es 1 a 3; R^5 se selecciona de H, halógeno, y CF_3 ; W, Y y Z se seleccionan de manera independiente de C, CR^6 y N, en donde por lo menos uno de W, Y o Z es C; X se selecciona de O, S, SO_2 y NR^7 ; R^6 se selecciona de H, halógeno, alquilo de C_1 a C_6 , y alquilo de C_1 a C_6 sustituido; R^7 se selecciona de H, alquilo de C_1 a
- 15 C_6 , y cicloalquilo de C_3 a C_8 ; R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} se seleccionan de manera independiente de H, halógeno, alcoxi de C_1 a C_6 , alcoxi de C_1 a C_6 sustituido, NO_2 , alquilo de C_1 a C_6 , y alquilo de C_1 a C_6 sustituido; 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
- 20 de carbono que contiene 3 a 8 átomos de carbono; o (iii) un anillo heterocíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N, y S en la estructura básica del anillo; en donde los anillos (i) a (iii) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes incluyendo alquilo de C_1 a C_6 o alquilo de

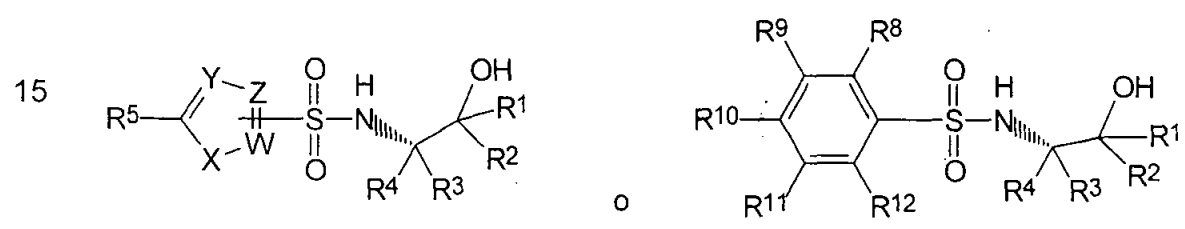
C₁ a C₆ sustituido; o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una modalidad, R¹-R³ son H o alquilo de C₁-C₆. En un ejemplo, R₁-R₃ son H. En otro ejemplo, R¹ y R² son CH₃ y R₃ es H. En un ejemplo adicional, R¹ es CH₃ y R² y R³ son H.

En otra modalidad, R⁴ es (CF₃)_nalquilo o (F)_ncicloalquilo. En un ejemplo, R⁴ es (CF₃)_nCH. En otro ejemplo, R⁴ es . En un ejemplo adicional, R⁴ es (CH₂CF₃)₂CH. Incluso en otro ejemplo, R⁴ es CF₃CH₂(CH₃)CH. En otro ejemplo, R⁴ es (F)₂cicloalquilo.

En una modalidad adicional, R⁵ es halógeno.

En otra modalidad, se proveen los siguientes compuestos heterocíclicos o fenilsulfonamida que contienen trifluoroalquilo, en donde R¹-R⁵; R⁸-R¹², W, X, Y, y Z se definen anteriormente.



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

En un ejemplo, los compuestos son tiosulfonamidas, y de manera más aconsejable 5-halotiosulfonamidas, y en particular 5-

halotiofensulfonamidas con ramificaciones β en la cadena lateral de un alcohol primario.

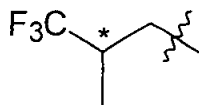
En otro ejemplo, los compuestos son furansulfonamidas. Así, los compuestos tienen una estructura en la cual X es O. En una modalidad deseable, las furansulfonamidas están caracterizadas por ramificaciones β en la cadena lateral de un alcohol primario.

En un ejemplo adicional, los compuestos son pirazolsulfonamidas. De esta manera, el compuesto tiene una estructura en la cual X es N⁷, W es N y Z y Y son C o CR⁶, con la condición de que por lo menos uno de Y o Z tiene que ser C.

En otro ejemplo, el alcohol sulfonamida trifluoroalquilo sustituido es 5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]tiofen-2-sulfonamida o 4-Cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]bencensulfonamida.

Incluso en otro ejemplo, R¹ a R³ son H, R⁴ es (CF₃)₂CH, convenientemente de estereoquímica S, R⁵ es halógeno, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

En un ejemplo adicional, R¹ a R³ son H, R⁵ es halógeno, W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno y R⁴ es de la estructura:



En otro ejemplo, R^1 a R^3 son H, R^4 es $(CH_2CF_3)_2CH$, R^5 es halógeno, y $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

En un ejemplo adicional, R^1 y R^2 son CH_3 , R^3 es H, R^4 es $CF_3CH_2(CH_3)CH$, R^5 es halógeno, y $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

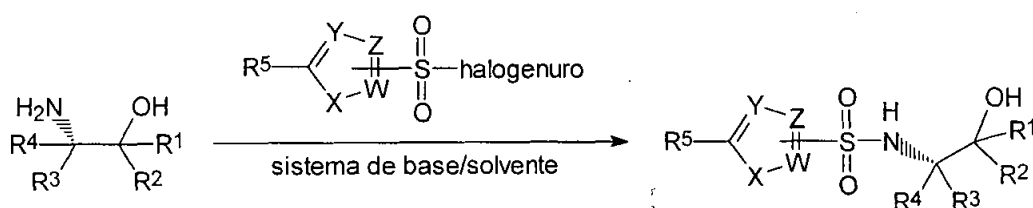
Incluso en otro ejemplo, R^1 es CH_3 , R^2 es H, R^3 es H, R^4 es $(CF_3)_2CH$, R^5 es halógeno y, $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

Incluso en otro ejemplo, R^1 a R^3 son H, R^4 es $(F)_2$ cicloalquilo, R^5 es halógeno, y $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$, con la sulfonamida unida a C-2 en el anillo trifeno.

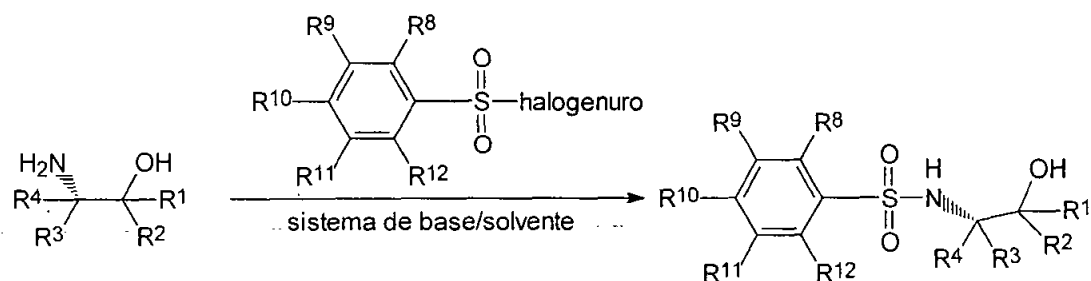
Los procedimientos para formar los alcoholes sulfonamida trifluoroalquilo sustituidos incluyen por lo tanto hacer reaccionar un amino alcohol trifluoroalquilo sustituido y un halogenuro de sulfonilo, en un sistema de base/solvente. Ver Esquema 1. En una modalidad, el procedimiento incluye hacer reaccionar un amino alcohol trifluoroalquilo sustituido, un cloruro de sulfonilo, y un sistema de base/solvente. Los inventores han descubierto que al utilizar sistemas específicos de base/solvente, se obtienen mayores rendimientos del producto sulfonamida. Los sistemas de base/solvente incluyen 4-metilmorfolina/acetato de isopropilo; base de Hünig/tetrahidrofurano; 4-metilmorfolina/acetonitrilo; 4-metilmorfolina/propionitrilo; y 4-metilmorfolina/tolueno.

ESQUEMA 1

5



10



De manera aconsejable, el procedimiento se realiza a una temperatura de aproximadamente -10 a aproximadamente 80°C. De manera más conveniente, el procedimiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 45°C.

15

Los alcoholes sulfonamida trifluoroalquilo sustituidos se pueden aislar por lo tanto del sistema de solvente/base en altos rendimientos. En una modalidad, los alcoholes sulfonamida trifluoroalquilo sustituidos se aíslan al realizar un intercambio de solventes. Al hacer esto, se aíslan alcoholes sulfonamida trifluoroalquilo sustituidos altamente puros. De manera aconsejable, el solvente utilizado en el sistema de solvente/base es intercambiado por un antisolvente. De manera más conveniente, el solvente utilizado en el sistema de solvente/base se intercambia lentamente por un antisolvente.

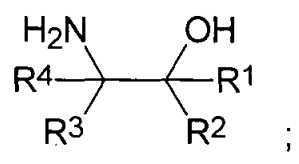
20

Se puede utilizar una variedad de antisolventes para aislar alcoholes sulfonamida trifluoroalquilo, sustituidos altamente puros e incluyen heptano o un antisolvente que tiene una polaridad similar a heptano tal como hexanos o ciclohexano. De manera aconsejable, el antisolvente es heptano.

- 5 Un experto en la técnica fácilmente podrá seleccionar un antisolvente adecuado para uso en los procedimientos al utilizar el conocimiento de la experiencia en la técnica y las enseñanzas provistas en la presente.

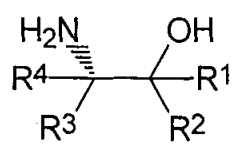
En una modalidad, el amino alcohol trifluoroalquilo sustituido es de la estructura:

10



en donde R¹-R⁴ se definen anteriormente. En otra modalidad, el amino alcohol trifluoroalquilo sustituido utilizado es de la estructura:

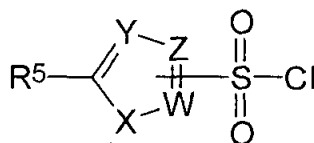
15



- En un ejemplo, R⁴ es (CF₃)_nalquilo tal como CF₃CH₂, CH(CH₃)CH₂CF₃, CH(CH₂CF₃)₂, CH(CF₃)CH₃, o CH(CF₃)₂. En otro ejemplo,
- 20 R⁴ es (F)_ncicloalquilo, de manera conveniente (F)₂cicloalquilo, de manera aconsejable (F)₂ciclohexano y biciclo[3.1.0]hexano, y particularmente 4,4-difluoro-ciclohexano y 4,4-difluorobiciclo[3.1.0]-3-hexano. En un ejemplo adicional, el amino alcohol trifluoroalquilo sustituido es una sal de (2S)-2-

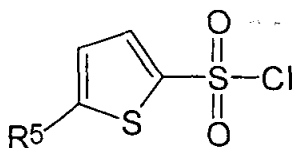
amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol. Incluso en otra modalidad, el amino alcohol trifluoroalquilo sustituido es una sal clorhidrato de (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol.

El cloruro de sulfonilo reacciona con el alcohol trifluoroalquilo sustituido. En una modalidad, el cloruro de sulfonilo es de la siguiente estructura, en donde R^5 , W, X, Y, y Z se definen anteriormente. De manera conveniente, R^5 es cloruro.



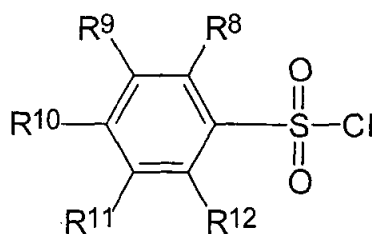
10

En una modalidad, el cloruro de sulfonilo es de la estructura, en donde R^5 se define anteriormente:



15

El cloruro de sulfonilo también puede ser de la estructura, en donde R^8 - R^{12} se definen anteriormente:

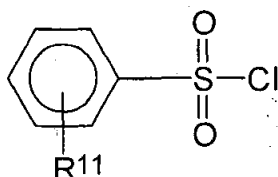


20

En otra modalidad, el cloruro de sulfonilo tiene la siguiente estructura, en donde R^{11} se define anteriormente y está en cualquier posición

en el anillo benceno incluyendo las posiciones orto, meta y para. De manera aconsejable, R^{11} es halógeno, nitro, alquilo de C_1 a C_6 , o alcoxi de C_1 a C_6 . De manera conveniente, R^{11} es cloruro, nitro, metilo, o metoxi.

5



Los compuestos pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y algunos de los compuestos pueden contener uno o más centros
 10 asimétricos (quirales) y por lo tanto pueden dar origen a isómeros y diastereómeros ópticos. Aunque se muestran sin importar la estereoquímica, cuando los compuestos contienen uno o más centros quirales, por lo menos el centro quiral del β -amino alcohol tiene estereoquímica S. De manera conveniente, los centros quirales incluyen el átomo de carbono al cual están
 15 unidos el átomo N, R^3 y R^4 (el átomo de carbono α), el átomo de carbono al cual están unidos OH, R^1 , y R^2 (el átomo de carbono β), o una combinación de los mismos. De manera más conveniente, el átomo de carbono α es quiral. Particularmente, el átomo de carbono α es quiral y de estereoquímica S. De esta manera, los compuestos incluyen dichos isómeros y diastereómeros
 20 ópticos; así como los estereoisómeros racémicos y resueltos, enantioméricamente puros; así como otras mezclas de los estereoisómeros R y S, y sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "alquilo" se utiliza en la presente 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), tal 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), convenientemente uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, o C₄). El término "alquenilo" se refiere a grupos alquilo de cadena recta y ramificada con al menos un doble enlace 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 recta y ramificada con al menos un triple enlace 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 como recién se describieron que tienen de uno a tres sustituyentes que incluyen halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico

sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio. En un ejemplo, el sustituyente se selecciona de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, heterocíclico, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino y ariltio. En otro ejemplo, el sustituyente se selecciona de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, heterocíclico, heteroarilo, y alcoxi. Estos sustituyentes pueden estar unidos a cualquier carbono de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo siempre que la unión constituya una porción química estable.

10 El término "cicloalquilo" se utiliza en la presente para describir un anillo saturado a base de carbono que tiene más de 3 átomos de carbono y que forma un anillo estable. El término cicloalquilo puede incluir grupos en donde dos o más grupos cicloalquilo han sido fusionados para formar un anillo multicíclico estable. De manera conveniente, cicloalquilo se refiere a un anillo
15 que tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 9 átomos de carbono, y de manera más conveniente, aproximadamente 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo sustituido" se utiliza en la presente para referirse a un grupo cicloalquilo como recién se describió y que tiene de uno a cinco sustituyentes incluyendo, sin límite, halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, alquilamino sustituido, ariltio, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aminoalquilo, y aminoalquilo sustituido. En un ejemplo,

20

los sustituyentes se seleccionan de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, ariltio, heterocíclico, heteroarilo, y aminoalquilo. En otro ejemplo, los sustituyentes se seleccionan de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, heterocíclico, y heteroarilo.

El término "arilo" se utiliza en la presente para referirse a un sistema aromático carbocíclico, el cual puede ser un solo anillo, o múltiples anillos carbocíclicos, de preferencia anillos aromáticos, fusionados o enlazados para que al menos una parte de los anillos fusionados o enlazados forme el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fenantrilo, e indano. De manera aconsejable, un grupo arilo tiene seis a catorce átomos de carbono.

El término "arilo sustituido" se refiere a arilo como recién se definió que tiene uno a cuatro sustituyentes que incluyen halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino y ariltio. En un ejemplo, el sustituyente se puede seleccionar de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino y ariltio. En otro ejemplo, el sustituyente se puede seleccionar de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se utiliza en la presente, se puede utilizar de manera intercambiable para referirse a un anillo heterocíclico, monocíclico, o multicíclico estable de 3 a 9 elementos, saturado o parcialmente insaturado. El anillo heterocíclico tiene en su estructura básica 5 átomos de carbono y uno o más heteroátomos que incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una modalidad, el anillo heterocíclico contiene 1 a aproximadamente 4 heteroátomos en la estructura básica del anillo. Cuando el anillo heterocíclico contiene átomos de nitrógeno o azufre en la estructura básica del anillo, los átomos de nitrógeno o azufre pueden ser 10 oxidados. El término "heterociclo" o "heterocíclico" también se refiere a anillos multicíclicos en los cuales un anillo heterocíclico se fusiona con un anillo arilo de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. El anillo heterocíclico se puede unir al anillo arilo a través de un heteroátomo o átomo de carbono siempre que la estructura de anillo heterocíclico resultante sea 15 químicamente estable. En una modalidad, el anillo heterocíclico incluyen sistemas multicíclicos que tienen 1 a 5 anillos.

En la técnica se conoce una variedad de grupos heterocíclicos e incluyen, sin límite, anillos que contienen oxígeno, anillos que contienen nitrógeno, anillos que contiene azufre, anillos mixtos que contienen 20 heteroátomos, anillos fusionados que contienen heteroátomos, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin límite, tetrahidrofurano, piperidino, 2-oxopiperidino, pirrolidino, morfolino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, pirano, pirono, dioxino,

piperazinilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxazinilo, oxatiazinilo, benzopiranilo, benzoxanzinilo y xantenilo.

El término "heteroarilo" como se utiliza en la presente se refiere a un anillo estable que contiene heteroátomos monocíclico o multicíclico aromático de 5 a 14 elementos. El anillo heteroarilo tiene en su estructura básica átomos de carbono y uno o más heteroátomos que incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene 1 a aproximadamente 4 heteroátomos en la estructura básica del anillo. Cuando el anillo heteroarilo contiene átomos de nitrógeno o azufre en la estructura básica del anillo, los átomos de nitrógeno o azufre pueden ser oxidados. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos multicíclicos en los cuales un anillo heteroarilo se fusiona con un anillo arilo. El anillo heteroarilo se puede unir al anillo arilo a través de un heteroátomo o átomo de carbono siempre que la estructura de anillo heterocíclico resultante sea químicamente estable. En una modalidad, el anillo heteroarilo incluye sistemas multicíclicos que tienen 1 a 5 anillos.

En la técnica se conoce una variedad de grupos heteroarilo e incluyen, sin límite, anillos que contienen oxígeno, anillos que contienen nitrógeno, anillos que contienen azufre, anillos mixtos que contienen heteroátomos, anillos fusionados que contienen heteroátomos, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin límite, anillos furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, azepinilo, tienilo, ditiolilo, oxatiolilo,

oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo, benzofuranilo, tionapteno, indolilo, benzazolilo, purindinilo, piranopirrolilo, isoindazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodiazonilo, naptilridinilo, benzotienilo, piridopiridinilo, acridinilo, 5 carbazolilo, y purinilo. El término "heterociclo sustituido" y "heteroarilo sustituido" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo heterociclo 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 C₁ a C₁₀) o -O-(alquilo sustituido C₁ a C₁₀), alquilcarbonilo incluyendo -CO-(alquilo C₁ a C₁₀) o -CO-(alquilo sustituido C₁ a C₁₀), alquilcarboxi incluyendo -COO-(alquilo C₁ a C₁₀) o -COO-(alquilo sustituido C₁ a C₁₀), -C(NH₂)=N-OH, -SO₂-(alquilo C₁ a C₁₀), -SO₂-(alquilo sustituido C₁ a C₁₀), -O-CH₂-arilo, alquilamino, ariltio, arilo, o heteroarilo, grupos los cuales pueden estar opcionalmente 15 sustituidos. En un ejemplo, los sustituyentes se pueden seleccionar de 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 C₁ a C₁₀) o -O-(alquilo sustituido C₁ a C₁₀), alquilcarbonilo incluyendo -CO-(alquilo C₁ a C₁₀) o -CO-(alquilo sustituido C₁ a C₁₀), alquilcarboxi incluyendo -COO-(alquilo C₁ a C₁₀) o -COO-(alquilo sustituido C₁ a C₁₀), -C(NH₂)=N-OH, , -SO₂-(alquilo C₁ a C₁₀), -SO₂-(alquilo sustituido C₁ a C₁₀), -O-CH₂-arilo, alquilamino, ariltio, arilo, o heteroarilo. En 20 otro ejemplo, los sustituyentes se pueden seleccionar entre halógeno, CN,

OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo de C₁ a C₃, perfluoroalcoxi de C₁ a C₃, alcoxi, arilo, o heteroarilo. Un grupo heterociclo o heteroarilo sustituido puede tener 1, 2, 3, o 4 sustituyentes.

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

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

El término "alquil carboxi" se utiliza en la presente para referirse
al grupo COOR, en donde R es alquilo o alquilo sustituido.

15 El término "aminoalquilo" se refiere a aminas secundarias y terciarias en donde los grupos alquilo o alquilo sustituido contienen uno a ocho átomos de carbono, los cuales pueden ser 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.

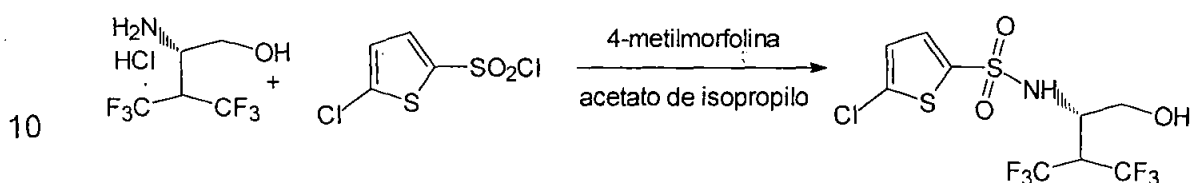
20 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos que incluyen, por ejemplo, acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico,

metansulfónico, naftalensulfónico, bencensulfónico, toluensulfónico, canforsulfónico, y ácidos aceptables similarmente conocidos. También se pueden formar a partir de bases inorgánicas, de manera conveniente sales de metal alcalino que incluyen, por ejemplo, sodio, litio, o potasio, y bases
5 orgánicas, tales como sales de amonio, mono-, di-, y trimetilamonio, mono-, di- y trietilamonio, mono-, di- y tripropilamonio (iso y normal), etildimetilamonio, bencildimetilamonio, ciclohexilamonio, bencilamonio, dibencilamonio, piperidinio, morfolinio, pirrolidinio, piperazinio, 1-metilpiperidinio, 4-etilmorfolinio, 1-isopropilpirrolidinio, 1,4-dimetilpiperazinio, 1-n-butilpiperidinio,
10 2-metilpiperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di- y trietanolamonio, etil dietanolamonio, n-butilmonoetanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, fenilmonoetanolamonio, y similares. Las sales alcalinas fisiológicamente aceptables y sales de metal alcalinotérreo pueden incluir, sin límite, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio en forma de ésteres, y carbamatos.

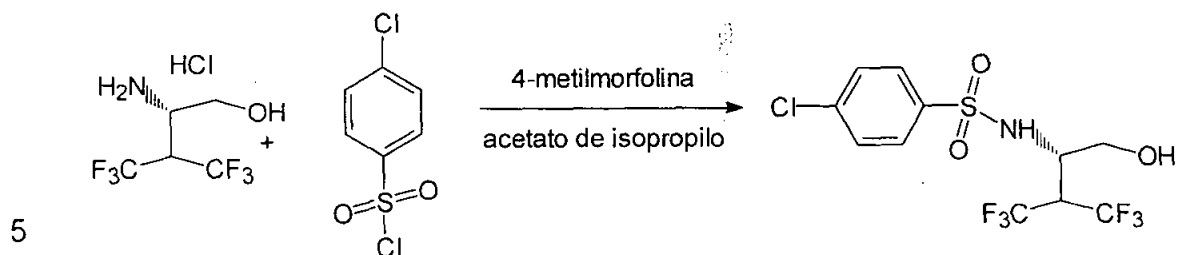
15 Estas sales, así como otros compuestos, pueden estar en forma de ésteres, carbamatos y otras formas convencionales de "pro-fármaco", las cuales, cuando se administrar en dicha forma, se convierten en la porción activa *in vivo*. En una modalidad, los profármacos son ésteres. En otra modalidad, los profármacos son carbamatos. Ver, por ejemplo, B. Testa and J.
20 Caldwell, "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 una modalidad, se provee un procedimiento para preparar 5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]tiofen-2-sulfonamida e incluye hacer reaccionar (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol, cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo, y 4-metilmorfolina en acetato de isopropilo. Ver, Esquema 2.

ESQUEMA 2



En otra modalidad, se describe un procedimiento para preparar 4-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]bencensulfonamida e incluye hacer reaccionar (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol, cloruro de 4-clorobencen-2-sulfonilo, y 4-metilmorfolina en acetato de isopropilo. Ver Esquema 3.

ESQUEMA 3

Los siguientes ejemplos solamente son ilustrativos y no pretenden ser una limitación para la presente invención.

10

EJEMPLOS**EJEMPLO 1**

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

15

A una suspensión de (2S)-2-amino-4,4,4-tri-fluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol (2 g, 8.1 mmoles) en acetato de isopropilo (10 mL), se añadió 4-metilmorfolina (2.7 mL, 24.6 mmoles). La mezcla se agitó entre 20 y 25°C durante 5 a 10 minutos y luego se añadió cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (2.0 g, 9.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entre 20 y 25°C durante 6 a 18 horas. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción y se disolvió el sólido. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 10% (10 mL) y NaCl al 10% (10 mL), y se añadió heptano (10 mL)

a la capa de acetato de isopropilo (aproximadamente 10 mL). La mezcla se redujo en volumen a aproximadamente la mitad mediante destilación bajo condiciones atmosféricas. Mientras la solución permanecía entre 80 y 90°C, se añadió heptano (10 mL) durante 5 a 10 minutos. Durante la adición de heptano se empezó a formar un sólido. Después de la adición, la mezcla se enfrió entre 20 y 25°C, la solución se agitó durante 1 a 2 horas, y luego se enfrió aún más entre 5 y 10°C durante 1 hora. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con heptano (5 mL) y se secó en horno para dar 2.15 g (67%) de un sólido blanquecino. 98% de área de pureza HPLC y >99% de pureza quiral a través de HPLC.

EJEMPLO 2

Preparación de 4-cloro N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]bencensulfonamida

15

A una suspensión de (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol (5 g, 20.2 mmoles) en acetato de isopropilo (50 mL), se añadió 4-metilmorfolina (5 mL, 45.5 mmoles). La mezcla se agitó entre 20 y 25°C durante 5 a 10 minutos y luego se añadió cloruro de 4-clorobencensulfonilo (4.5 g, 21.3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entre 20 y 25°C durante 6 a 18 horas. Se añadió agua (25 mL) a la mezcla de reacción y se disolvió el sólido. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 10% (25 mL) y NaCl al 10% (25 mL), y se añadió

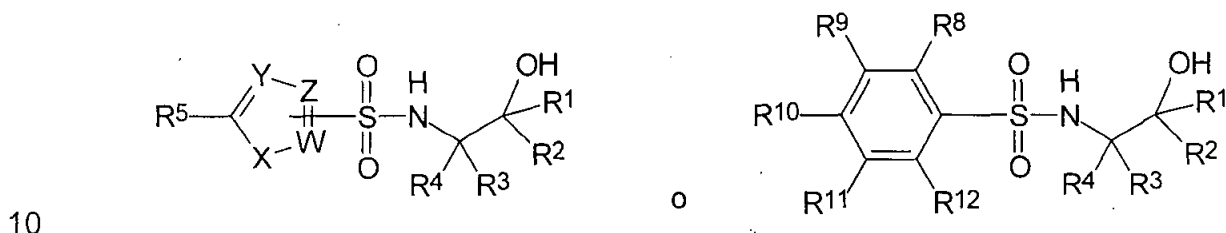
20

heptano (50 mL) a la capa de acetato de isopropilo (aproximadamente 50 mL). La mezcla se redujo en volumen a aproximadamente la mitad mediante destilación a condiciones atmosféricas. Mientras la solución permanecía entre 80 y 90°C, se añadió heptano (50 mL) durante 5 a 10 minutos. Durante la
5 adición de heptano se empezó a formar un sólido. Después de la adición, la mezcla se enfrió entre 20 y 25°C, la solución se agitó durante 1 a 2 horas, y luego se enfrió aún más entre 5 y 10°C durante 1 hora. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con heptano (15 mL) y se secó en horno para dar 6.44 g (83%) de un sólido blanquecino. 98% de área de pureza HPLC.

10 Todas las publicaciones citadas en esta especificación se incorporan a la presente como referencia. Aunque la invención ha sido descrita con referencia a modalidades particulares, se apreciará que se pueden hacer modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención. Dichas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones
15 anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

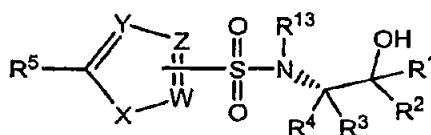
- 5 1.- Un procedimiento para preparar un alcohol sulfonamida trifluoroalquilo sustituido de la estructura:



- en donde R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C_1 a C_6 , alquilo de C_1 a C_6 sustituido, CF_3 , alqueno de C_2 a C_6 , alqueno de C_2 a C_6 sustituido, alquino de C_2 a C_6 y alquino de C_2 a C_6 sustituido; R^3 se selecciona de H, alquilo de C_1 a C_6 y alquilo de C_1 a C_6 sustituido; R^4 se selecciona de $(CF_3)_n$ alquilo, $(CF_3)_n$ (alquilo sustituido), $(CF_3)_n$ alquilfenilo, $(CF_3)_n$ alquil(fenilo sustituido), y $(F)_n$ cicloalquilo; n es 1 a 3; R^5 se selecciona de H, halógeno, y CF_3 ; W, Y y Z se seleccionan de manera independiente de C, CR^6 y N, en donde por lo menos uno de W, Y o Z es C; X se selecciona de O, S, SO_2 y NR^7 ; R^6 se selecciona de H, halógeno, alquilo de C_1 a C_6 , y alquilo de C_1 a C_6 sustituido; R^7 se selecciona de 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 de manera independiente de 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
- 15
- 20

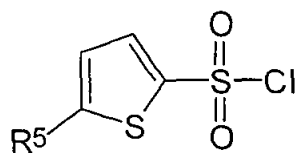
fusionan para formar: (i) un anillo saturado a base de carbono que contiene 3 a 8 átomos de carbono; (ii) un anillo insaturado a base de carbono que contiene 3 a 8 átomos de carbono; o (iii) un anillo heterocíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S en la estructura básica del anillo; en donde los anillos (i) a (iii) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que comprenden alquilo de C₁ a C₆ o alquilo de C₁ a C₆ sustituido; o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos; dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un amino alcohol trifluoroalquilo sustituido, un cloruro de sulfonilo, y un sistema de base/solvente seleccionado del grupo que consiste en (a) 4-metilmorfolina/acetato de isopropilo; (b) base de Hünig/tetrahidrofurano; (c) 4-metilmorfolina/acetonitrilo; (d) 4-metilmorfolina/propionitrilo; y 4-metilmorfolina/tolueno.

2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho alcohol sulfonamida trifluoroalquilo sustituido es de la estructura:



3.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque dicho cloruro de sulfonilo es de la estructura:

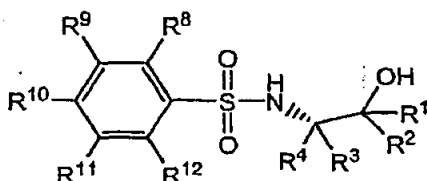
5b



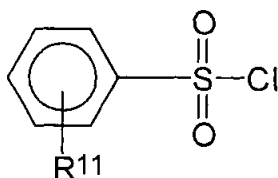
5 4.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R⁵ es cloro.

5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho alcohol sulfonamida trifluoroalquilo sustituido es de la estructura:

10

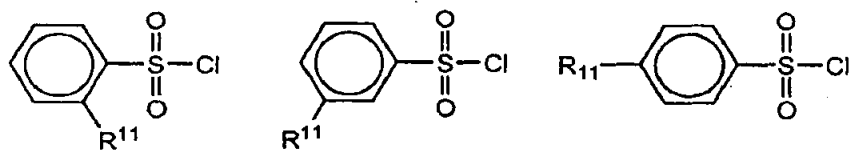


15 6.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque dicho cloruro de sulfonilo es de la estructura:

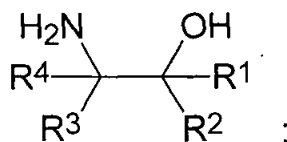


en donde R¹¹ es cloro, nitro, metilo o metoxi.

20 7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque dicho cloruro de sulfonilo es de la estructura:

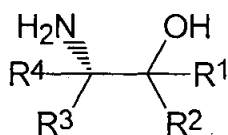


5 8.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho amino alcohol trifluoroalquilo sustituido es de la estructura:



10

9.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque dicho amino alcohol trifluoroalquilo sustituido es de la estructura:



15

10.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque R^4 es $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$.

11.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicación 1 a 9, caracterizado además porque dicho amino alcohol trifluoroalquilo sustituido es (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol.

20

12.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque dicho alcohol sulfonamida trifluoroalquilo sustituido es 5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]tiofen-2-sulfonamida.

5 13.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque dicho alcohol sulfonamida trifluoroalquilo sustituido es 4-Cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]bencensulfonamida.

10 14.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque dicho sistema de base/solvente es acetato de isopropilo y 4-metilmorfolina.

15 15.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque dicho sistema de base/solvente es tetrahidrofurano y base de Hünig.

15 16.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque dicho sistema de base/solvente es acetonitrilo y 4-metilmorfolina.

20 17.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque dicho sistema de base/solvente es propionitrilo y 4-metilmorfolina.

18.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque dicho sistema de base/solvente es tolueno y 4-metilmorfolina.

19.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado además porque comprende adicionalmente aislar dicho alcohol sulfonamida trifluoroalquilo sustituido al realizar un intercambio de solvente con heptano.

5 20.- Un procedimiento para preparar 5-cloro-[N-(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]tiofen-2-sulfonamida, que comprende hacer reaccionar (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol, cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo, y 4-metilmorfolina en acetato de isopropilo.

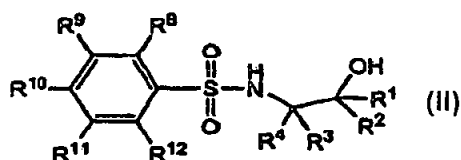
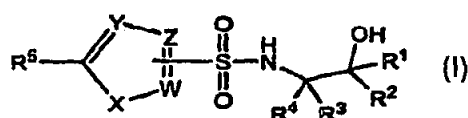
10 21.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque comprende adicionalmente aislar dicha 5-cloro-[N-(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]tiofen-2-sulfonamida al intercambiar dicho acetato de isopropilo con heptano.

15 22.- Un procedimiento para preparar 4-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]bencensulfonamida, que comprende hacer reaccionar (2S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol, cloruro de 4-clorobencen-2-sulfonilo, y 4-metilmorfolina en acetato de isopropilo.

20 23.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado además porque comprende adicionalmente aislar dicha 4-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)propil]bencensulfonamida al intercambiar dicho acetato de isopropilo con heptano.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proveen procedimientos para la preparación de derivados N-(2-hidroxialquilo) heteroareno- y bencensulfonamida trifluoroalquilo sustituidos
 5 de fórmula (I) o fórmula (II)



10

(en donde las variables se definen en las reivindicaciones) y comprenden hacer reaccionar un amino alcohol sustituido con trifluoroalquilo, un cloruro de sulfonilo y un sistema de base/solvente seleccionado del grupo que consiste en (a) 4-metilmorfolina/acetato de isopropilo, (b) base de
 15 Hünig/tetrahidrofurano, (c) 4-metilmorfolina/acetonitrilo, (d) 4-metilmorfolina/propionitrilo y (e) 4-metilmorfolina/tolueno.

4A*9A/mir*ouf*aom*

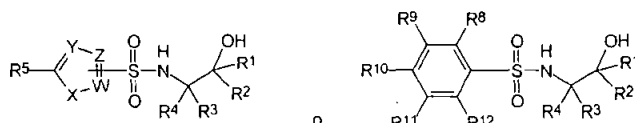
P08/1196F

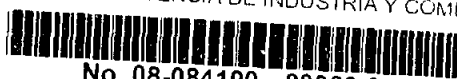
(21) N° de solicitud: 08-84190				(51) Int Cl: C07D 333/34, C07C 303/38, C07C 311/17
22) Fecha de solicitud: 13-08-2008				(71) Solicitante(s) WYETH
(30) Prioridad	(31) No. 60/774,300	32) Fecha 17/02/06	(33) País US	(72) Inventor(es) CHAN, Anita, Wai-Yin REN, Jianxin Y otros
				(74) Apoderado: ALVARO 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: 30/08/07
	Fecha de presentación de la solicitud: 15/02/07			N° publicación: WO/2007/098030
	No. de solicitud PCT/US2007/004091			

(54) Titulo: N-SULFONILACION SELECTIVA DE ALCOHOLES 2-AMINO TRIFLUOROALQUILO SUSTITUIDOS

Reivindicaciones:

1.- Un procedimiento para preparar un alcohol sulfonamida trifluoroalquilo sustituido de la estructura:





No. 08-084190- -00000-0000

Fecha: 2008-08-13 16:16:18 Dep. 2020 NUJECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 63

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

63

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS		62
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐				
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional: C07D 333/34, C07C 303/38, C07C 311/17				
(71) Solicitante(s):				
WYETH				
(72) Inventor(es): CHAN, Anita, Wai-Yin; REN, Jianxin; GHOSH, Mousumi; RAVEENDRANATH, Panolli				
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ				
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	
	60/774,300	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/2007/098030		
No. de solicitud PCT/US2007/004091				
(54) Título:				
N-SULFONILACION SELECTIVA DE ALCOHOLES 2-AMINO TRIFLUOROALQUILO SUSTITUIDOS				

-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:

Fecha:

AGOSTO 13, 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 65

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	8 84190
	Solicitud internacional	pct/us2007/004091
	Fecha inicio fase nacional	17/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6844
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 OCT. 2008

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

adpall