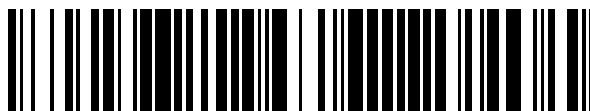


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 747**

51 Int. Cl.:

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06847861 .9**

96 Fecha de presentación: **19.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1976507**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2008**

54

Título: **Uso de derivados de sulfamida heterociclos benzo-condensados para el tratamiento de la epileptogénesis**

30

Prioridad:

19.12.2005 US 751496 P

18.12.2006 US 612174

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

13.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2012

73

Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72

Inventor/es:

SMITH-SWINTOSKY, VIRGINIA L.

74

Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 747 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de sulfamida heterociclos benzo-condensados para el tratamiento de la epileptogénesis

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos para el uso de derivados de sulfamidas heterocíclicos benzocondensados para tratar terapéutica o profilácticamente, prevenir, invertir, detener o inhibir la epileptogénesis.

Antecedentes de la invención

10 Los daños o traumatismos de diversos tipos en el sistema nervioso central (SNC) o el sistema nervioso periférico (SNP) pueden producir síntomas y trastornos neurológicos y psiquiátricos profundos y duraderos. Un mecanismo habitual para la producción de estos efectos es la inducción de la actividad de convulsiones o fenómenos similares a las convulsiones en el SNC o en los nervios y los ganglios del SNP. Se cree que los mecanismos neurológicos de la sintomática de las alteraciones paroxísticas en la actividad eléctrica del SNC o el SNP, las convulsiones o fenómenos similares a las convulsiones se encuentran detrás de muchos de los fenómenos patológicos en una amplia diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

15 Una afección neurológica grave que se caracteriza por convulsiones es la epilepsia. La epilepsia es un trastorno frecuente aunque devastador que afecta a más de dos millones y medio de personas sólo en Estados Unidos. La epilepsia describe una afección en la que una persona sufre convulsiones recurrentes debido a un proceso subyacente crónico. La epilepsia se refiere a un fenómeno clínico en lugar de a una única entidad patológica, ya que hay muchas formas y causas de epilepsia. Usando una definición de epilepsia como dos o más convulsiones no provocadas, la incidencia de la epilepsia se estima en aproximadamente 0,3 a 0,5 por ciento en poblaciones diferentes en todo el mundo, con la prevalencia de la epilepsia estimada en de 5 a 10 personas por cada 1.000.

20 En base a los fenómenos clínicos y encefalográficos se reconocen cuatro subdivisiones de la epilepsia: epilepsia de gran mal (con los subgrupos: generalizada, focal, jacksoniana), epilepsia de petit mal, epilepsia del lóbulo psicomotor o temporal (con los subgrupos: epilepsia psicomotora propia o tónica con movimientos adversos o de torsión o fenómenos masticatorios, automática con amnesia o sensorial con alucinaciones o estados de sueño) y autónoma o diencefálica (con sofocos, palidez, taquicardia, hipertensión, perspiración u otros síntomas viscerales).

25 Aunque la epilepsia es uno de y trastornos ejemplos más destacados de un trastorno relacionado con convulsiones, una amplia diversidad de síntomas neurológicos y psiquiátricos pueden tener, como su etiología, convulsiones o fenómenos neurológicos de tipo convulsión relacionados. En términos sencillos, una convulsión o un fenómeno neurológico de tipo convulsión relacionado es un único acontecimiento clínico diferenciado causado por un exceso de descarga eléctrica desde un conjunto de neuronas o un grupo de neuronas susceptible a convulsiones mediante un proceso denominado "ictogénesis". Como tales, las convulsiones ictogénicas pueden ser simplemente el síntoma de una enfermedad. No obstante, la epilepsia y otros trastornos análogos relacionados con las convulsiones son enfermedades dinámicas y a menudo progresivas, con un proceso de maduración que se caracteriza por una secuencia compleja y mal conocida de transformaciones patológicas.

30 El desarrollo y maduración de dichos cambios es el proceso de "epileptogénesis", por el cual el conjunto de neuronas más grande que es el cerebro normal está alterado y, después, se convierte en susceptible de sufrir descargas eléctricas anormales, espontáneas, bruscas, recurrentes y excesivas, es decir convulsiones. La maduración del proceso epileptogénico tiene como resultado el desarrollo de un "foco epileptogénico", por el cual los conjuntos de neuronas de descarga anormal o las neuronas susceptibles a las convulsiones forman grupos localizados o "zonas epileptogénicas" intercaladas a lo largo del tejido cortical. Las zonas epileptogénicas están bioquímicamente interconectadas de un modo tal que una descarga ictogénica anormal puede formar una cascada de una zona a otra.

35 A medida que la epileptogénesis progresa, las áreas implicadas del sistema nervioso se convierten en más susceptibles a una convulsión y pasa a ser más fácil desencadenar una convulsión, lo que tiene como resultado síntomas debilitantes progresivamente de convulsión o trastorno relacionado con convulsiones.

Aunque la ictogénesis y la epileptogénesis pueden tener un origen común en ciertos fenómenos bioquímicos y vías neuronales comunes en diversas enfermedades, los dos procesos no son idénticos. La ictogénesis es el inicio y la propagación de una convulsión en un tiempo y espacio diferenciados, un acontecimiento eléctrico/químico rápido y definitivo que se produce durante un periodo de tiempo que varía de segundos a minutos.

40 En comparación, la epileptogénesis es un proceso gradual de reestructuración bioquímica y neural, tras lo cual el cerebro normal se transforma mediante acontecimientos ictogénicos en un cerebro enfocado epileptogénicamente, que tiene un circuito neuronal que se sensibiliza y responde a los acontecimientos ictogénicos, lo que hace de un individuo cada vez más susceptible a la recurrencia de las convulsiones espontáneas, episódicas y limitadas en el tiempo, lo que tiene como resultado síntomas progresivamente debilitantes de la convulsión o el trastorno relacionado con la convulsión y una falta de respuesta progresiva al tratamiento. La maduración de un foco epileptogénico" es un proceso bioquímico y/o estructural lento que suele producirse de meses a años.

La epileptogénesis es un proceso de dos fases: "la fase 1 de la epileptogénesis" es el inicio del proceso epileptogénico antes de la primera crisis epiléptica o síntoma de un trastorno análogo relacionado con las convulsiones, y suele ser el resultado de algún tipo de lesión o traumatismo cerebral, es decir un ictus, una enfermedad (por ejemplo, una infección, tal como la meningitis), o un traumatismo; tal como un golpe accidental en la cabeza o un procedimiento quirúrgico realizado en el cerebro. "La fase 2 de la epileptogénesis" se refiere al proceso durante el cual el tejido cerebral que ya es susceptible a las convulsiones o fenómenos relacionados con convulsiones de un trastorno análogo relacionado con convulsiones se convierte en todavía más susceptible a las convulsiones de mayor frecuencia y/o gravedad y/o pasa a ser menos respondedor al tratamiento.

Aunque los procesos implicados en la epileptogénesis no se han identificado definitivamente, algunos investigadores creen que participa la regulación por aumento del acoplamiento excitador entre las neuronas, mediado por los receptores de la N-metil-D-aspartato (NMDA). Otros investigadores implican a la regulación por disminución del acoplamiento inhibitor entre neuromas, mediado por los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Muchos Otros factores pueden estar implicados en este proceso en relación con la presencia, concentración o actividad del NO (óxido nítrico) o de los iones de hierro, calcio o cinc.

Aunque las convulsiones epilépticas rara vez son mortales, un gran número de pacientes requieren medicación para evitar las perjudiciales consecuencias potencialmente peligrosas de las convulsiones. En muchos casos, se requiere medicación usada para tratar las convulsiones o síntomas epilépticos de un trastorno análogo relacionado con convulsiones durante periodos de tiempo extendidos y, en algunos casos, un paciente debe continuar tomando dicha medicación de por vida. Además, dichos fármacos son sólo eficaces para el tratamiento de los síntomas y tienen efectos secundarios asociados con el uso crónico y prolongado.

Una amplia diversidad de fármacos disponibles para el tratamiento de las convulsiones epilépticas incluyen agentes tales como fenitoína, valproato y carbamazepina (bloqueantes de los canales iónicos), así como agentes más recientes, tales como felbamato, gabapentina, topiramato y tiagabina. Además, por ejemplo, se ha indicado que la β -alanina tiene actividad anticonvulsionante, la actividad inhibitora de NMDA y la actividad estimulante GABAérgica, pero no se ha usado clínicamente para tratar la epilepsia. Los fármacos aceptados para el tratamiento de la epilepsia son agentes anticonvulsivos o, más adecuadamente denominados, fármacos antiepilépticos (FAE), en los que el término "antiepiléptico" es sinónimo de "anticonvulsivo" o "antiictogénico". Estos fármacos suprimen terapéuticamente las convulsiones bloqueando el inicio de un único acontecimiento ictogénico. Pero los FAE clínicamente disponibles hoy en día no previenen el proceso de la epileptogénesis.

En el tratamiento de las convulsiones o síntomas relacionados de los trastornos análogos relacionados con convulsiones, es decir para enfermedades y trastornos con fenómenos neurológicos de tipo convulsión que pueden estar, aparentemente, relacionados con trastornos de convulsiones, tales como la alternancia del estado de ánimo en el trastorno bipolar, el comportamiento impulsivo en pacientes con trastornos de control de impulsos o para convulsiones resultantes de lesiones cerebrales, algunos FAE pueden ser también terapéuticamente útiles. No obstante, dichos FAE aprobados actualmente son incapaces de prevenir profiláctica o terapéuticamente el desarrollo inicial o la maduración progresiva de la epileptogénesis a un foco epileptogénico que también caracteriza los trastornos análogos relacionados con convulsiones.

Los mecanismos patológicos poco entendidos subyacentes a la epileptogénesis ciertamente desempeñan un papel en el desarrollo de la epilepsia y los trastornos análogos relacionados con las convulsiones en diversas circunstancias clínicas, incluido el desarrollo espontáneo o como resultado de lesiones o traumatismos de muchos tipos en el sistema nervioso central o periférico. El tratamiento actual de la epilepsia se centra en la supresión de la actividad de las convulsiones administrando FAE una vez que se ha desarrollado la epilepsia clínica franca. Aunque los FAE tienen efectos positivos en la supresión de las convulsiones, los disponibles actualmente no han tenido ningún éxito en la prevención de la epileptogénesis, es decir, el desarrollo inicial o la progresión y empeoramiento de la epilepsia y otras enfermedades relacionadas de tipo convulsivo. Incluso el pretratamiento con FAE no previene el desarrollo de epilepsia tras lesiones o traumatismos en el sistema nervioso. Además, si la terapia con FAE se suspende, las convulsiones suelen recurrir y, en casos desgraciados, empeoran con el tiempo. Actualmente no existe ningún tratamiento clínicamente disponible para tratar, prevenir, invertir, detener o inhibir el inicio y/o la progresión de la epilepsia u otros trastornos convulsivos o los muchos trastornos análogos relacionados con convulsiones.

Además, también se cree que similares mecanismos neurológicos correspondientes a la epileptogénesis pueden estar implicados en la evolución y desarrollo de muchos trastornos relacionados con convulsiones análogos a la epilepsia que no parecen ser "epilépticos" abiertamente, tal como el desarrollo inicial y el empeoramiento progresivo observado en el estado de enfermedad madura en el trastorno bipolar, los trastornos de control del impulso, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos esquizoafectivos, trastornos adictivos o de abuso de sustancias y muchos otros trastornos psiquiátricos o neurológicos.

Por lo tanto, a pesar de los numerosos fármacos disponibles para el tratamiento de la epilepsia (es decir, mediante la supresión del ictus epiléptico, es decir las convulsiones asociadas con crisis epilépticas) y otros trastornos análogos relacionados con convulsiones, en general no existen fármacos aceptados para tratar, prevenir, invertir, detener o inhibir el proceso subyacente de la epileptogénesis que puede ser etiológico en muchos trastornos

neurológicos y psiquiátricos devastadores tales como epilepsia y trastornos análogos relacionados con convulsiones, incluido el trastorno bipolar.

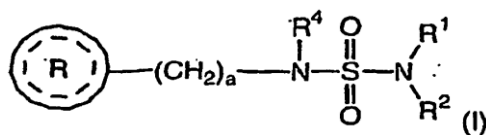
Actualmente no se conocen procedimientos de inhibición del proceso epileptogénico para prevenir el desarrollo de la epilepsia y otros trastornos análogos relacionados con convulsiones en pacientes que todavía no han mostrado síntomas clínicos de los mismos, pero que, inconscientemente, tienen la enfermedad o están en riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, no se conoce ningún procedimiento para prevenir el desarrollo o invertir el proceso de la epileptogénesis, de modo que convierten los conjuntos de neuronas en una zona epileptogénica que han sido la fuente o son susceptibles o capaces de participar en la actividad convulsiva en el tejido nervioso que no exhibe descargas eléctricas anormales, espontáneas, repentinas, recurrentes o excesivas o no es susceptible ni capaz de dicha actividad convulsiva. Además, no se ha reconocido que ningún medicamento aprobado o no aprobado tenga dichas propiedades antiepileptogénicas, es decir fármacos verdaderamente antiepileptogénicos (AEGD) (véase, Schmidt, D. y Rogawski, M. A., *Epilepsy Research*, 2002, 50; 71-78).

Los documentos WO 2006/007436 y WO 2006/007435 divulgan el uso de los compuestos reivindicados en el presente documento en el tratamiento de la epilepsia.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de desarrollar fármacos seguros y eficaces o FAE y procedimientos de tratamiento que traten eficazmente, prevengan, detengan, inhiban y/o inviertan la epileptogénesis en trastornos neurológicos y/o psiquiátricos relacionados con convulsiones, preferentemente además de suprimir las crisis o convulsiones o los síntomas relacionados con convulsiones en pacientes que ya manifiestan estos tipos de síntomas.

20 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento, prevención, detención, inhibición y/o inversión de la epileptogénesis que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).



25 en la que

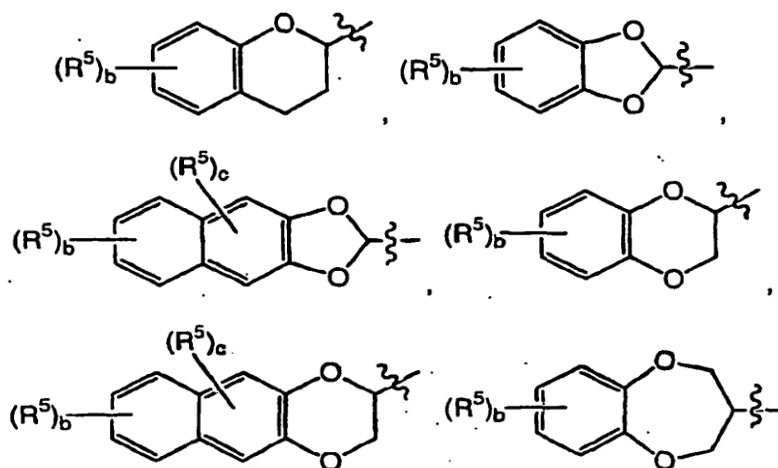
cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

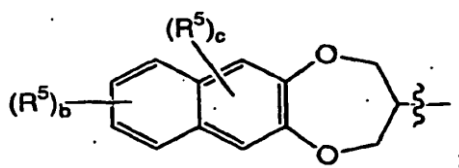
a es un número entero de 1 a 2;



30 se selecciona entre el grupo que consiste en:



y

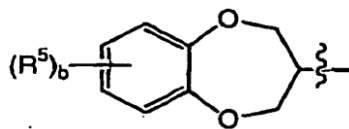


en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

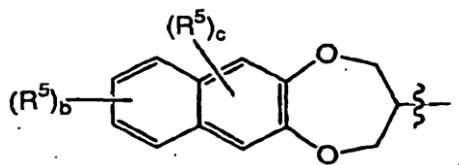
cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; con la condición de que cuando



5 es



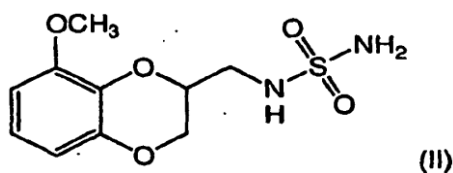
o



entonces a sea 1;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para el tratamiento, prevención, detención, inhibición y/o inversión de la epileptogénesis que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a procedimientos del tratamiento, prevención, detención, inhibición y/o inversión de la epileptogénesis en trastornos neurológicos y/o psiquiátricos relacionados con convulsiones que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o de fórmula (II) como se describe en el presente documento.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento, prevención, detención, inhibición y/o inversión de la epileptogénesis en un paciente en riesgo de desarrollar epilepsia, un trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para tratar y prevenir las convulsiones y los trastornos relacionados con las convulsiones en un sujeto que lo necesite. Este procedimiento incluye la etapa de administrar profilácticamente al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento que evite la aparición de espasmos, convulsiones o trastornos relacionados con convulsiones en el sujeto al mismo tiempo que suprime simultáneamente la epileptogénesis.

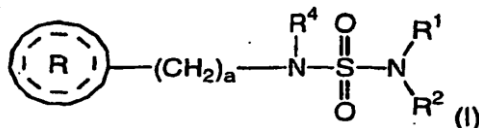
30 En realizaciones de la presente invención, se administra una cantidad profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica para prevenir espasmos o convulsiones o trastornos relacionados con convulsiones en pacientes que

ya han mostrado síntomas de dichos trastornos, que comprende uno o más de los compuestos de la fórmula (I) y/o la fórmula (II), mezclados con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, al sujeto que necesite dicho tratamiento.

- 5 En realizaciones adicionales, una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica para prevenir, tratar, invertir, detener y/o inhibir la epileptogénesis, que comprende uno o más de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II), mezclados con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, de modo que dicha composición se administra al sujeto que necesite tratamiento con un AEGD. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y/o de fórmula (II) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se administran a un sujeto que lo necesite.
- 10 La presente invención se refiere adicionalmente a procedimientos para el tratamiento, prevención, detención, inhibición y/o inversión de la epileptogénesis que comprende co-terapia con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente farmacéutico adecuado y al menos uno de los compuestos de fórmula (I) y/o de fórmula (II) como se describe en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de la epileptogénesis que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que



- 20 a, R¹, R² y R⁴ son como se definen en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) son anticonvulsivos y pueden suprimir las crisis epilépticas. Además, inesperadamente se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) son potentes compuestos antiepileptogénicos que pueden prevenir el desarrollo inicial y la maduración de los cambios patológicos en el sistema nervioso que permiten que se produzcan y/o extiendan las convulsiones y los fenómenos relacionados. Los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) pueden además invertir los cambios resultantes de la epileptogénesis. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) de la presente invención, como se usan en los procedimientos de esta invención, son verdaderos fármacos antiepileptogénicos (AEGD) y tienen propiedades que son claramente diferentes de las de los medicamentos FAE aprobados actualmente y que éstos no poseen.

- 25
- 30 Por lo tanto, la presente invención se refiere a procedimientos para tratar, prevenir, invertir, detener y/o inhibir la epileptogénesis. En ciertas realizaciones, estos procedimientos comprenden administrar una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) al sujeto que lo necesite.

Un experto en la técnica reconocerá que antes de la administración profiláctica o terapéutica de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento, prevención, inhibición, inversión o detención de la epileptogénesis, se realizará una determinación sobre si el sujeto padece o no epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, o se considera en alto riesgo de desarrollar dichas convulsiones o trastornos relacionados con convulsiones.

- 35 En concreto, un sujeto o paciente que necesite tratamiento con un fármaco antiepileptogénesis (AEGD) puede ser un sujeto que no ha mostrado los síntomas de epilepsia o trastornos análogos relacionados con convulsiones, es decir espasmos o convulsiones antes del momento de la administración.

- 40 En otra realización de la presente invención, se determinará que el sujeto o paciente que necesite tratamiento está en riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones en el momento de la administración y, sobre esta base, se considerará que es un paciente que necesite tratamiento con un AEGD.

En una realización, la presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento, prevención, detención, inhibición, detención y/o inversión de la epileptogénesis, con independencia de la causa iniciadora y/o subyacente.

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a procedimientos para tratar, prevenir, invertir, detener y/o inhibir la epileptogénesis que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula

(I) o de fórmula (II), como se describe en el presente documento, a un paciente que no ha desarrollado epilepsia o ningún tipo de trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, pero que pueden estar en un grupo de riesgo para el desarrollo de convulsiones o un trastorno análogo relacionado con convulsiones por lesión o traumatismo en el sistema nervioso, incluyendo lesión cerebral o ictus, o que pueda producirse en el futuro, incluyendo procedimientos neuroquirúrgicos planeados o por alguna predisposición conocida, bioquímica o genética, o el hallazgo de un biomarcador verificado de uno o más de estos trastornos.

En el tratamiento de la epileptogénesis, los compuestos de la invención pueden impedir el desarrollo de convulsiones, en particular las crisis epilépticas. Por lo tanto, dichos compuestos pueden usarse para tratar y prevenir la epilepsia y crisis epilépticas, reducir el riesgo de desarrollar epilepsia, detener el desarrollo de la epilepsia (en particular, el desarrollo de conjuntos de neuronas que son la fuente de convulsiones ictogénicas o susceptibles a ellas), inhibir el desarrollo y la maduración de la epilepsia (en particular, el desarrollo de zonas epileptogénicas y focos epileptogénicos), reducir la gravedad de la epilepsia en un sujeto e invertir el proceso de la epileptogénesis en la epilepsia.

Además, tratando, previniendo, inhibiendo, deteniendo y/o invirtiendo la epileptogénesis de acuerdo con los procedimientos de la presente invención, el desarrollo o la progresión de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos análogos cuya etiología está basada, parcial o completamente, en un mecanismo de acción de tipo convulsivo, se tratará, prevendrá, inhibirá, detendrá y/o invertirá.

Como se usa en el presente documento, el término "**epileptogénico**" se referirá a los procesos o cambios bioquímicos, genéticos, histológicos, estructurales o funcionales que hacen al tejido nervioso, incluyendo el sistema nervioso central (SNC), susceptible a convulsiones espontáneas recurrentes. Además, el término "epileptogénesis" también se usa en el presente documento en un sentido más amplio para hacer referencia a los cambios y/o procesos que contribuyen a la progresión clínica observada en pacientes con epilepsia u otro trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, incluidos, entre otros, el empeoramiento o progresión del trastorno y sus síntomas o el desarrollo de "farmacorresistencia", en la que el trastorno es más difícil para tratar como resultado de cambios neurobiológicos que dan lugar a menor sensibilidad al fármaco o al reclutamiento mediante el proceso de la epileptogénesis de tejido nervioso no propenso a convulsiones.

Además, el término "epileptogénesis" se usa en el presente documento en el sentido más amplio posible para hacer referencia a fenómenos similares de empeoramiento progresivo en el tiempo de los signos y síntomas de trastornos aparentemente no epilépticos, incluyendo trastornos psiquiátricos cuya etiología parece estar relacionada con convulsiones.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**inhibición de la epileptogénesis**" se refiere a la prevención, ralentización, detención y/o inversión del proceso de la epileptogénesis.

La expresión "**agente o fármaco antiepileptogénico**" y la abreviatura "AEGD", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente que es capaz de inhibir la epileptogénesis cuando el agente se administra a un sujeto que necesita el mismo.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "**trastorno convulsivo**" y "**trastorno de espasmos**" hacen referencia a un trastorno en el que el sujeto sufre convulsiones, por ejemplo convulsiones debido a crisis epilépticas. Los trastornos convulsivos incluyen, entre otros, convulsiones epilépticas y no epilépticas, por ejemplo convulsiones debidas a la administración al sujeto de un agente o toxina convulsivos.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "**trastorno(s) análogo(s) relacionado(s) con convulsiones**" o "**fenómeno neurológico de tipo convulsivo relacionado con la epilepsia**" se refieren a un trastorno neurobiológico o un trastorno psiquiátrico que puede mostrar poca o ninguna actividad convulsiva manifiesta pero que se sigue creyendo que es total o parcialmente el resultado de un mecanismo neural relacionado o de tipo convulsivo y que a menudo se descubre que se puede tratar con FAE.

Como se usa en el presente documento, el término "**sujeto**" se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" también incluye un sujeto, preferentemente un ser humano, que todavía no ha mostrado los síntomas de la epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, pero que puede estar en un grupo de alto riesgo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**un sujeto que necesita tratamiento con un AEGD**" incluye a cualquier individuo con antecedentes, o que actualmente padezca: epilepsia, un trastorno convulsivo o un fenómeno neurológico de tipo convulsivo relacionado con la epilepsia o trastorno relacionado con convulsiones, o cualquier trastorno en el que la afección clínica actual del paciente o su pronóstico podría beneficiarse de la supresión o inhibición del proceso de epileptogénesis para prevenir la extensión, progresión, empeoramiento o incremento de la resistencia al tratamiento de cualquier trastorno neurológico o psiquiátrico.

La expresión "**un sujeto que necesita tratamiento con un AEGD**" incluye también cualquier individuo que no tiene epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones pero que puede estar en un grupo de alto riesgo para

el desarrollo de convulsiones o un trastorno relacionado con convulsiones o traumatismos en el sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP). Se considera que un individuo o paciente está en alto riesgo de desarrollar dichas convulsiones o trastornos relacionados con convulsiones por lesiones o traumatismos en el SNC o SON, debido a alguna predisposición bioquímica o genética conocida a la epilepsia o a un trastorno análogo relacionado con convulsiones, o porque se ha descubierto un biomarcador verificado o marcador sustituto de uno o más de estos trastornos.

La expresión "**un sujeto que necesita tratamiento con un AEGD**" también incluye cualquier individuo cuya afección clínica o pronóstico podría beneficiarse del tratamiento con un AEGD. Esto incluye cualquier individuo que se haya determinado que está en un riesgo mayor de desarrollar epilepsia, un trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones o un fenómeno neurológico de tipo convulsivo relacionado con la epilepsia o un trastorno relacionado con convulsiones como se ha definido anteriormente, debido a cualquier factor predisponente. Los factores predisponentes incluyen, entre otros: lesión o traumatismo de cualquier tipo en el SNC o SNP; infecciones del SNC, por ejemplo, meningitis o encefalitis; anoxia; ictus, es decir, accidentes cerebrovasculares (ACV); enfermedades autoinmunes que afectan al SNC, por ejemplo lupus; lesiones de nacimiento, por ejemplo, asfixia perinatal; parada cardíaca, procedimientos quirúrgicos vasculares terapéuticos o diagnósticos, por ejemplo, endarterectomía de la carótida o angiografía cerebral, cirugía de derivación cardíaca; traumatismo en la médula espinal, hipotensión; lesión en el SNC por trombos, hiper o hipoperfusión del SNC; hipoxia que afecta al SNC; predisposición genética conocida a trastornos conocidos que responden a los AEGD; lesiones que ocupan espacio en el SNC; tumores cerebrales, por ejemplo, glioblastomas; sangrado o hemorragia en o alrededor del SNC, por ejemplo hemorragias intracerebrales o hematomas subdurales; edema cerebral; convulsiones febriles; hipertermia; exposición a agentes tóxicos o venenosos; intoxicación por drogas, por ejemplo, cocaína; antecedentes familiares de trastornos convulsivos o trastorno análogos relacionados con convulsiones; antecedentes de estado epiléptico; tratamiento actual con medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo carbonato de litio, torazina o clozapina; evidencias por marcadores sustitutos o biomarcadores de que el paciente necesita tratamiento con un fármaco antiepiléptico, por ejemplo, exploración por IRM que muestra esclerosis del hipocampo u otra patología del SNC, niveles elevados de productos de degradación neuronal.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**epilepsia**" se referirá a cualquier trastorno en el que un sujeto (preferentemente un adulto, niño o lactante humano) experimenta una o más convulsiones y/o temblores. Ejemplos adecuados incluyen, entre otros, epilepsia (incluyendo, pero sin limitación, epilepsias relacionadas con localización epilepsias generalizadas, epilepsias con convulsiones generalizadas y locales, y similares), convulsiones como complicación de una enfermedad o trastorno (tales como convulsiones asociadas con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, ictus, traumatismo cerebral, estrés, cambios hormonales, uso o retirada de drogas, uso o retirada de alcohol, privación de sueño y similares) y similares. El término pretende hacer referencia al trastorno clínico con independencia del tipo de convulsión, el origen de la convulsión, la progresión de la convulsión o la causa o etiología subyacente.

La expresión "**fármaco antiepiléptico**" y la abreviatura "**FAE**" se usarán de forma intercambiable con la expresión "**agente anticonvulsivo**" y, como se usa en el presente documento, se refiere a un agente capaz de tratar, inhibir o prevenir la actividad convulsiva o la ictogénesis cuando el agente se administra a un sujeto o paciente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**sujeto que necesita tratamiento con un FAE**" incluye cualquier individuo que se sabe que sufre epilepsia o que ha padecido varias convulsiones o espasmos o ha mostrado los síntomas de un trastorno análogo relacionado con convulsiones con independencia de la etiología de estos síntomas.

Como se usa en el presente documento, los términos "**tratar**" o "**tratamiento**" se refieren a acciones que causan cualquier indicio de éxito en la prevención o mejora de una lesión, patología, síntomas o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo, tal como alivio, remisión, disminución de los síntomas o que hacen que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; ralentización de la velocidad de degeneración o deterioro; que hacen que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; o mejora del bienestar físico o mental de un sujeto.

Por lo tanto, los términos "**tratamiento**" o "**tratar**" incluyen cualquier acción que mejora, previene, invierte, detiene y/o inhibe el proceso patológico de la epileptogénesis, como ese término se define y se usa en el presente documento. El tratamiento o mejora de los síntomas se puede basar en parámetros objetivos o subjetivos, incluidos los resultados de una exploración y/o evaluaciones psiquiátricas. Por consiguiente, el término "**tratar**" o "**tratamiento**" incluye la administración de los compuestos o agentes de la presente invención para tratar, prevenir, invertir, detener y/o inhibir el proceso de epileptogénesis. En algunos casos, el tratamiento con los compuestos de la presente invención prevendrá, inhibirá y/o detendrá la progresión de la disfunción cerebral o la hiperexcitabilidad cerebral asociada con la epilepsia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**efecto terapéutico**" se refiere al tratamiento, inhibición, alivio, inversión y/o prevención de la epileptogénesis, los efectos o síntomas de la epileptogénesis, o los efectos secundarios de la epileptogénesis en un sujeto. La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**", como se usa en el presente

documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo examinado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro trabajador clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Por lo tanto, las expresiones "**cantidad terapéuticamente eficaz**" o "**dosis terapéuticamente eficaz**", que se usan de forma intercambiable en el presente documento, se refieren a una cantidad o dosis suficiente de uno o más de los compuestos o composiciones de la invención para producir un efecto terapéutico, como se ha definido anteriormente, en un sujeto o paciente que necesita dicho tratamiento, inhibición, alivio, inversión y/o prevención de la epileptogénesis, los efectos o "síntomas" de la epileptogénesis o los efectos secundarios de la epileptogénesis. El intervalo de dosis requerida para estos diferentes efectos terapéuticos diferirá de acuerdo con las características del sujeto o paciente y la naturaleza exacta de la afección que se esté tratando. Cuando la presente invención se destina a co-terapia o terapia de combinación, que comprende la administración uno o más compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) y uno o más "agentes farmacéuticos adecuados", "cantidad terapéuticamente eficaz" se referirá a la cantidad de la combinación de agentes tomados conjuntamente de modo que el efecto combinado produzca la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva de co-terapia que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) y al menos un agente farmacéutico adecuado será la cantidad del compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) y la cantidad del agente farmacéutico adecuado que cuando se toman conjuntamente o secuencialmente tengan un efecto combinado que sea terapéuticamente eficaz. Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que en el caso de co-terapia con una cantidad terapéuticamente eficaz, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) y/o la cantidad del agente farmacéutico adecuado individualmente puede o no puede ser terapéuticamente eficaz.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "**co-terapia**" y "**terapia de combinación**" se referirán al tratamiento de un sujeto que necesita el mismo mediante la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adecuados, en los que el compuesto o los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) y el agente o los agentes farmacéuticos adecuados se administran por cualesquiera medios, simultáneamente, secuencialmente, por separado o en una formulación farmacéutica individual. Cuando el o los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) y el o los agentes farmacéuticos adecuados se administran en formas de dosificación separadas, el número de las dosificaciones administradas al día para cada compuesto puede ser el mismo o diferente. El o los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) y el o los agentes farmacéuticos adecuados pueden administrarse por medio de la misma o de diferentes vías de administración. Ejemplos de procedimientos de administración adecuados incluyen, pero sin limitación, por vía oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica y rectal. Los compuestos también se pueden administrar directamente en el sistema nervioso incluyendo, pero sin limitación, por vía de administración intracerebral, intraventricular; intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal por medio de agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. El o los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) y el o los agentes farmacéuticos adecuados pueden administrarse de acuerdo con regímenes simultáneos o alternantes, al mismo tiempo o en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia, concurrentemente en dosis divididas o en dosis individuales.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**agente farmacéutico adecuado**" pretende referirse a cualquier agente farmacéutico que tenga una o más de las propiedades siguientes: Actividad antioxidante; actividad antagonista de los receptores de NMDA, aumento de la inhibición del GAB endógeno; actividad de inhibición de la NO sintasa; capacidad de fijación de hierro, por ejemplo, un quelante de hierro; capacidad de fijación de calcio, por ejemplo, un quelante de Ca (II); capacidad de fijación al cinc, por ejemplo, un quelante de Zn (II); la capacidad de bloquear de forma eficaz los canales de iones de sodio o de calcio, o de abrir los canales de iones de potasio o cloro en el SNC de un paciente, incluidos los FAE, o son agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de abuso o adicción a sustancias, incluyendo metadona, disulfiram, bupropión, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiacepinas, buspirona, naloxona o naltrexona.

Preferentemente, el agente farmacéutico adecuado antagoniza los receptores de NMDA uniéndose a los receptores de NMDA (por ejemplo, uniéndose al sitio de unión a la glicina de los receptores de NMDA) y/o el agente aumenta la inhibición del GAB disminuyendo la captación glial de GABA.

Además, el "**agente farmacéutico adecuado**" puede ser cualquier agente que se sabe que suprime la actividad convulsiva, incluso si no se sabe si dicho compuesto inhibe la epileptogénesis. Dichos agentes incluirán cualquier FAE o anticonvulsivo eficaz conocido por un experto en la técnica o los que se descubran en el futuro, por ejemplo, los agentes adecuados incluyen carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, gabapentina, lamotigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina; primidona, retigabina, talampanel, tiagabina, topiramato, valproato, vigabatrina, zonisamida, benzodiacepinas, barbitúricos o hipnóticos sedantes.

El término "**epilepsia**" se refiere a un trastorno de la función cerebral caracterizado por la aparición periódica e impredecible de ataques (véase, *The Treatment of Epilepsy, Principles & Practice*, Tercera Edición, Elaine Wyllie, M.D. Editor, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª edición, 1996). Las crisis que se producen sin una provocación evidente se clasifican como epilépticas. La epilepsia puede ser idiopática o puede estar relacionada con algún tipo de lesión, malformación o daño en el sistema nervioso central en cualquier etapa de la vida. Normalmente se considera que un sujeto sufre epilepsia después de que haya experimentado dos o más crisis que se produzcan con una separación de más de 24 horas.

Clínicamente, una crisis epiléptica es el resultado de una descarga eléctrica repentina y anormal que se origina en un conjunto de neuronas interconectadas en el cerebro o en algún otro punto del sistema nervioso. Dependiendo del tipo de epilepsia implicada, la actividad resultante de las células neuronales se puede manifestar por una amplia variedad de síntomas clínicos, tales como movimientos motores incontrolables, cambios en el nivel de conciencia del paciente. La epilepsia y las crisis epilépticas y los síndromes epilépticos se pueden clasificar de diversas formas (véase, The Treatment of Epilepsy, Principles & Practice, Tercera Edición Elaine Wyllie, M.D. Editor, Lippincott Williams & Wilkins, 2001). No obstante, como se usa en el presente documento, con las expresiones "**epilepsia**", "**crisis epilépticas**" y "**síndromes epilépticos**" pretenden incluir todos los tipos conocidos de crisis epilépticas, incluidas las crisis parciales, incluidas las crisis complejas y parciales que evolucionan a convulsiones tónico-clónicas generalizadas, y las crisis generalizadas, tanto convulsivas como no convulsivas, y las crisis epilépticas no clasificadas.

"**Epileptogénesis**" del "**proceso epileptogénico**" generalmente consiste en dos fases. Se pretende que los procedimientos de la presente invención incluyan la administración profiláctica y/o terapéutica de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la primera o la segunda etapa epileptogénica o antes de estas etapas para tratar, inhibir, prevenir, detener o invertir el posterior desarrollo de epilepsia u otro trastorno análogo relacionado con convulsiones en un sujeto que lo necesite.

La primera etapa epileptogénica se conoce como la etapa de agresión o lesión inicial. La agresión o lesión inicial normalmente es una lesión que daña el cerebro causada por una o más de una multitud de posibles factores, incluidos, por ejemplo, lesión cerebral traumática, incluidos los traumatismos cerebrales cerrados y penetrantes o un procedimiento neuroquirúrgico; infección del SNC, tal como, por ejemplo, meningitis bacteriana, encefalitis viral, absceso cerebral bacteriano o neurocisticercosis), enfermedad cerebrovascular (tal como ictus o tumor cerebral incluidos, por ejemplo, gliomas malignos), neurocirugía (tal como, por ejemplo, craneotomías) y estado epiléptico. En algunos casos, la agresión inicial será un resultado de problemas del desarrollo antes del nacimiento (tal como, entre otros, asfixia en el nacimiento, traumatismo intracraneal durante el nacimiento, alteraciones metabólicas o malformaciones congénitas del cerebro) o como resultado de determinantes genéticos.

La segunda etapa epileptogénica se conoce como la "etapa de latencia". La segunda etapa epileptogénica incluye el proceso de reestructuración neuronal, que se caracteriza por crisis recurrentes (por ejemplo, epilepsia sintomática) o por síntomas mostrados en los trastornos análogos relacionados con convulsiones. El proceso epileptogénico también se puede observar entre personas que en realidad padecen epilepsia o trastornos análogos relacionados con convulsiones. Las crisis experimentadas por las personas que padecen epilepsia son, en sí mismas, epileptogénicas en cuanto a que tienden a hacer que las convulsiones posteriores sean más probables o se extiendan al área de tejido nervioso que está sujeta a actividad convulsiva, o hacen del trastorno convulsivo más resistente al tratamiento. Las consecuencias de este proceso, para un paciente que tiene un trastorno convulsivo, es que las crisis tienden a ser más frecuentes y más graves y a menudo más resistentes al tratamiento con FAE convencionales. De un modo similar, la respuesta de tipo convulsiva relacionada en trastornos neurológicos o psiquiátricos análogos a la epilepsia pueden ser cada vez más graves con el tiempo o resistentes al tratamiento a medida que el trastorno madura.

La fase 1 de la epileptogénesis puede iniciarse mediante otros factores distintos a los indicados anteriormente, tal como mediante la ingestión de compuestos con potencial epileptogénico, por ejemplo medicamentos psicotrópicos tales como, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, clozapina y litio, y similares. Los procedimientos de la presente invención también pretenden tratar, prevenir, detener, inhibir y/o invertir el desarrollo de la epileptogénesis que se ha iniciado por factores que tienden a aumentar el potencial de un sujeto para convertirse en epileptogénico.

Los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II), como se describe en el presente documento, son útiles en el tratamiento de la epilepsia y trastornos análogos relacionados con convulsiones. Además, los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II), como se describe en el presente documento, son útiles para suprimir, controlar y prevenir el proceso de la epileptogénesis que tiene como resultado el empeoramiento, la progresión clínica o el incremento de la resistencia al tratamiento de la epilepsia y trastornos convulsivos relacionados, o al inicio de nuevo de estos trastornos y sus síntomas como resultado de alguna forma de lesión o traumatismo en el sistema nervioso.

Por lo tanto, en una realización, la presente invención está dirigida a procedimientos que permiten al médico especialista tratar los síntomas de la epilepsia, otros trastornos convulsivos y/o síntomas de trastornos análogos relacionados con convulsiones al mismo tiempo que se inhibe el proceso epileptogénico que es responsable del empeoramiento, progresión, extensión o aumento de la resistencia al tratamiento del proceso patológico subyacente. El procedimiento comprende la administración profiláctica o terapéutica a un sujeto que lo necesite de una cantidad o dosis antiepileptogénesis eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o de fórmula (II), como se describe en el presente documento, que trata y previene de forma simultánea las convulsiones u otros síntomas del trastorno y, además, puede detener, inhibir e invertir el proceso de epileptogénesis en el sujeto.

En ciertas realizaciones, el sujeto o paciente que necesita el tratamiento (preferentemente, el sujeto o paciente que necesita tratamiento con un AEGD) puede ser un sujeto que ya ha mostrado los síntomas de epilepsia, es decir, crisis o convulsiones, o un sujeto o paciente que ha mostrado los síntomas de un trastorno análogo relacionado con

convulsiones (por ejemplo, variabilidad del estado de ánimo, conducta impulsiva, conducta adictiva y similares) antes o en el momento de la administración. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para tratar y prevenir convulsiones y los síntomas de los trastornos relacionados con convulsiones en un sujeto que lo necesite. El procedimiento incluye la etapa de administrar profiláctica o terapéuticamente al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o (II), como se describe en el presente documento, que trata y previene la aparición de crisis, convulsiones o trastornos relacionados con convulsiones.

En ciertas realizaciones diferentes, el sujeto o paciente que necesita el tratamiento (preferentemente, el sujeto o paciente que necesita tratamiento con un AEGD) puede ser un sujeto que no ha mostrado los síntomas de epilepsia, es decir, crisis o convulsiones o los síntomas de un trastorno análogo relacionado con convulsiones antes o en el momento de la administración. En esta realización, se determinará que el sujeto o paciente está en riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones en el momento de la administración y sobre esta base se considerará que es un paciente que necesita tratamiento con un AEGD. En este aspecto, la invención proporciona un procedimiento para detener, inhibir y/o invertir la epileptogénesis. El procedimiento incluye la etapa de administrar profiláctica o terapéuticamente al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento que trata, previene, detiene, inhibe e invierte la epileptogénesis.

Suprimiendo el proceso de la epileptogénesis se puede prevenir el desarrollo de un trastorno convulsivo o un trastorno relacionado en un sujeto que tiene alguna forma de lesión o daño continuo en el sistema nervioso o que, de otro modo, está en riesgo. Por consiguiente, la presente invención proporciona procedimientos para tratar, prevenir, detener, inhibir y/o invertir la epileptogénesis en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y/o de fórmula (II).

En una realización de la presente invención, el procedimiento se usa de forma ventajosa para tratar a un paciente que no padece o no se sabe si padece una afección que en la técnica se sabe que se trata de forma eficaz con medicamentos anticonvulsivos o antiepilépticos (FAE) conocidos actualmente. Estas afecciones incluyen, entre otros, trastorno(s) análogo(s) relacionados con convulsiones. En estos casos, la decisión de usar los procedimientos y compuestos de la presente invención se tomaría en base a la determinación de si el paciente es un "paciente que necesita tratamiento con un fármaco antiepiléptogénico (AEGD)", tal como se ha definido dicho término anteriormente.

Los procedimientos de la presente invención están dirigidos al tratamiento de la epileptogénesis en un sujeto que está en riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno relacionado con convulsiones o trastorno(s) análogo(s) relacionado(s) con convulsiones pero no tiene epilepsia o evidencia clínica de convulsiones. Un sujeto que está en riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno(s) análogo(s) relacionado(s) con convulsiones pero no tiene epilepsia u otro trastorno convulsivo o un trastorno(s) análogo(s) relacionado(s) con convulsiones puede ser un sujeto al que todavía no se le ha diagnosticado epilepsia o un trastorno(s) análogo(s) relacionado(s) con convulsiones pero que está en mayor riesgo que la población general de desarrollar epilepsia o un trastorno(s) análogo(s) relacionado(s) con convulsiones. Este "mayor riesgo" se puede determinar mediante el reconocimiento de cualquier factor en el historial médico de un sujeto o su familia, exploración física o pruebas indicativas de un mayor riesgo medio de desarrollar epilepsia o un trastorno(s) análogo(s) relacionado(s) con convulsiones. Por lo tanto, esta determinación de que un paciente puede estar en "mayor riesgo" por cualquier medio disponible se puede usar para determinar si el paciente se deberá tratar con los procedimientos de la presente invención.

Los pacientes que están en mayor riesgo incluyen aquéllos que no han sufrido daños o lesiones en el sistema nervioso central pero que tienen una elevada probabilidad de sufrir dicha lesión o daño por su afección médica o su ambiente. Esto incluiría a pacientes con antecedentes de ataques isquémicos transitorios (AIT) o estenosis de las arterias carótidas conocida o simplemente arteriosclerosis significativa conocida, así como pacientes que están a punto de someterse a un procedimiento neuroquirúrgico. Además, a los individuos con probabilidad de sufrir daños neurológicos debido a una lesión de guerra o deportiva se les podría administrar profilácticamente compuestos de la invención; estos incluirían soldados en combate o atletas de deportes de contacto violentos, tales como el boxeo.

Los sujetos que se pueden beneficiar del tratamiento mediante los procedimientos de la presente invención se pueden identificar usando procedimientos de detección selectiva aceptados para determinar los factores de riesgo asociados con epileptogénesis, epilepsia u otros trastornos convulsivos o un trastorno análogo relacionado con convulsiones. Una determinación de que un sujeto tiene, o puede estar en riesgo de desarrollar, epilepsia, otro trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones incluiría también, por ejemplo, una evaluación médica que incluye un historial exhaustivo, una exploración física y una serie de análisis sanguíneos relevantes. También se puede incluir un electroencefalograma (EEG), tomografía computerizada (TC), diagnóstico por imagen de resonancia magnética (IRM) o tomografía de emisión de positrones (PET). Una determinación de un mayor riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones también se puede realizar por medio de análisis genéticos, incluyendo el perfil de la expresión génica o técnicas proteómicas. (Véase, Schmidt, D. Rogawski, M. A. *Epilepsy Research* 50; 71-78 (2002), y Loscher, W, Schmidt D. *Epilepsy Research* 50; 3-16 (2002)). Estos procedimientos de detección selectiva incluyen, por ejemplo, tratamientos médicos convencionales

para determinar los factores de riesgo que pueden estar asociados con la epileptogénesis, incluidos, entre otros, por ejemplo, traumatismo cerebral, procedimientos neuroquirúrgicos cerrados o penetrantes, infecciones del SNC, bacterianas o víricas, neuralgia del trigémino, enfermedad cerebrovascular, incluyendo ictus o antecedentes de AIT, tumores cerebrales, edema cerebral, cisticercosis, porfiria, encefalopatía metabólica, retirada de fármacos, 5 incluyendo, pero sin limitación, retirada de sedantes-hipnóticos o alcohol, historial perinatal anormal, incluyendo anoxia en el momento del nacimiento o lesiones de cualquier tipo en el momento del nacimiento, parálisis cerebral, discapacidades de aprendizaje, hiperactividad, historial de convulsiones febriles, historial de estado epiléptico, antecedentes familiares de epilepsia o cualquiera de un trastorno relacionado con convulsiones, enfermedad inflamatoria del cerebro o los vasos sanguíneos, incluyendo lupus, intoxicación farmacológica, directa o por 10 transmisión placentaria, incluyendo la toxicidad por cocaína y metanfetamina, consanguinidad parental y tratamiento con medicamentos que reducen el umbral de las convulsiones, incluyendo medicamentos psicotrópicos, tales como antidepresivos o medicamentos sicóticos.

La determinación de qué pacientes se pueden beneficiar del tratamiento con un AEGD en pacientes sin signos clínicos o síntomas de epilepsia u otro trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, se puede basar en una diversidad de "**marcadores sustitutos**" o "**biomarcadores**". Dichos biomarcadores incluyen, 15 entre otros, perfiles de expresión génica o proteica en tejido, sangre o LCR, o la presencia de marcadores genéticos, tales como SNP.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "**marcador sustituto**" y "**biomarcador**" se usan de forma intercambiable y hacen referencia a cualquier indicador o marcador anatómico, bioquímico, estructural, eléctrico, 20 genético o químico que se pueda correlacionar de forma fiable con la presente existencia o el futuro desarrollo de epilepsia o un trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones. En algunos casos se pueden usar técnicas de diagnóstico por imágenes cerebrales, tales como tomografía computerizada (TC), diagnóstico por imagen de resonancia magnética (IRM) o tomografía de emisión de positrones (PET) u otras técnicas de imagen neurológica para determinar si un sujeto está en riesgo de desarrollar uno de los trastornos 25 anteriores.

Los ejemplos de biomarcadores adecuados para los procedimientos de la presente invención incluyen, pero sin limitación: La determinación mediante IRM, TC u otras técnicas de diagnóstico por imagen, de esclerosis, atrofia o pérdida de volumen en el hipocampo, o la presencia de esclerosis temporal mesial (ETM) o una patología anatómica 30 relevante similar; la detección en la sangre, suero o tejidos del paciente de una especie molecular, tal como una proteína u otro biomarcador bioquímico, por ejemplo, niveles elevados del factor neurotrófico ciliar (FNTC) o niveles séricos elevados de un producto de degradación neuronal; u otra evidencia de marcadores sustitutos o biomarcadores de que el paciente necesita tratamiento con un fármaco antiepiléptico, por ejemplo un EEG sugestivo de un trastorno convulsivo o un trastorno(s) análogo(s) relacionado(s) con convulsiones, un fenómeno neurológico similar a una convulsión relacionado con la epilepsia o un trastorno convulsivo con rotación.

Se espera que en el futuro se desarrollen muchos más de estos biomarcadores usando una amplia diversidad de técnicas de detección. Se pretende que cualquiera de estos marcadores o indicadores de la existencia o posible 35 desarrollo futuro de un trastorno convulsivo, epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, como se usa el último término en el presente documento, se pueda usar en los procedimientos de esta invención para determinar la necesidad de tratamiento con las composiciones y procedimientos de esta invención.

En una realización de la presente invención, el tratamiento está dirigido a pacientes que han sufrido epilepsia o un fenómeno neurológico similar a una convulsión relacionado con la epilepsia o un trastorno análogo relacionado con 40 convulsiones, como se ha definido anteriormente, y el aprovechamiento de la capacidad de los compuestos de la presente invención para invertir la epileptogénesis permitirá la reducción gradual de las dosis de la medicación de mantenimiento o la intensidad del tratamiento requerida para controlar las manifestaciones clínicas de la epilepsia del paciente o del fenómeno neurológico similar a una convulsión relacionado con la epilepsia o un trastorno análogo 45 relacionado con convulsiones, como se ha definido anteriormente.

Por lo tanto, dado que el tratamiento con los procedimientos de la presente invención produjo una mejora en el trastorno subyacente, se pudo retirar la medicación de mantenimiento al paciente, incluyendo los compuestos de la presente invención si se están usando como monoterapia. Por lo tanto, se pudo retirar el FAE de un paciente con 50 epilepsia en terapia de mantenimiento con un FAE convencional después de que el tratamiento con uno o más de los compuestos de la presente invención hubo invertido el trastorno epiléptico subyacente.

Un experto en la técnica puede determinar con qué rapidez realizar la disminución progresiva en base a los signos clínicos y síntomas, incluidos los EEG, convulsiones intercurrentes u otros biomarcadores adecuados del trastorno subyacente.

La presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento, prevención, supresión, detención y/o inhibición de la epileptogénesis, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, preferentemente a un sujeto que necesite tratamiento con un AEGD, una cantidad profiláctica y/o terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o de fórmula (II), como se describe en el presente documento.

En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización más de la presente invención, cada uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o cada uno de R^1 y R^2 es metilo.

5 En una realización de la presente invención, $-(CH_2)_a-$ se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2- y $-CH_2-CH_2-$. En otra realización de la presente invención, $-(CH_2)_a-$ es $-CH_2-$.

En una realización de la presente invención, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo, preferentemente R^4 es hidrógeno.

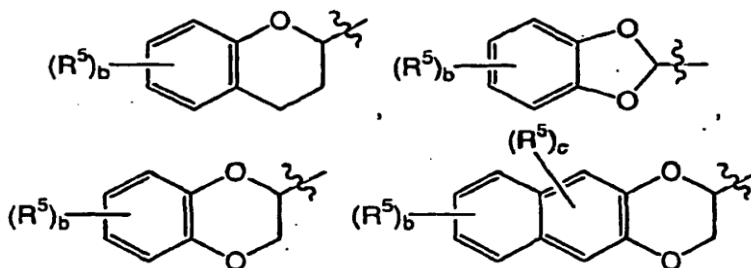
En otra realización de la presente invención a es 1.

10 En una realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 2. En otra realización de la presente invención, c es un número entero de 0 a 2. En otra realización de la presente invención, b es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención, c es un número entero de 0 a 1. En aún otra realización de la presente invención, la suma de b y c es un número entero de 0 a 2, preferentemente un número entero de 0 a 1. En otra realización mas de la presente invención, b es un número entero de 0 a 2 y c es 0.

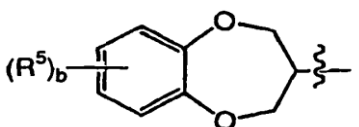
En una realización de la presente invención,



15 se selecciona entre el grupo que consiste en



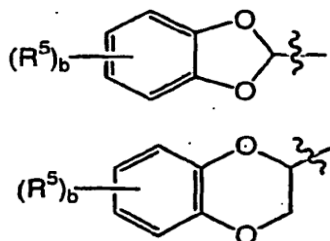
y



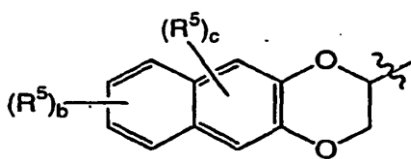
20 En otra realización de la presente invención,



se selecciona entre el grupo que consiste en



25 y



En una realización de la presente invención,



5 se selecciona entre el grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 3-(3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo).

En otra realización de la presente invención,



15 se selecciona entre el grupo que consiste en 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo). En otra realización de la presente invención,



se selecciona entre el grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo).

20 En una realización de la presente invención, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior. En otra realización de la presente invención, R⁵ se selecciona de cloro, flúor, bromo y metilo.

En una realización de la presente invención, el estereocentro del compuesto de fórmula (I) está en la configuración S. En otra realización de la presente invención, el estereocentro del compuesto de fórmula (I) está en la configuración R.

25 En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está presente como una mezcla enantioméricamente enriquecida, en la que el % de enriquecimiento enantiomérico (% de e.e.) es mayor de aproximadamente el 75%, preferentemente mayor de aproximadamente el 90%, más preferentemente mayor de aproximadamente el 95%, mucho más preferentemente mayor de aproximadamente el 98%.

30 Las realizaciones adicionales de la presente invención incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir R¹, R², R³, R⁴, X-Y y A) se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subgrupo de sustituyentes seleccionados de la lista completa según se define en el presente documento.

35 Los compuestos representativos de la presente invención, son como se enumeran en la Tabla 1 que se muestra a continuación. Los compuestos adicionales de la presente invención son como se enumeran en la Tabla 3. En las Tablas 1 y 2 que se muestran a continuación, la columna encabezada "estéreo" define la estereoconfiguración en el átomo de carbono del heterociclo unido en el enlace más importante. Cuando no se enumera designación, el compuesto se preparó como una mezcla de estereoconfiguraciones. Cuando se enumera una designación "R" o "S", la estereoconfiguración se basa en el material de partida enantioméricamente enriquecido.

Tabla 1: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

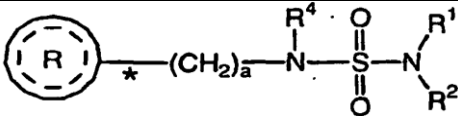
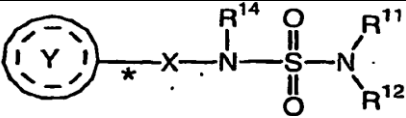

						
ID N°		Estéreo	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
1	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	NH	H	H
2	2-(benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H
3	3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo)		CH ₂	NH	H	H
4	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
5	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	R	CH ₂	NH	H	H
6	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	NH	metilo	metilo
7	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
9	2-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
10	2-(cromanilo)		CH ₂	NH	H	H
13	2-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
14	2-(7-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-clorobenzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H.	H
16	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H
18	2-(7-nitro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-metil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-dihidronafto[2,3-b][1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-metilbenzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H

Tabla 2: Compuestos adicionales de la presente invención

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

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**halógeno**" significa cloro, bromo, flúor y yodo.

- 5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**alquilo**" se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo. A menos que se indique otra cosa, "inferior" cuando se usa con alquilo se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono.

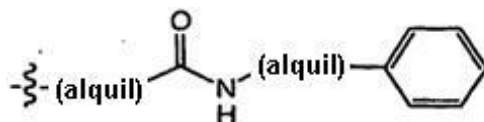
- 10 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**alcoxi**" designará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, t-butoxi y n-hexiloxi.

Como se usa en el presente documento, la notación "*" representará la presencia de un centro estereogénico.

- 15 Cuando un grupo particular está "**sustituido**" (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, más preferentemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre la lista de los sustituyentes.

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

- 20 En la nomenclatura estándar usada a lo largo de toda la divulgación, en primer lugar se describe la parte terminal de la cadena lateral designada seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "**fenil-alquilamino-carbonil-alquilo**" hace referencia a un grupo de fórmula



Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y los Ejemplos, son como se indican a continuación:

DCC	= Diciclohexilcarbodiimida
DCE	= Dicloroetano
DCM	= Diclorometano
DIPEA o DIEA	= Diisopropiletilamina
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= Dimetilsulfóxido

EDC	= Etilcarbodiimida
Et ₃ N o TEA	= Trietilamina
Et ₂ O	= éter dietílico
EA o EtOAc	= Acetato de etilo
EtOH	= Etanol
IPA	= 2-propanol
Hept	= heptano
HOBT	= 1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	= Cromatografía líquida de alta presión
LAH	= Hidruro de litio y aluminio
M o MeOH	= Metanol
RMN	= Resonancia magnética nuclear
Pd-C	= Paladio sobre catalizador de carbono
RP HPLC	= Cromatografía líquida de alta presión en fase inversa
TA o ta	= Temperatura ambiente
TEA	= Trietilamina
TFA	= Ácido trifluoroacético
THF	= Tetrahidrofurano
TLC	= Cromatografía de capa fina

5 Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un centro quiral, por consiguiente, pueden existir en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe apreciarse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención.

10 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico y ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, 15 las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales cálcicas o magnésicas; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente representativas incluyen las siguientes:

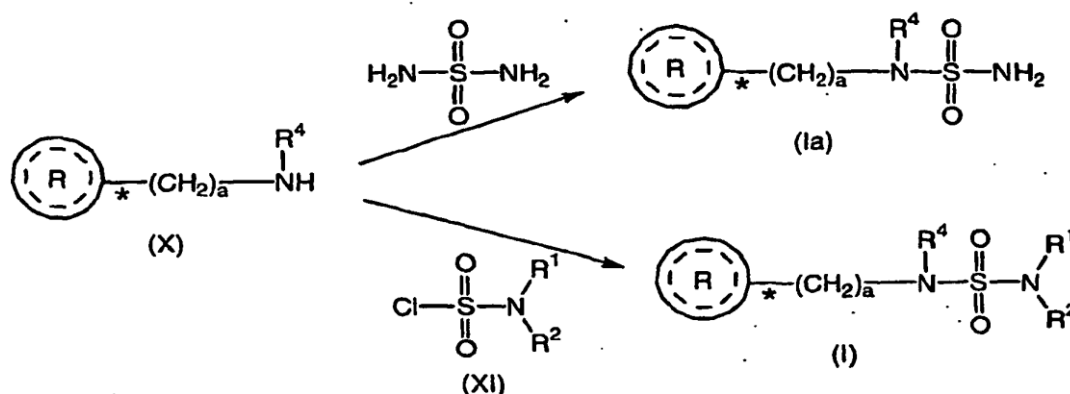
20 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, 25 tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiloduro y valerato.

Los ácidos y las bases representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido a-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 1.



Esquema 1

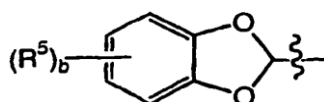
Por consiguiente, un compuesto de fórmula (X) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con sulfamida, un compuesto conocido, preferentemente en el que la sulfamida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes, en un disolvente orgánico, tal como THF, dioxano, y similares, preferentemente a temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

Como alternativa, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMF, DMSO y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

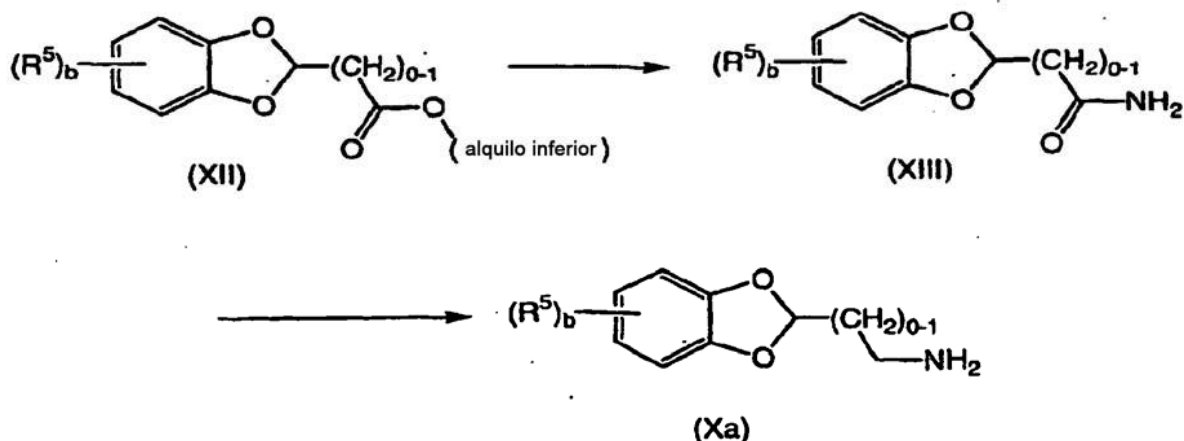
Pueden prepararse compuestos de fórmula (X) en la que



es



de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 2.



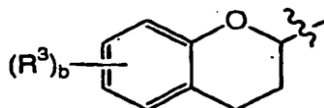
5 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante un procedimiento conocido (por ejemplo como se describe en el Esquema 3 anteriormente) se hace reaccionar con NH_4OH , un compuesto conocido, opcionalmente en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

10 El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como LAH y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, éter dietílico y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Xa).

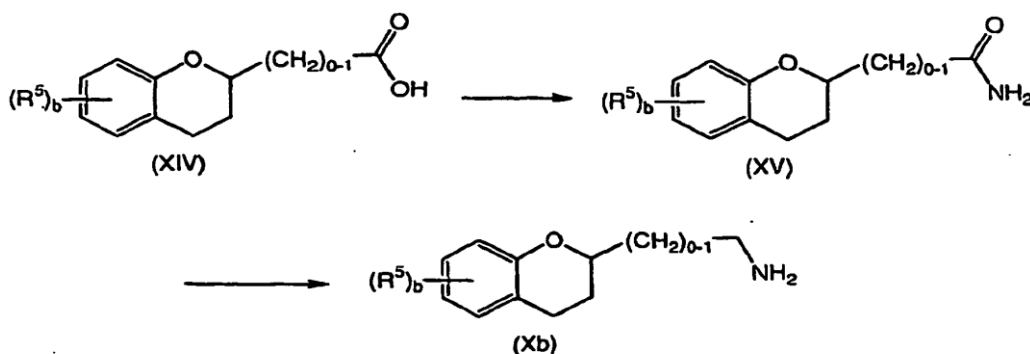
Pueden prepararse compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona entre



15 de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 3.

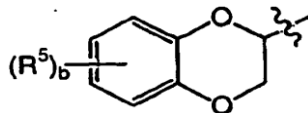


20 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con NH_4OH , en presencia de un agente de acoplamiento, tal como DCC y similares, opcionalmente en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XV). El compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como LAH y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, éter dietílico y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Xb).

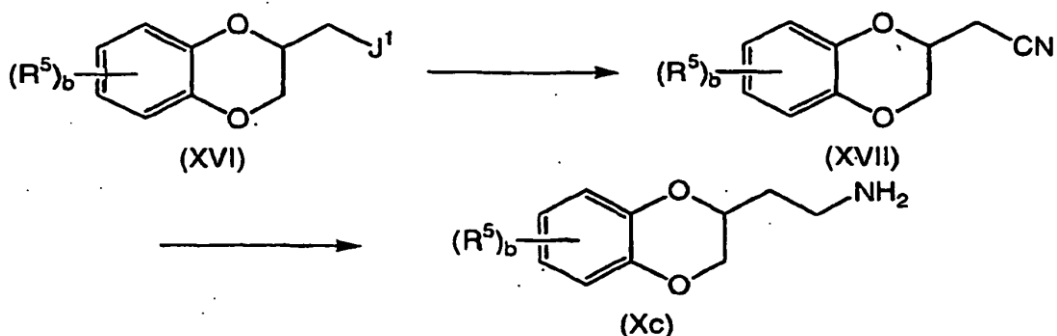
Pueden prepararse compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona entre



y en la que a es 2, de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 4.



5

Esquema 5

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI), en la que J^1 es un grupo saliente adecuado, tal como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, trifilo y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos (por ejemplo, activando el compuesto correspondiente en el que J^1 es OH), se hace reaccionar con un cianuro, tal como cianuro potásico, cianuro sódico y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMSO, DMF, THF y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVII).

10

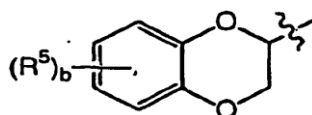
El compuesto de fórmula (XVII) se reduce de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar con un agente reductor adecuado, tal como LAH, borano y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Xc).

Pueden prepararse compuestos de fórmula (X) en la que

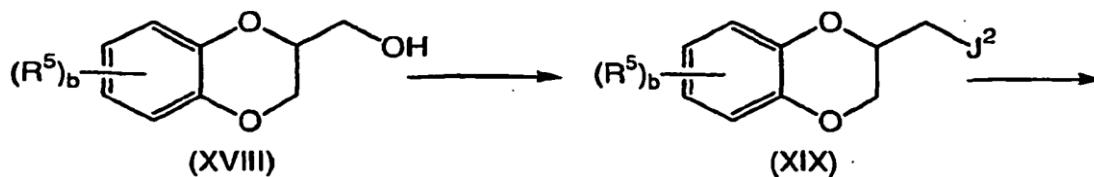


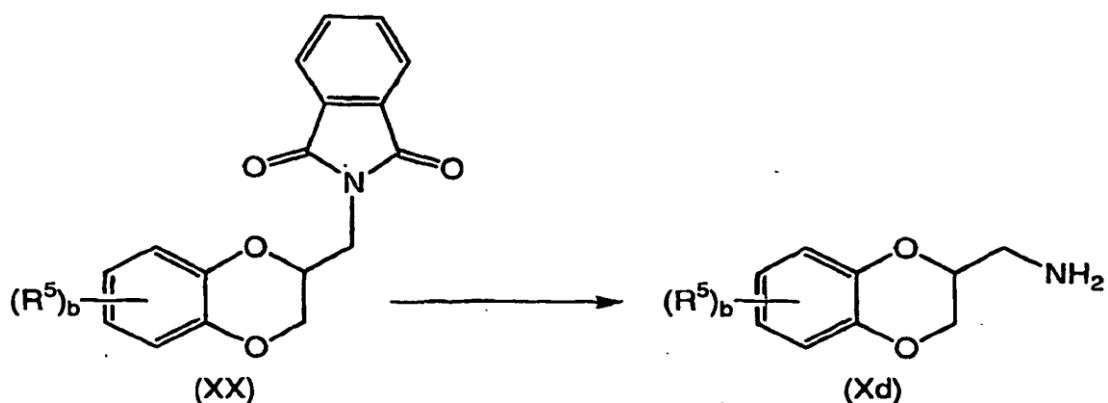
15

se selecciona entre



y en la que a es 1, de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 5.





Esquema 5

5 Por consiguiente, se activa un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos de acuerdo con un procedimiento conocido, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIX), en el que J^2 es un grupo saliente adecuado, tal como tosilato, Cl, Br, I, mesilato, triflato y similares.

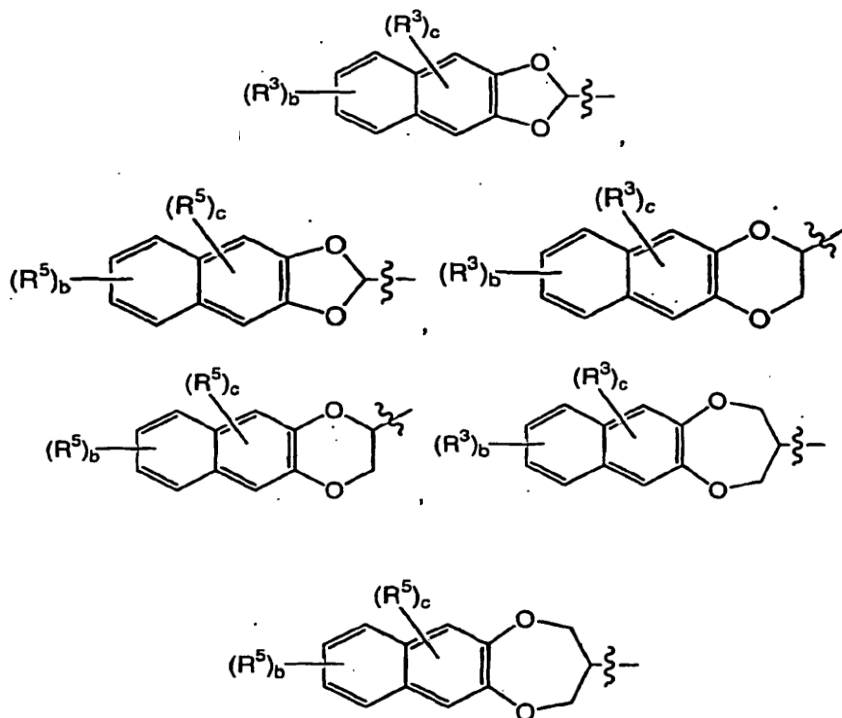
10 El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con una sal ftalimida, tal como ftalimida potásica, ftalimida sódica y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMF, DMSO, acetonitrilo y similares, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo desde 50 °C hasta aproximadamente 200 °C, más preferentemente, a aproximadamente la temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con N_2H_4 , un compuesto conocido, en un disolvente orgánico, tal como etanol, metanol y similares, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, a aproximadamente la temperatura de reflujo y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Xd).

15 Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona entre



20 o

se pueden preparar de forma similar de acuerdo con procedimientos conocidos o por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos representados en los Esquemas 2 a 5 anteriores, seleccionando y sustituyendo los compuestos naftilo-condensados por los materiales de partida benzocondensados.

5 Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que cuando se desea un enantiómero individual (o una mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está enriquecido) de un compuesto de fórmula (X), los procedimientos anteriores según se describen en los Esquemas 1 a 5 se pueden aplicar sustituyendo el enantiómero individual correspondiente (o la mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está enriquecido) por el material de partida apropiado.

10 Un experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención se puede realizar en una diversidad de disolventes o de sistemas disolventes, dicha etapa de reacción también se puede realizar en una mezcla de los disolventes adecuados o de sistemas de disolventes adecuados.

15 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros por técnicas estándar, tales como la formación de pares de diastereómeros por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden también resolverse mediante la formación de ésteres diastereoméricos o amidas diastereoméricas seguida de separación cromatográfica y la retirada del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral.

20 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una fase posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

25 La presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de la epileptogénesis, independientemente de la causa subyacente y de la fase de desarrollo, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) como se describe en el presente documento. Por lo tanto, los procedimientos de esta invención proporcionan la capacidad de suprimir ataques, convulsiones o los síntomas de un trastorno análogo relacionado con convulsiones al mismo tiempo que previene el proceso de epileptogénesis para prevenir la progresión o empeoramiento de la enfermedad subyacente o el reclutamiento mediante el proceso de epileptogénesis de tejido nervioso susceptible a convulsiones. Con el fin de conseguir este objetivo, los compuestos o composiciones de la presente invención se deben usar en la correcta cantidad o dosis terapéuticamente eficaz, como se describe más adelante.

30 Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones y regímenes óptimos que se van a administrar y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y al avance de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente concreto que se está tratando, incluidos la edad del paciente, el peso, la dieta y la hora de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar dosis.

35 En una realización de la presente invención, el régimen de tratamiento con un compuesto de fórmula (I) y/o de fórmula (II) puede comenzar en un sujeto o paciente que ha sufrido suficientes ataques como para justificar un diagnóstico de epilepsia. En esta realización, los compuestos de la invención se pueden usar simultáneamente como FAE para suprimir las convulsiones en un paciente con un trastorno convulsivo reconocido o epilepsia. No obstante, en este contexto, de acuerdo con los procedimientos de la invención, estos compuestos se usan a los intervalos de dosificación adecuados con el fin de, además, proporcionar un efecto antiepileptogénico (efecto AEGD) y prevenir la extensión o expansión del tejido nervioso sujeto a actividad convulsiva y el consiguiente empeoramiento de la enfermedad.

40 En otra realización, el régimen de tratamiento con los compuestos de la presente invención puede comenzar, por ejemplo, después de que un sujeto sufra una lesión cerebral dañina u otra agresión inicial pero antes de que se diagnostique al sujeto epilepsia, por ejemplo antes de que el sujeto sufra una primera o una segunda crisis. En una realización, el sujeto que se está tratando con un compuesto que tiene potencial epileptogénico, por ejemplo un fármaco psicotrópico, o un sujeto que tiene una enfermedad asociada con un riesgo de desarrollar epilepsia, por ejemplo autismo, puede comenzar un régimen de tratamiento con un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) como se describe en el presente documento.

45 En otra realización, el régimen de tratamiento con los compuestos de la presente invención puede comenzar antes de que se haya producido cualquier daño o lesión en el sistema nervioso, pero en el momento en el que dicho daño

o lesión puede esperarse o es probable que se produzca. Por ejemplo, dicho régimen de tratamiento puede comenzar antes de que un sujeto sea sometido a un procedimiento neuroquirúrgico o sea probable que sufra otras formas de traumatismo cerebral o craneal, por ejemplo combate, deportes violentos o carreras, ictus recurrentes, AIT, etc. En otra realización, los compuestos, como se describe en el presente documento, se pueden administrar a diario durante un periodo fijado de tiempo (semana, mes, año) tras la aparición de la lesión cerebral dañina o de la agresión inicial. Un médico encargado del tratamiento sabrá cómo determinar que el compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), como se describe en el presente documento, ha alcanzado un nivel terapéuticamente eficaz, por ejemplo, exploración clínica de un paciente, o midiendo los niveles farmacológicos en la sangre o el líquido cefalorraquídeo. Un experto en la técnica podrá determinar la dosis máxima tolerable por medio de una exploración física para determinar la presencia y la gravedad de los efectos secundarios, tales como habla pastosa, letargo o alteración de la coordinación.

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y/o de fórmula (II) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento como el ingrediente activo de la invención se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas pueden también revestirse con sustancias tales como azúcares, o pueden tener un revestimiento entérico para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo consistirá normalmente en agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse también utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo están mezclados íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales, cuyo vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral, tal como intramuscular. Para preparar las composiciones en forma de dosificación oral se pueden emplear cualquier medio farmacéutico habitual. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina, y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en la que se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden se pueden revestir con azúcares o con recubrimiento entéricos mediante técnicas convencionales. Para las formas de administración parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar en la solubilidad o para su conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, desde aproximadamente 0,1-1.000 mg y pueden administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,01-200,0 mg/kg/día, preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg/día, más preferentemente desde aproximadamente 0,5-50 mg/kg/día, más preferentemente desde aproximadamente 1,0-25,0 mg/kg/día o de cualquier intervalo en ellos. Sin embargo, las dosificaciones se pueden variar dependiendo de las necesidades de los pacientes, la gravedad de la afección que se esté tratando, y el compuesto que se esté empleando. Se puede emplear el uso de administración diaria o de dosificación posperiódica.

Preferentemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizadores en aerosoles de dosis medida o líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para su administración semanal o mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de comprimidos adicionales, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de

preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa de forma uniforme por toda la composición de tal forma que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Después, esta composición de preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo que se ha descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición se pueden revestir, o, por el contrario, formar compuestos, para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una fase entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite al componente interno pasar intacto dentro del duodeno o retrasarse en su liberación. Se puede usar una diversidad de material para tales capas o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones orales u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como goma de tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El procedimiento de tratar la depresión descrito en la presente invención se puede realizar también usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos que se han definido en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1.000 mg, preferentemente aproximadamente 50 a 500 mg, del compuesto y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos inertes y necesarios, incluyendo, pero sin limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, de liberación controlada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formulaciones líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar de forma intranasal por medio de uso tópico de los vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en esa técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, más continua que intermitente por todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para su administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, goma de tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico y cloruro sódico y similares. Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas o naturales, por ejemplo goma de tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica cada vez que se necesita tratamiento de depresión.

La dosificación diaria de los productos puede variarse por encima de un amplio intervalo desde 0,01 hasta 200 mg/kg por ser humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse, preferentemente, en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal al día, más

preferentemente, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferentemente, de aproximadamente 1,0 ha aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día.

5 Un experto en la técnica reconocerá que una dosificación terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención puede incluir dosis repetidas en un régimen de tratamiento prolongado que dará resultados clínicamente significativos para prevenir, invertir, detener o inhibir la epileptogénesis.

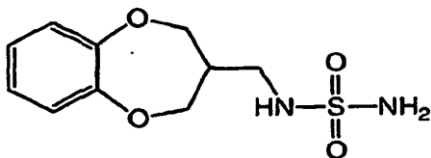
10 Un experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como los ensayos *in vitro* usando modelos celulares y/o animales conocidos y generalmente aceptados, adecuados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o evitar un trastorno determinado. Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los ensayos clínicos en humanos que incluyen ensayos probados por primera vez en humanos, ensayos de oscilación de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o en aquellos que sufren un trastorno determinado, pueden completarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

15 La determinación de las dosificaciones eficaces normalmente se realizará en base a estudios con modelos animales seguidos de ensayos clínicos con seres humanos, y está guiada por protocolos de determinación y administración dosificaciones eficaces que reducen significativamente la aparición o gravedad de los síntomas o afecciones de exposición objetivo en el sujeto. Modelos adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, modelos murinos, con ratas, porcinos, felinos, primates no humanos y otros sujetos de modelos de animales aceptados conocidos en la técnica. Como alternativa, las dosificaciones eficaces se pueden determinar usando modelos *in vitro* (por ejemplo, ensayos inmunológicos e histopatológicos). Usando dichos modelos, sólo se requieren normalmente los cálculos y ajustes habituales para determinar una concentración y dosis adecuadas para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente o agentes biológicamente activos (por ejemplo, cantidades que son eficaces por vía intranasal, eficaces por vía transdérmica, eficaces por vía intravenosa o eficaces por vía intramuscular, para provocar una respuesta deseada).

Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención.

25 **Ejemplo 1**

3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)sulfamida (Compuesto nº 3)



30 Se combinaron catecol (5,09 g, 46,2 mmol) y carbonato potásico en acetonitrilo y se calentaron hasta reflujo durante una hora. Se añadió 2-clorometil-3-cloro-1-propeno (5,78 g, 46,2 mmol) y la reacción se continuó a reflujo durante 24 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía (éter etílico al 2% en hexano) proporcionó 3-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN): 163,2 (M+H⁺)

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 6,94 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 4H).

40 Se disolvió 3-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5,00 g, 30,8 mmol) en THF seco (100 ml). Se añadió borano-THF (1,0 M en THF, 10,3 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 5 horas. Se añadió ácido aminosulfónico (6,97 g, 61,6 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió hidróxido sódico acuoso (3,0 M, 100 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (metanol del 2% al 8% en diclorometano), dando ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina en forma de un aceite incoloro.

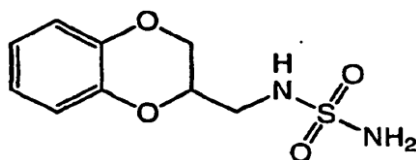
EM (IEN): 180,1 (M+H⁺)

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO), δ: 6,92 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,33 (ancho, 2H), 3,16 (d, J = 4 Hz, 1 H), 2,72 (d, J = 4 Hz, 1 H), 2,30 (m, 1H).

Se combinaron ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina (2,90 g, 16,2 mmol) y sulfamida (3,11 g, 32,4 mmol) en dioxano seco (60 ml) y se calentaron a reflujo durante una noche. Se añadió cloroformo y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (acetona del 2% al 8% en diclorometano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

258,8 (M+H⁺)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO), δ: 6,92 (m, 4H), 6,71 (ancho, 1H), 6,59 (ancho, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H).

Ejemplo 25 **N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil-sulfamida (Compuesto nº 1)**

10 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (4,4 g, 26 mmol) y sulfamida (5,1 g, 53 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y una pequeña cantidad de sólido se filtró y se desechó. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna (DCM:Metanol-10:1), produciendo un sólido de color blanco. El sólido se recristalizó en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

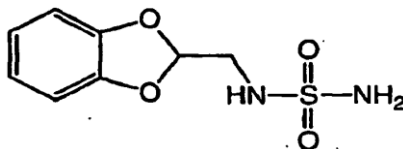
P.f.: 97,5 °C-98,5 °C

Análisis elemental:

15 Anál. Calc.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

Anál. Observado: C, 44,28; H, 4,66; N, 11,21; S, 13,15

RMN ¹H (DMSO d6) δ 6,85 (m, 4H), 6,68 (ds a, 3H, NH), 4,28 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,20 (m, 1 H), 3,10 (m, 1H).

Ejemplo 320 **(Benzo[1,3]dioxol-2-ilmetil)sulfamida (Compuesto nº 2)**

25 Se combinaron catecol (10,26 g, 93,2 mmol), metóxido sódico (al 25% en peso en metanol, 40,3 g, 186 mmol) y dicloroacetato de metilo (13,3 g, 93,2 mmol) en metanol seco (100 ml). La solución se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y después se redujo en volumen al vacío hasta aproximadamente 50 ml. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se concentró hasta dar un sólido de color marrón y se sometió a cromatografía (acetato de etilo al 2% en hexano), produciendo éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico en forma de un sólido incoloro.

EM (IEN): 195,10 (M+H⁺)30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 6,89 (ancho, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7 Hz, 3H).

Al éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (7,21 g, 40,0 mmol) se le añadió hidróxido de amonio (al 29% en agua, 10 ml) y suficiente acetonitrilo para hacer homogénea la mezcla (~5 ml). La solución se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y después se añadió agua destilada. La amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico precipitó en forma de un sólido de color blanco, se recogió por filtración y se usó sin purificación adicional.

35

EM (IEN): 160,00 (M+H⁺)RMN ¹H (300 MHz, DMSO), δ: 7,99 (s, ancho, 1H), 7,72 (s, ancho, 1 H), 6,94 (m, 2H) 6,86 (m, 2H), 6,30 (s, 1 H).

40 Se disolvió la amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (5,44 g, 32,9 mmol) en THF (THF, 100 ml). A la solución se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (LAH, 1 M en THF, 39,5 ml; 39,5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua destilada para destruir el

exceso de LAH. Se añadió hidróxido sodico acuoso (3,0 M, 100 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó, produciendo C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN): 152:1 (M+H⁺)

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 6,87 (m, 4H), 6,09 (t, J = 4 Hz, 1 H), 3,13 (d, J = 4 Hz, 2H)

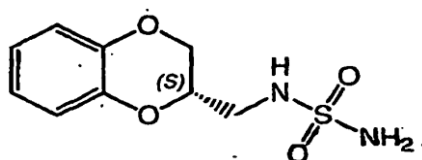
Se combinaron C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmol) y sulfamida (3,74 g, 38,9 mmol) en dioxano seco (50 ml) y la solución se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía (acetona del 2% al 10% en diclorometano), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 EM (IEN): 230,0 (M+H⁺)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 6,87 (m, 4H), 6,25 (t, J = 4 Hz, 1H), 4,79 (ancho, 1 H), 4,62 (ancho, 1 H), 3,64 (d, J = 4 Hz, 2H).

Ejemplo 4

(2S)-(-)-N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto nº 4)



15 Se agitaron catecol (13,2 g, 0,12 mol) y carbonato de potasio (16,6 g, 0,12 mol) en DMF (250 ml), se añadió tosilato de (2R)-glicidilo (22,8 g, 0,10 mol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hielo-agua (1 l) y se extrajo con éter dietílico (4 veces). La solución orgánica combinada se lavó 3 veces con carbonato de potasio al 10%, una vez con agua, una vez con salmuera y se evaporó al vacío, produciendo un sólido de color blanco que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:Metanol-50:1), produciendo ((2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol en forma de un sólido.

20 El sólido (13,3 g, 68 mmol) se disolvió en piridina (85 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (13,0 g, 68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se diluyó con éter dietílico (1 l) y HCl 1 N (1,2 l). La fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con HCl 1 N (500 ml), 4 veces con agua (150 ml), una vez con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío, produciendo un sólido de color blanco que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hept:AE-2:1), produciendo (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico en forma de un sólido de color blanco.

25 El sólido de color blanco se combinó con ftalimida potásica (14,4 g, 78 mmol) en DMF (250 ml), se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua con agitación vigorosa (1,5 l) y se agitó durante 30 minutos. El sólido de color blanco se filtró, el sólido se lavó varias veces con agua, NaOH al 2%, y agua de nuevo y se dejó secar al aire, produciendo una (2S)-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido en polvo de color blanco.

30 El sólido de color blanco en polvo se combinó con hidrazina (2,75 g, 86 mmol) en EtOH (225 ml), se calentó a reflujo durante 2 horas durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió HCl 1 N a pH 1,0 y se agitó durante 15 minutos. El sólido de color blanco se filtró y se lavó con EtOH recién preparado (desecho sólido), y el filtrado se evaporó al vacío, dando un sólido, que se repartió entre éter dietílico y NaOH acuoso diluido. La solución de éter dietílico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío, produciendo un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH-10:1), produciendo un aceite. Una parte del aceite (4,82 g, 29 mmol) en 2-propanol (250 ml) se trató con HCl 1 N (30 ml) y se calentó en baño de vapor hasta que se hizo homogéneo y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió en hielo durante 2 horas. Un sólido escamoso blanco (la sal HCl correspondiente de (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina) se retiró por filtración y después se recrystalizó de nuevo en 2-propanol, dando un sólido de color blanco.

[α]_D = -69,6 (c = 1,06, EtOH)

45 El sólido de color blanco se repartió entre DCM y NaOH diluido, y el DCM se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío, proporcionando (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina en forma de un aceite.

[α]_D = -57,8 (c = 1,40, CHCl₃)

El aceite (2,1 g, 12,7 mmol) y la sulfamida (2,44 g, 25,4 mmol) se calentaron a reflujo en dioxano (75 ml) durante 2 h y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10:1 de DCM:MeOH), produciendo un sólido de color blanco, que se recristalizó en DCM, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

5 P.f.: 102-103 °C.

$[\alpha]_D = -45,1^\circ$ (c = 1,05, M);

RMN ^1H (DMSO d_6) δ 6,86 (m, 4H), 6,81 (ds a, 3H, NH), 4,3 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1 H), 3,20 (dd, J = 5,5, 13,7 Hz, 1 H), 3,10 (dd, J = 6,9, 13,7 Hz, 1 H)

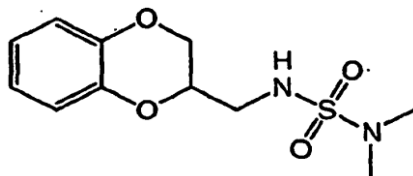
Análisis elemental:

10 Anál. Calc.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

Anál. Observado: C, 44,20; H, 4,69; N, 11,40; S, 13,22.

Ejemplo 5

N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N',N'-dimetilsulfamida (Compuesto nº 6)



15 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (8,25 g, 5,0 mmol) y trietilamina (1,52 g, 15 mmol) en DMF (10 ml) y se enfriaron en un baño de hielo según se añadió cloruro de dimetilsulfamoilo (1,44 g, 10 mmol). Después, la mezcla de reacción se enfrió durante 3 horas con enfriamiento continuo. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío, produciendo un aceite. El aceite se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo:Heptano-1:1), produciendo un sólido de color blanco, que se recristalizó (acetato de etilo/Hexano), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido flocular de color blanco.

20 P.f.: 76 °C-78 °C

EM 273 (MH+)

Análisis elemental:

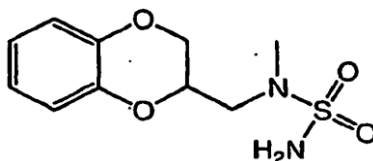
25 Anál. Calc.: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78

Anál. Observado: C, 48,63; H, 5,62; N, 10,20; S, 11,90

RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,87 (m, 4H), 4,59 (dm a, 1 H, NH), 4,35 (m, 1 H), 4,27 (dd, J = 2,3, 11,4 Hz, 1 H), 4,04 (dd, J = 7,0, 11,4, 1 H), 3,36 (m, 2H), 2,82 (s, 6H).

Ejemplo 6

30 N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N-metilsulfamida (Compuesto nº 7)



Se disolvió 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (825 mg, 5 mmol) en formiato de etilo (15 ml), se calentó a reflujo durante 30 minutos y se evaporó al vacío, produciendo N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-formamida en forma de un aceite.

5 El aceite en éter dietílico (25 ml) se trató con LAH 1 M en THF (9,0 ml, 9,0 mmol) a 0 °C y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió con agua (0,50 ml) seguido de NaOH 3 N (0,50 ml) y agua (0,50 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó al vacío, produciendo un residuo que se repartió entre HCl 1 N y éter dietílico. La fase acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío, produciendo (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina en forma de un aceite.

EM 180 (MH+)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,85 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 7,9, 11,6 Hz, 1 H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (s, 3H)

10 El aceite (380 mg, 2,1 mmol) y la sulfamida (820 mg, 8,5 mmol) se combinaron en dioxano (15 ml), se calentaron a reflujo durante 1,5 horas y se evaporaron al vacío, produciendo un residuo en bruto. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (1:1 de acetato de etilo:Heptano) y el sólido resultante se recrystalizó en acetato de etilo/hexano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f.: 97-978 °C

EM 257 (M-1)

15 Análisis elemental:

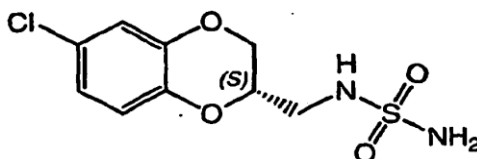
Anál. Calc.: C,46,50;H,5,46;N,10,85;S,12,41

Anál. Observado: C,46,48;H,5,65;N,10,90;S,12,07

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,86 (m, 4H), 4,52 (as, 2H), 4,46 (m, 1 H), 4,29 (dd, J = 2,3, 11,5 Hz, 1 H), 4,05 (dd, J = 6,5, 11,5 Hz, 1 H), 3,51 (dd, J = 6,7, 14,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 5,9, 14,9 Hz, 1 H), 2,99 (s, 3H).

20 Ejemplo 7

(2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto nº 8)



25 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4 anterior, se hizo reaccionar 4-clorocatecol, produciendo una mezcla de (2S)-C-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina y (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (aproximadamente una proporción de 3:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro por HPLC RP).

30 La mezcla se disolvió en 2-propanol (100 ml) y se añadió HCl 1 N en éter dietílico hasta que se logró un pH = 1,0. La sal clorhidrato que precipitó se filtró (2,65 g) y se recrystalizó en metanol/IPA, produciendo cristales de color blanco. Los cristales de color blanco se reparten entre DCM y NaOH diluido. El DCM se secó y se evaporó al vacío, produciendo (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina purificada en forma de un aceite.

$[\alpha]_D = -67,8$ (c = 1,51, CHCl₃)

35 El aceite (7,75 mmol) y la sulfamida (1,50 g, 15,5 mmol) se combinaron en dioxano (50 ml) y se calentaron a reflujo durante 2,0 h, se enfriaron a temperatura ambiente y se evaporaron al vacío, produciendo un sólido. El producto se purificó por medio de columna ultrarrápida usando 20:1 de DCM/metanol, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM 277 (M-1)

$[\alpha]_D = -59,9^\circ$ (c = 1,11, M)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,40 (m, 1 H), 4,29 (dd, J = 2,4, 11,5 Hz, 1 H), 4,05 (dd, J = 7,1, 11,5 Hz, 1 H), 3,45 (m, 2H).

40 Análisis Elemental:

Anál. Calc.: C, 38,78; H, 3,98; N, 10,05

Anál. Observado: C, 38,80; H, 3,67; N, 9,99;

Los filtrados de la sal clorhidrato cristalizada de (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina que se han preparado anteriormente se recuperaron (aprox. 1:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro) y se evaporaron al vacío, produciendo un sólido, que se repartió entre DCM (200 ml) y NaOH diluido (0,5 M, 50 ml). La solución de DCM se lavó una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío, produciendo un aceite, que se purificó por medio de HPLC en fase reversa (ACN al 10-50% con TFA al 0,16% en agua con TFA al 0,20%), produciendo (2S)-C-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina en forma de un residuo.

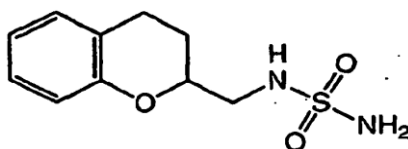
El residuo se combinó con sulfamida (0,90 g, 9,4 mmol) en dioxano (25 ml), se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío, produciendo un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/metanol-10:1, produciendo (2S)-(-)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida en forma de un sólido de color blanco.

EM 277 (M-1)

RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD) δ 6,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,37 (m, 1 H), 4,30 (dd, J = 2,3, 11,6 Hz, 1 H), 4,04 (dd, J = 7,0, 11,6 Hz, 1 H), 3,38 (m, 2H).

Ejemplo 8

15 Croman-2-ilmetilsulfamida (Compuesto N° 10)



Se combinaron ácido croman-2-carboxílico (4,5 g, 25 mmol) y HOBT (3,86 g, 25 mmol) en DCM (40 ml) y DMF (10 ml). Se añadió dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC, 4,84 g, 25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (2,26 ml, 33,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente pH = 3,0 con HCl 1 N. La DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase de DCM combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío, produciendo un aceite, que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo), produciendo un aceite.

El aceite (5,35 g, 30 mmol) en THF (90 ml) se agitó según se añadió LAH 1 M en THF (36 ml, 36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se desactivó con agua, se agitó durante 2 horas, la solución se decantó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío, produciendo C-croman-2-ilmetilamina en forma de una amina oleosa.

La amina oleosa (1,63 g, 10 mmol) y la sulfamida (1,92 g, 20 mmol) se combinaron en dioxano (50 ml) y se llevaron a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se evaporó al vacío, produciendo un aceite, que se purificó por medio de cromatografía en columna (10:1 de DCM:Metanol), produciendo un sólido de color blanco. El sólido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano, produciendo croman-2-ilmetilsulfamida en forma de un sólido de color blanco.

P.f.: 100-101 °C

EM 241 (M-1)

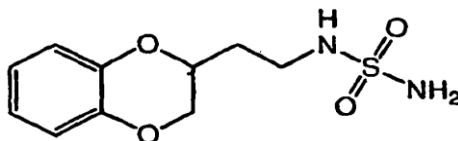
Análisis Elemental:

35 Anál. Calc.: C, 49,57; H, 5,82; N, 11,56; S, 13,23

Anál. Observado: C, 49,57; H, 5,80; N, 11,75; S, 13,33.

Ejemplo 9

2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-etilsulfamida (Compuesto n° 16)



40 Se añadió cianuro potásico (2,05 g, 31,5 mmol) a 2-bromometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) (6,87 g, 30 mmol) en DMSO (90 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo dos veces con éter dietílico. El éter dietílico se lavó con agua, después se lavó dos veces con

salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío, produciendo 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,89 (m, 4H), 4,50 (m, 1 H), 4,31 (dd, J = 2,3, 11,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 6,2, 11,6 Hz, 1 H), 2,78 (d, J = 6,1, Hz, 2H)

- 5 La 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) se disolvió en THF (50 ml) y se añadió BH_3 1 M en THF (80 ml, 80 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Con refrigeración en baño de hielo, se añadió HCl 2 N hasta que se alcanzó un pH = 1,0. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se evaporó al vacío, produciendo un aceite. El aceite se repartió entre NaOH 3 N y éter dietílico, y la solución de éter dietílico se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío, produciendo 2-(2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto.

EM (M+H) $^+$ 180,

- 15 La 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto en dioxano (100 ml) se combinó con sulfamida (3,0 g, 31 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se evaporó al vacío, produciendo un sólido de color naranja, que se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH-10:1), produciendo un sólido de color blanco. El sólido se recrystalizó en DCM, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido.

EM (M-1) 257

P.f.: 101-103 °C (corr.)

RMN ^1H (CDCl_3): δ 6,86 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 7,4, 11,3 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 6,4, 12,9 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 6,5, 12,9, 2H).

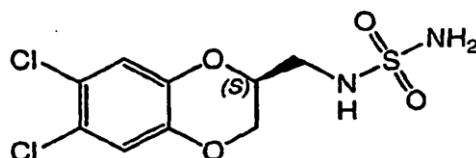
- 20 Análisis Elemental:

Medido: C, 46,48; H, 5,60; N, 10,81; S, 12,41

Calculado: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Ejemplo 10

(2S)-(-)-N-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto N° 29)



- 25 Se agitaron 4,5-diclorocatecol (8,6 g, 48 mmol) y carbonato potásico (6,64 g, 48 mmol) en DMF (200 ml). Se agitaron tosilato de (2R)-glicidilo (9,12 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con hielo-agua (600 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 veces). La solución orgánica combinada se lavó 3 veces con carbonato de potasio al 10%, dos veces con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío, produciendo un aceite viscoso de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol.

- 30 El aceite de (2S)-2-(6,7 dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol (6,4 g, 27 mmol) se disolvió en piridina (50 ml) enfriada a 0 °C. Después, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (5,2 g, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y HCl 1 N (750 ml), y la fase orgánica se separó, se lavó 2 veces con HCl 1 N (250 ml), una vez con agua (150 ml), dos veces con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío, produciendo un sólido de color amarillo claro de (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,2 (m, 3H); 4,03 (dd, J = 6,3, 11,7 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

- 40 Se combinó (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (8,0 g, 20,5 mmol) con ftalimida potásica (6,1 g, 33 mmol) en DMF (75 ml), se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua con agitación vigorosa (0,5 l) y después se agitó durante 30 min. El sólido de color blanco se filtró, y el sólido se lavó varias veces con agua, NaOH al 2% y agua de nuevo y después se dejó secar al aire, produciendo (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (6,0 g, al 80%) en forma de un sólido en polvo de color blanco.

5 El sólido en polvo de color blanco se combinó con hidrazina (1,06 g, 33 mmol) en EtOH (80 ml), se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N ajustando el pH de la mezcla de reacción a pH 1,0, y después la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. El sólido de color blanco se filtró y se lavó con EtOH recién preparado (desecho sólido), y el filtrado se evaporó al vacío, dando un sólido, que se repartió entre éter etílico y NaOH acuoso diluido. La solución de éter dietílico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío, produciendo un aceite viscoso de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,98 (s, 1 H), 6,96 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 2,0, 11,2 Hz, 1H), 4,15 (m, 1 H), 4,0 (m, 1H), 2,97 (d, J = 5,5 Hz, 2H)

10 Una parte del aceite (3,8 g, 16 mmol) y la sulfamida (3,1 g, 32,4 mmol) se calentó a reflujo en dioxano (100 ml) durante 2 h y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20:1 de DCM:MeOH), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se recrystalizó en acetato de etilo/hexano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

EM [M-H]⁻ 311,0

P.f.: 119-121 °C

15 [α]_D = -53,4° (c = 1,17, M)

RMN ¹H (DMSO d₆): δ 7,22 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,91 (ds a, 1H), 6,68 (ds a, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 6,5, 11,5 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H)

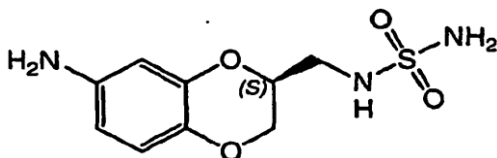
Análisis Elemental:

Medido: C, 34,52; H, 3,22; N, 8,95; Cl, 22,64; S, 10,24

20 Calculado: C, 34,64; H, 2,68; N, 8,87; Cl, 22,94; S, 10,35.

Ejemplo 11

(2S)-(-)-N-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto nº 36)



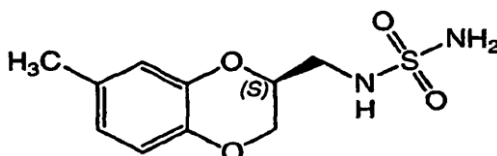
25 Se preparó (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (1,2 g, 4,15 mmol), a partir de 4-nitrocatecol de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4. Después, la (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida se combinó con Pd/C al 10% en metanol (120 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (268,90 kPa (39 psi)) a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con M al 10% en DCM, y el filtrado se evaporó al vacío, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en HCl 0,2 N (25 ml), se congeló y se liofilizó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido escamoso blanco, como la sal clorhidrato correspondiente.

EM (M+H)⁺ 260

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,2 (ad s, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,85 (s, 1 H), 6,74 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 1 H), 4,22 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 6,7, 11,4 Hz, 1 H), 3,04 (m, 2H).

Ejemplo 12

(2S)-(-)-N-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto nº 19)



40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4 anterior, partiendo de 4-metilcatecol, produciendo un sólido de color blanco, que se recrystalizó en acetato de etilo/hexano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM [M-H] 257

RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,57 (ds a, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Análisis Elemental

5 Calculado: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Encontrada: C, 46,65; H, 5,60; N, 10,84; S, 12,61.

Ejemplo 13

Ensayo de Estimulación eléctrica de la amígdala *in vivo*

10 El desarrollo de la ignición de la amígdala es un modelo establecido de epileptogénesis. (Amano K, Hamada K; Yagi K, Seino M. Antiepileptic effects of topiramate on amygdaloid kindling in rats. *Epilepsy Res.* julio de 1998; 31(2): 123-8; Barton ME, White HS. The effect of CGX-1007 and CI-1041, novel NMDA receptor antagonists, on kindling acquisition and expression. *Epilepsy Res.* marzo de 2004; 59(1): 1-12; Loscher W, Honack D, Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* febrero de 1998; 284(2): 474-9; McNamara JO. Analyses of the molecular basis of kindling development. *Psychiatry Clin Neurosci.* Junio de 1995; 49(3): S175-8, Review. ; Morimoto K, Katayama K, Inoue K, Sato K. Effects of competitive and noncompetitive NMDA receptor antagonists on kindling and LTP. *Pharmacol Biochem Behav.* Diciembre de 1991; 40(4): 893-9; Racine, R.J. 1972, Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 32, 281-294). El modelo de rata estimulada de epilepsia parcial es un modelo aceptado de la epileptogénesis (Analyses of the molecular basis of kindling development. *Psychiatry Clin Neurosci.* Junio de 1995; 49(3): S175-8, Review.).

25 Brevemente, el procedimiento de ensayo fue como se indica a continuación: Se obtuvieron ratas Sprague-Dawley macho adultas de 250-300 g de Charles River, Wilmington, MA. Todos los animales se alojaron en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas y se les permitió acceso libre tanto a comida (Prolab RMH 3000) como a agua salvo cuando se retiraron de la jaula de alojamiento para procedimientos experimentales. Los animales se cuidaron de una manera consistente con las recomendaciones en la National Research Council Publication, "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" en una instalación de temperatura controlada, libre de pesticidas. Se realizaron rutinariamente estimulaciones eléctricas repetidas entre 9 AM-2 PM para evitar cualquier variación circadiana.

30 El Compuesto nº 8 se trituró en un volumen pequeño de metilcelulosa al 0,5%, se sonicó durante 10 minutos, y se llevó a un volumen final con metilcelulosa al 0,5%. El Compuesto nº 8 se administró sistémicamente (i.p.) en un volumen de 0,04 ml/10 g de peso corporal y se realizaron todas las pruebas en el tiempo predeterminado del efecto máximo de 0,5 horas después de administración i.p.

35 La capacidad del Compuesto nº 8 para bloquear la expresión de ataques activados por la amígdala se determinó del siguiente modo. Las ratas se anestesiaron con un cóctel de ketamina (120 mg/kg, i.p.) y xilazina (12 mg/kg, i.p.). En condiciones asépticas, se implantó estereotácticamente un electrodo bipolar (Plastic One, Roanoke, VA) dentro de la amígdala vasolateral derecha (AP -2,2, ML -4,7, DV -8,7; Paxinos y Watson). Las medidas anteroposteriores y laterales fueron a partir de la bregma, mientras que la medida dorsoventral fue a partir de la superficie del cráneo. Se implantaron tornillos craneales estériles (3-4) para el electrodo de referencia indiferente. Los electrodos se fijaron usando cemento dental y acrílico. Después, la herida se suturó usando grapas de sutura de Michel 18/8 estériles (Roboz, Gaithersburg, MD). Se aplicó una pomada antibiótica de neomicina a la herida y se administró una dosis individual de penicilina (60.000 IU, *im*, AgriLabs) a cada rata antes de devolverlas a jaulas limpias durante una semana de recuperación postoperatoria.

45 Después, la estimulación eléctrica repetida de la amígdala se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo. Tras una breve aclimatación (<5 minutos) a la cámara de registro, se obtuvieron registros de EEG basales (MP 100, Biopac Systems Inc., Goleta, CA). Después, las ratas se aleatorizaron para recibir el vehículo (metilcelulosa al 0,5%) o el Compuesto nº 8 (75 mg/kg, i.p.) (n = 10 ratas por grupo). El día del experimento, se administró una única dosis del Compuesto nº 8 o metilcelulosa al 0,5% 30 minutos antes de la estimulación de la amígdala (200 µA durante 2 segundos). La puntuación de las crisis de comportamiento y la duración de AD se registraron para las ratas de cada grupo de tratamiento. Las puntuaciones de las crisis de comportamiento se determinaron usando la escala de Racine; es decir, 0 = ninguna respuesta; etapa 1= acicalamiento/hiperactividad; etapa 2 = balanceo/temblor de la cabeza; etapa 3 = espasticidad unilateral de miembros anteriores; etapa 4 = clonos con encabritamiento; y etapa 5 = crisis tónico-clónica generalizada con encabritamiento y caída (Racine, 1972). La actividad después de la descarga (AD) se registró digitalmente durante hasta 180 segundos tras el tren de estimulación y se midió la duración de la AD principal. Las ratas se consideraron totalmente activadas cuando presentaron cinco crisis generalizadas de etapa 4 o 5. Las estimulaciones diarias continuaron durante 13 días consecutivos en los tres grupos hasta que las ratas en el grupo tratado con vehículo estuvieron totalmente activadas (es decir, cinco crisis consecutivas de etapas 4 ó 5). En este momento, todas las ratas se dejaron un periodo de una semana libres de estímulos y libres de fármacos; después de lo cual se volvieron a probar en ausencia de fármacos con el mismo estímulo empleado durante la fase

de adquisición (es decir, los días 1-13). Las ratas tratadas con el Compuesto nº 8 se estimularon posteriormente una vez al día hasta que alcanzaron un estado totalmente activado.

5 La duración después de la descarga (AD) tanto en los grupos tratados con vehículo como en los grupos tratados con el Compuesto nº 8 presentaron un aumento progresivo durante el curso de la fase de adquisición de estimulaciones eléctricas repetidas. No se observó diferencia estadística entre los grupos de tratamiento.

10 El Compuesto nº 8 evitó la adquisición de la crisis activada generalizada plena. Esta conclusión se basa en el hallazgo de que la puntuación de las crisis al final del periodo sin estímulo y sin fármaco permaneció significativamente más baja que aquel de las ratas en el grupo tratado con vehículo (Compuesto nº 8 = $1,4 \pm 0,40$ frente a vehículo = $4,6 \pm 0,24$). Adicionalmente, cuando se estimuló en ausencia de fármaco, la puntuación de las crisis de las ratas en el grupo de tratamiento con el Compuesto nº 8 aumentó a una velocidad que fue paralela a aquella observada en las ratas tratadas con vehículo, lo que respalda la conclusión de que el Compuesto nº 8 retrasó la adquisición de activación en varios días.

15 Los resultados de este estudio demostraron que el Compuesto nº 8 posee la capacidad de modificar el desarrollo de estimulación eléctrica repetida en el modelo de rata activada de amígdala de epilepsia parcial. Estos resultados son consistentes con la conclusión de que el Compuesto nº 8 posee efectos que modifican enfermedades. Esta conclusión se basa en que la puntuación de ataque al final del periodo sin estímulo y sin fármaco de las ratas del grupo de tratamiento con el compuesto nº 8 permaneció significativamente más baja que aquel de las ratas en el grupo tratado con vehículo. Además, una vez el protocolo de estimulación se reanudó en la ausencia de fármaco, la puntuación de ataque progresó a una velocidad que fue paralela al grupo tratado con vehículo.

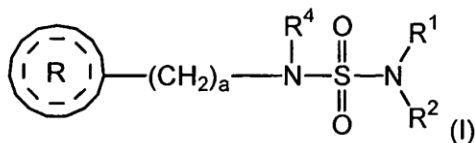
20 El hallazgo de que la puntuación de los ataques, pero no la duración tras la descarga (ADD), en el grupo de tratamiento de compuesto una semana después de la semana sin estímulo y sin fármaco fuese marcadamente más baja que aquella del grupo tratado por vehículo sugiere que el Compuesto 8 evitó la adquisición de ataques generalizados secundarios pero no del ataque focal.

Ejemplo 14

25 Como una realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto nº 8, preparado como en el Ejemplo 7 con suficiente lactosa finamente dividida, proporcionando una cantidad total de 580 a 590 mg para cargar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



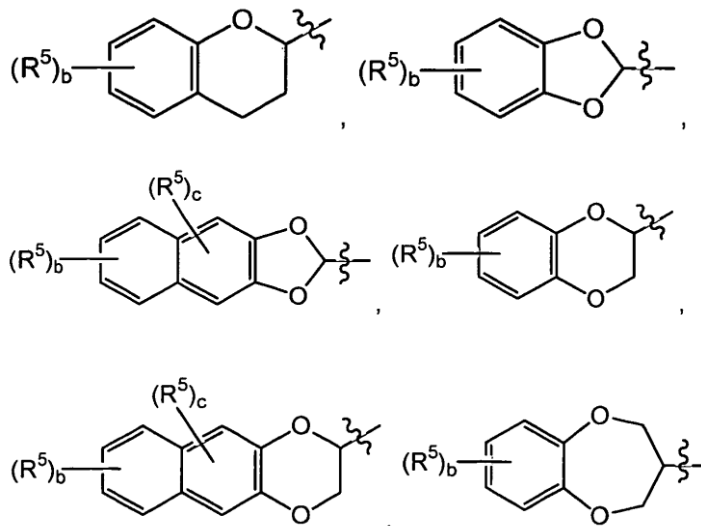
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, prevención, detención, inhibición o inversión de la epileptogénesis, en el que dicho tratamiento comprende administrar dicho compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesite tratamiento con un fármaco antiepiléptico (un AEGD), en el que dicho paciente tiene el riesgo de desarrollar epilepsia, un trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones.

en la que

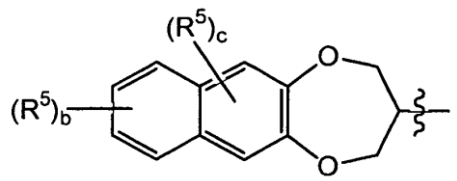
10 cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;



se selecciona entre el grupo que consiste en:



15 y

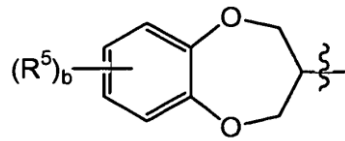


en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

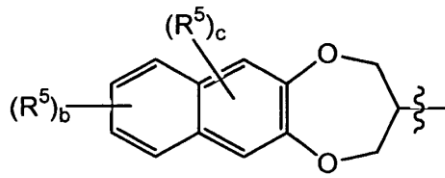
cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; en la que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono, con la condición de que cuando



5 es



o



entonces a sea 1.

10 2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

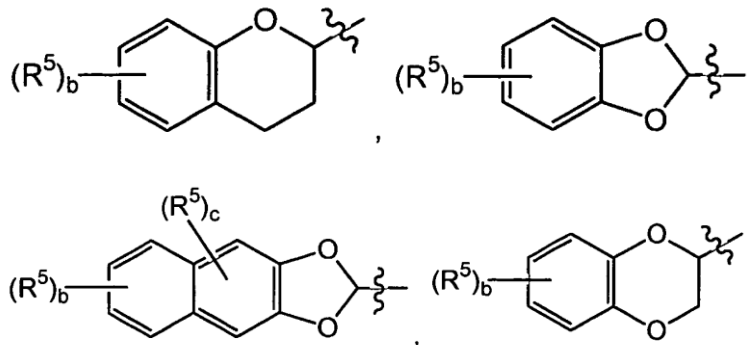
cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

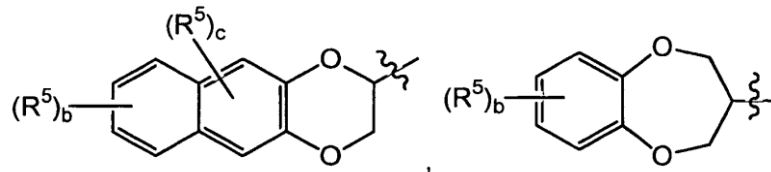
R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

a es un número entero de 1 a 2;

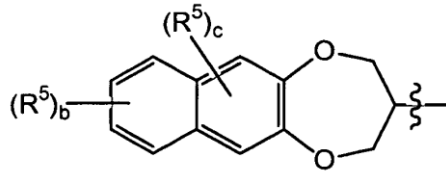


15 se selecciona entre el grupo que consiste en:





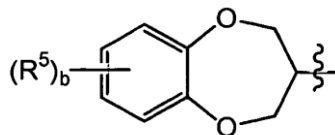
y



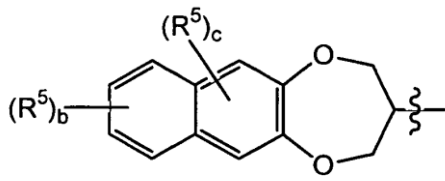
- 5 en las que b es un número entero de 0 a 2; y en las que c es un número entero de 0 a 1; cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; en la que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono, con la condición de que cuando



10 es



o



entonces a sea 1.

- 15 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en la reivindicación 2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que

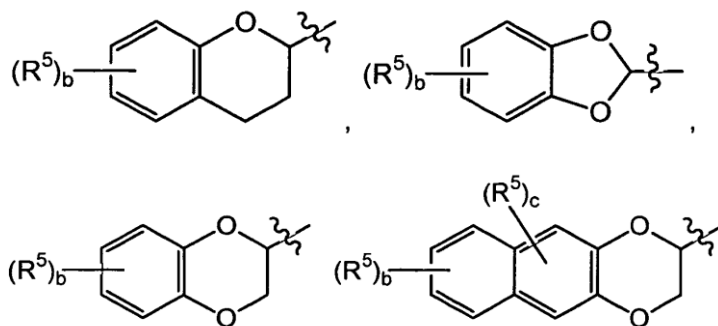
cada uno de R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

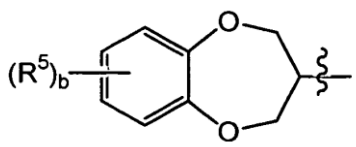
a es un número entero de 1 a 2;



se selecciona entre el grupo que consiste en:



5 y



en las que b es un número entero de 0 a 2; y en las que c es 0;

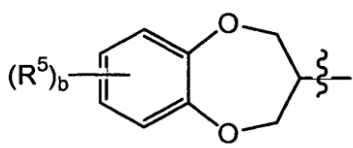
cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro;

en la que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono,

10 con la condición de que cuando



es



entonces a sea 1.

15 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

a es un número entero de 1 a 2;



20 se selecciona entre el grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-

(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo);

en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono, con la condición de que cuando



5 es 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), entonces a es 1.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en la reivindicación 4 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

cada uno de R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

10 a es un número entero de 1 a 2;



15 se selecciona entre el grupo que consiste en 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo).

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida.

20 7. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento, prevención, detención, inhibición o inversión de la epileptogénesis, en el que dicho tratamiento comprende administrar dicho compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesite tratamiento con un fármaco antiepileptogénico (un AEGD), en el que dicho paciente tiene el riesgo de desarrollar epilepsia, un trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones.

25 8. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7, en el que el factor o los factores predisponentes que hacen que el paciente necesite un tratamiento con un fármaco antiepileptogénico (un AEGD) se seleccionan entre el grupo que consiste en: lesión o traumatismo de cualquier tipo en el SNC; procedimientos neuroquirúrgicos, actividades que ponen en riesgo de lesión el SNC, por ejemplo, actividades de combate, carreras de automóviles o de caballos y deportes de contacto, incluido el boxeo; traumatismo de la médula espinal; infecciones del SNC; anoxia; ictus (AIT); antecedentes de ataques isquémicos transitorios (AIT), estenosis carotídea; antecedentes de enfermedad vascular aterosclerótica; antecedentes de embolias pulmonares; enfermedad vascular periférica; enfermedades autoinmunes que afectan al SNC, por ejemplo, lupus, lesiones durante el nacimiento, por ejemplo, asfixia perinatal; parada cardíaca; procedimientos quirúrgicos vasculares terapéuticos o diagnósticos, por ejemplo, endarterectomía de las carótidas o angiografía cerebral; hipotensión; lesión en el SNC por embolias, hiper o hipoperfusión; hipoxia; predisposición genética conocida a trastornos que se sabe que responden a los AEGD; lesiones que ocupan espacio del SNC; tumores cerebrales, por ejemplo, glioblastomas; sangrados o hemorragia en el SNC o zonas adyacentes, por ejemplo, hemorragias intracerebrales o hematomas subdurales; edema cerebral, convulsiones febriles; hipertermia; exposición a agentes tóxicos o venenosos; intoxicación por drogas o retirada, por ejemplo, cocaína, metanfetamina o alcohol; antecedentes familiares de trastornos convulsivos o un trastorno neurológico de tipo convulsivo relacionado con epilepsia o trastornos relacionados con convulsiones; antecedentes de estado epiléptico; tratamiento actual con medicamentos que disminuyen el umbral de convulsiones, por ejemplo, carbonato de litio, torazina o clozapina; pruebas de marcadores sustitutos o biomarcadores de que el paciente necesita el tratamiento con un fármaco antiepileptogénico, por ejemplo, exploración por IRM que muestra esclerosis del hipocampo, niveles séricos elevados de productos de degradación neuronal, niveles elevados del factor neurotrópico ciliar (CNTF) o un EEG que sugiere un trastorno convulsivo o un trastorno neurológico similar a convulsiones relacionado con epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones.

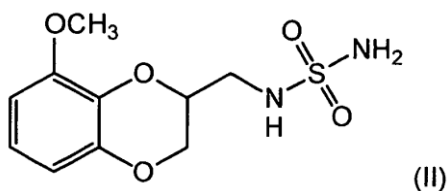
5 9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7, en el que el factor o los factores predisponentes que hacen que el paciente necesite el tratamiento con un fármaco antiepiléptico (un AEGD) se seleccionan entre el grupo que consiste en: traumatismo cerebral cerrado o penetrante; procedimientos neuroquirúrgicos, estenosis carotídea, ictus u otro accidente cerebral-vascular (ACV); estado epiléptico y lesiones que ocupan espacio del SNC.

10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7, en el que dicho factor o factores predisponentes son traumatismos cerebrales cerrados o traumatismos cerebrales penetrantes o una intervención neuroquirúrgica.

10 11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7, en el que dicho factor o factores predisponentes son ictus, otro accidente cerebrovascular (ACV), presencia de estenosis carotídea o ataques isquémicos transitorios.

12. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7, en el que dicho factor predisponentes es estado epiléptico.

13. Un compuesto de fórmula (II)



15
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, prevención, detención, inhibición o inversión de la epileptogénesis, en el que dicho compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un paciente que necesite tratamiento con un fármaco antiepiléptico (un AEGD), en el que dicho paciente tiene el riesgo de desarrollar epilepsia, un trastorno convulsivo o un trastorno análogo relacionado con convulsiones.