



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 671**

51 Int. Cl.:
C07C 237/06 (2006.01)
C07C 327/22 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01994655 .7**
96 Fecha de presentación : **14.11.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1339669**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

54 Título: **Compuestos de GABA N-alquilados, procedimientos para su preparación y su uso como medicamentos.**

30 Prioridad: **21.11.2000 EP 00125480**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **UCB Pharma, S.A.**
60, allée de la Recherche
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es: **Kenda, Benoît;**
Michel, Philippe y
Quere, Luc

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 307 671 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

Compuestos de GABA N-alquilados, procedimientos para su preparación y su uso como medicamentos.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de GABA (ácido gamma-amino-buárico) N-alquilados, a procedimientos para su preparación, a su uso en terapia y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Más particularmente, estos compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y/o periférico. Tiene particular interés la potente actividad anticonvulsiva mostrada por estos compuestos.

Por tanto, estos compuestos de GABA N-alquilados son especialmente útiles para la prevención y/o tratamiento de la epilepsia, epileptogénesis, trastornos epilépticos y convulsiones. Estos compuestos se pueden usar también para la prevención y/o el tratamiento de otros trastornos neurológicos, incluyendo trastornos bipolares, manía, depresión, ansiedad, migraña, neuralgias trigeminales u otras, dolor crónico, dolor neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, cocainomanía, ictus, mioclonía, temblor, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis lateral amiotrófica, espasticidad, enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento.

La epilepsia es un trastorno neurológico relativamente común, que afecta a 0,4-1% de la población mundial (45-100 millones de personas). Para la población general hay aproximadamente 20-70 nuevos casos por 100.000 diagnosticados cada año con un 3-5% de probabilidad de desarrollar la enfermedad durante el tiempo de vida. Los trastornos epilépticos causan a menudo una deficiencia transitoria de la conciencia, poniendo al individuo en peligro de lesiones corporales, e interfiriendo a menudo con su educación y empleo. Los fármacos antiepilépticos establecidos, más antiguos (AEDs) fenitoína, carbamazepina, clonazepam, etosuximida, ácido valproico y barbituratos se prescriben generalmente, pero adolecen de una gama de efectos secundarios. Adicionalmente, hay grupos significativos de pacientes (20-30%) que son resistentes a los agentes terapéuticos disponibles actualmente. Desde 1989 se han lanzado diversos fármacos nuevos, incluyendo felbamato, gabapentina, lamotrigina, oxacarbazepina, tiagabina, topimarato, vigabatrina y zonisamida. Mientras que muchas de las nuevas AEDs muestran eficacias y perfiles de efectos secundarios mejorados, los pacientes con epilepsia intratable permanecen sin tratar. Existe claramente una necesidad de medicaciones mejoradas (N. D. P. Cosford *et al.*; Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998), 33, págs. 61-70). Durante muchos años, las sustancias contempladas habitualmente como fármacos anticonvulsivos, se han usado también para tratar trastornos distintos de la epilepsia; (M. J. Eadie, Antiepileptic drugs; Pharmacology and therapeutics, capítulo 23 - M. J. Eadie & F.J.E. Vajda, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1999)- Ettore Beghi, Ther use of anticonvulsants in neurological conditions other than epilepsy; CNS Drugs (1999), 11(1), págs. 61-82).

La mayoría de los fármacos anticonvulsivos tienen propiedades tranquilizantes y éstas son responsables, probablemente, de algunas de las acciones beneficiosas atribuidas a los fármacos.

A lo largo de los años, la fenitoína ha logrado un área bastante amplia de aplicaciones, y se aplica aún a veces en el tratamiento de la miotonía, formas ocasionales de migraña, neuralgia trigeminal, arritmia cardíaca y, recientemente, cocainomanía. El divalproex sódico, un compuesto estable que comprende valproato sódico y ácido valproico en una proporción molar 1:1, es un fármaco anticonvulsivo bien conocido y ha sido aprobado por la FDA para la profilaxis de la migraña (Mathew NT y col., Migraine prophylaxis with divalproex; Arch. Neurol. (1995), vol. 52, págs. 281-286). La pirimidona se emplea para suprimir el temblor esencial. El clonazepam se usa para algunos tipos de mioclonía no epiléptica y para la neuralgia trigeminal.

Durante varias décadas, el tratamiento de la manía y de las recaídas maníacas en trastornos bipolares se ha basado esencialmente en el uso de sales de litio (Li⁺). En las últimas décadas, la protección incompleta y la tolerancia proporcionada por el uso a largo plazo de Li⁺ para trastornos bipolares, ha llevado a que se consideren tratamientos alternativos. Los estudios clínicos indican que durante la fase aguda del trastorno bipolar, hasta el 40% de los pacientes no responden satisfactoriamente al tratamiento de litio. Hasta el momento, uno de los tratamientos alternativos más comunes es el uso de anticonvulsivos, como carbamazepina o ácido valproico (o su sal sódica), que se ha demostrado que tiene actividad antimaníaca y también es capaz de presentar una actividad estabilizadora del estado de ánimo. (Gustavo A. *et al.*, Anticonvulsants for treatment of manic depression; Current Drug Therapy (1989), vol. 56, nº 8). Los dolores crónicos y/o neuropáticos siguen siendo los síndromes de dolor que son más difíciles de tratar y existe una necesidad genuina de desarrollar nuevos compuestos activos. Diversos anticonvulsivos, como valproato o carbamazepina, presentan actividad en el tratamiento de estos estados de dolor (H.L. Fields *et al.*, Excitability Blockers, págs. 93-116 - H.C. Hansen, MD, Treatment of chronic pain with antiepileptic drugs: a new era; South Medical Journal-Southern Medical Association (1999), 92/7, págs. 642-649), La carbamazepina y el valproato son también el tratamiento elegido en la neuralgia trigémina y otras neuralgias, y pueden ser útiles en diversas neuropatías periféricas dolorosas.

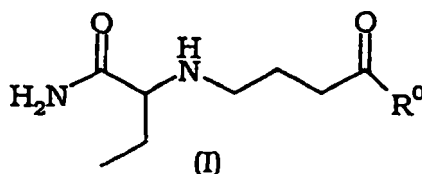
US-4.639.468 describe derivados de glicinamida para el tratamiento de epilepsia, disquinesia, problemas de memoria y problemas psicóticos.

Existen sugerencias de que la vigabatrina y gabapentina pueden presentar acciones "neuroprotectoras" cuya utilidad se puede demostrar en trastornos neurológicos en los que se piensa que el mecanismo patogénico implica la excitotoxicidad en la que actúa como mediador el glutamato. Estos ejemplos ilustran vías adicionales en las que se están empezando a emplear anticonvulsivos en medicina contemporánea.

ES 2 307 671 T3

Los estudios farmacológicos recientes realizados por el solicitante han revelado propiedades farmacológicas no reconocidas y potente de los compuestos de GABA N-alkilados nuevos o conocidos de fórmula (I), aquí mencionados, que sugieren que pueden ser útiles para tratar trastornos como los mencionados anteriormente, pero no limitados a ellos.

Según un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de GABA N-alkilados de fórmula (I), incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables,



en la que:

- R⁰ se selecciona del grupo formado por -OR¹, -SR¹ o -NR²R¹;

- R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, aril-alquilo, derivados acilo, imidoilo, amido, ester, oxo y -(L¹)-R³, o conjuntamente son -L²-; si R⁰ es -NR²R¹, entonces R¹ puede ser también derivados oxi- o derivados amino;

- R³ se selecciona del grupo formado por cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, derivados oxi, derivados tio, derivados amino, derivados acilo, derivados aciloxi, éter, imidoilo, amido, amido-oxi, éster, éster-oxi, sulfinilo, sulfonilo;

- L¹ es un alquileo, alqueni, alquino lineal o ramificado;

- L² es un alquileo, alqueni, alquino lineal o ramificado, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos son reemplazados por -O-, -S- o -NH-;

excepto las formas (S) y (R) de 4-[[1-amino-carbonil]propil]amino}butanoato de etilo. De hecho, las formas (S) y (R) de 4-[[1-amino-carbonil]propil]amino}butanoato de etilo, los compuestos de fórmula (I), en los que R⁰ es O-CH₂-CH₃, se han descrito, respectivamente, en las patentes europeas N° 0162036 y N° 0165919, como intermediarios de síntesis. No obstante, sus sales farmacéuticamente aceptables y su forma racémica son nuevas y, por tanto, están incluidas en el alcance de la fórmula (I).

El término "alquilo", según se usa aquí, incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados, o sus combinaciones y que contienen de 1-40 átomos de carbono, preferiblemente 1-12 átomos de carbono. El grupo alquilo se puede sustituir, opcionalmente, con cualquier grupo adecuado, incluyendo, pero no limitado a, uno o más restos seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, tio, amino, nitro, ciano, acilo, aciloxi, sulfonilo, sulfinilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, derivados amino, carboxi, éster, éter, amido, ácido sulfónico, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, sulfonamida, derivados sulfonilo, derivados oxicarbonilo, derivados sulfinilo, derivados tio, aciloxi, ésteroxi, amidooxi, heterociclo, vinilo, derivados oxi, arilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, 2-propil-pentilo, isopropilo, butilo, terciobutilo, 2,2,2-trimetiletilo, fenetilo, tritilo o el mismo sustituido por al menos un grupo seleccionado de halógeno, hidroxilo, tio, amino, nitro, ciano, como trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo.

El término "alquilo inferior", según se usa aquí, y a menos que se especifique otra cosa, se refiere a hidrocarburo cíclico saturado, lineal o ramificado de C₁ a C₆. Ejemplos no limitativos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terciobutilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, sustituido opcionalmente con cualquier grupo adecuado, incluyendo, pero no limitado a uno o más restos seleccionados de grupos según se describe anteriormente para los grupos alquilo.

El término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo univalente C₂ a C₁₂, lineal o ramificado, con al menos un doble enlace, opcionalmente sustituido con cualquier grupo adecuado, incluyendo, pero no limitado a uno o más restos seleccionados de alquilo inferior u otros grupos, según se describió anteriormente para los grupos alquilo. Ejemplos no limitativos son etenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-pentenilo, isopropenilo, estirilo, cinnamilo.

El término "alquino" se refiere a un hidrocarburo univalente C₂ a C₁₂, lineal o ramificado, con al menos un enlace triple, sustituido con cualquier grupo adecuado, incluyendo, pero no limitado a uno o más restos seleccionados de alquilo inferior u otros grupos, según se describió anteriormente para los grupos alquilo. Ejemplos no limitativos son etinilo, propinilo, 2-penten-4-inilo, y -C≡C-C-CH₂-(alquilo), incluyendo -O≡C-CH₂-CH₃.

ES 2 307 671 T3

El término “alquileo”, se refiere a un resto alquilo, según se describió anteriormente, en el cual se ha eliminado un átomo de hidrógeno para producir un radical divalente. Un ejemplo no limitativo es $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$.

5 El término “alqueniлено”, se refiere a a un resto alqueniло, según se describió anteriormente, en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno, para producir un radical divalente. Un ejemplo no limitativo es $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

10 El término “alquiniлено” se refiere a un resto alquiniло, según se describió anteriormente, en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno para producir un radical divalente. Un ejemplo no limitativo es $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

15 El término “cicloalquilo”, según se usa aquí, se refiere a un grupo monovalente de 3 a 18 carbonos, derivado de un hidrocarburo cíclico o policíclico saturado, como adamantilo, que se puede sustituir opcionalmente con cualquier grupo adecuado, incluyendo, pero no limitado a uno o más restos seleccionados de alquilo inferior u otros grupos, según se describió anteriormente para los grupos alquilo. Ejemplos no limitativos son adamantilo, ciclopentilo, ciclohexilo, triciclo(2.2.1.0)heptanilo.

20 El término “cicloalqueniло”, según se usa aquí, se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo cíclico o bicíclico de 3 a 12 carbonos, que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, o el mismo que puede estar sustituido con cualquier grupo apropiado, incluyendo, pero no limitado a, uno o más restos seleccionados de alquilo inferior u otros grupos, según se describió anteriormente para los grupos alquilo. Ejemplos no limitativos son 2-ciclopenten-1-ilo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno.

25 El término “heterociclo”, según se usa aquí, se refiere a un resto alquilo, alqueniло o alquiniло cíclico aromático o no aromático, según se definió anteriormente, que tiene al menos un átomo O, S y/o N interrumpiendo la estructura del anillo carbocíclico y, opcionalmente, uno de los carbonos de la estructura del anillo carbocíclico puede estar reemplazada por un carbonilo. Ejemplos no limitativos de heterociclos aromáticos son piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tetrazolilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftilridínilo, piridazínilo, pirimidínilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, indolizínilo, purínilo, isoindolilo, carbazolilo, tiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, tieno(2,3-b)furánilo, furopiránilo, benzofuranilo, benzoxepínilo, isooxazolilo, oxazolilo, tiantrenilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, cinnolinilo, ftalazínilo, quinoxalínilo, fenantridínilo, acridínilo, pirimidínilo, fenantrolínilo, fenotiazínilo, furazanilo, isocromanilo, indolinilo, xantenilo, hipoxantínilo, pteridínilo, 5-azacitidínilo, 5-azauracililo, triazolopiridínilo, imidazolopiridínilo, pirrolopirimidínilo y pirazolopirimidínilo, sustituidos opcionalmente según se describió anteriormente para los grupos alquilo. Ejemplos no limitativos de heterociclos no aromáticos son tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidínilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolidínilo, morfolino, morfolínilo, 1-oxaspiro(4,5)dec-2-ilo, pirrolidínilo, 2-oxo-pirrolidínilo, restos de azúcar (p. ej. glucosa, pentosa, hexosa, ribosa, fructosa, que pueden estar también sustituidos) o los mismos, que pueden estar opcionalmente sustituidos con cualquier grupo adecuado incluyendo, pero no limitados a, uno o más restos seleccionados de alquilo inferior, u otros grupos según se describió anteriormente para los grupos alquilo. El término “heterociclo” también incluye grupos espiro, bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos, en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con uno o dos anillos seleccionados independientemente de un anillo arilo, un anillo ciclohexano, un anillo ciclohexeno, un anillo ciclopentano, un anillo ciclopenteno, u otro anillo heterocíclico monocíclico, o en el que un grupo heterocíclico monocíclico contiene un grupo alquilo formando un puente, como quinuclidínilo, 7-azabicyclo(2.2.1)heptanilo, 7-oxabicyclo(2.2.1)heptanilo, 8-azabicyclo(3.2.1)octanilo.

45 El término “derivados oxí”, según se usa aquí, incluye grupos $-\text{O}-\text{R}^4$, en los que R^4 se define más adelante. Ejemplos no limitativos son pentiloxi, aliloxi, metoxi, etoxi, fenoxi, benziloxi, 2-naftiloxi, 2-piridiloxi, metilendioxi, carbonato.

50 R^4 y R^5 son iguales o distintos y se seleccionan independientemente del grupo formado por alquilo, alqueniло, alquiniло, cicloalquilo, cicloalqueniло, heterociclo, arilo, arilalquilo o, conjuntamente son $-\text{L}^2-$, según se describió anteriormente. R^4 y R^5 pueden estar sustituidos opcionalmente con cualquier grupo adecuado, incluyendo, pero no limitados a uno o más restos seleccionados de alquilo inferior u otros grupos, según se describió anteriormente para los grupos alquilo.

55 El término “derivado tio”, según se usa aquí, incluye grupo $-\text{S}-\text{R}^4$, en los que R^4 se definió anteriormente.

El término “derivados amino”, según se usa aquí, incluye grupos $-\text{NHR}^4$ o $-\text{NHR}^5$, en los que R^4 y R^5 se definieron anteriormente.

60 El término “arilo”, según se usa aquí, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante eliminación de un hidrógeno, como fenilo, bifenilo, naftilo, que puede estar sustituido opcionalmente con cualquier grupo adecuado, incluyendo, pero no limitados a, uno o más restos seleccionados de alquilo inferior u otros grupos, según se describió anteriormente para los grupos alquilo. El radical arilo está formado por 1-3 anillos, preferiblemente un anillo, y contiene 6-30 átomos de carbono, preferiblemente 6-10 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos son fenilo, bifenilo, cumenilo, mesitilo, tolilo, xililo, halofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, naftilo, indenilo, antrilo.

65 El término “halógeno”, según se usa aquí, incluye un átomo de Cl, Br, F, I.

ES 2 307 671 T3

El término “hidroxi”, según se usa aquí, representa un grupo de fórmula -OH.

El término “tiol”, según se usa aquí, representa un grupo de fórmula -SH.

5 El término “ciano”, según se usa aquí, representa un grupo de fórmula -CN.

El término “nitro”, según se usa aquí, representa un grupo de fórmula -NO₂.

10 El término “carboxi”, según se usa aquí, representa un grupo de fórmula -COOH.

El término “ácido sulfónico”, según se usa aquí, representa un grupo de fórmula -SO₃H.

El término “sulfonamida”, según se usa aquí, representa un grupo de fórmula -SO₂NH₂.

15 El término “arilalquilo”, según se usa aquí, representa un grupo de fórmula -L³-arilo, en el que L³ es según se define más adelante. Ejemplos no limitativos son bencilo, halobencilo, cianobencilo, metoxibencilo, nitrobencilo, 2-feniletilo, difenilmetilo, (4-metoxifenil)difenilmetilo, indenilo, antracenilmetilo.

20 El término “derivado acilo”, según se usa aquí, representa un radical derivado de ácido carboxílico y, por tanto, incluye grupos de fórmula R⁴-CO-, en los que R⁴ es según se definió anteriormente, y puede ser también hidrógeno. Ejemplos no limitativos son formilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, valerilo, lauroilo, heptanodioilo, ciclohexanocarboxonilo, crotonoilo, fumaroilo, acrililo, benzoilo, naftoilo, furoilo, nicotinoilo, 4-carboxibutanoilo, oxalilo, etoxalilo, cisteinilo, oxamoilo.

25 El término “derivados aciloxi”, según se usa aquí, representa un radical de ácido carboxílico y, por tanto, incluye grupos de fórmula R⁴-CO-O-, en la que R⁴ se definió anteriormente, y puede ser también hidrógeno (los grupos posibles son los mismos que para derivados acilo).

30 El término “imidoilo”, según se usa aquí, incluye grupos de fórmula R⁴-CNH-, en la que R⁴ se definió anteriormente y también puede ser hidrógeno. Ejemplos no limitativos son formimidoilo, hexanimidoilo o succinimidoilo.

El término “sulfonilo” representa un grupo de fórmula -SO₂-R⁴, en la que R⁴ es según se definió anteriormente.

35 El término “sulfinilo” representa un grupo de fórmula -SO-R⁴, en la que R⁴ se define como anteriormente.

El término “oxo”, según se usa aquí, representa un grupo de fórmula =O.

El término “éster” designa un grupo de fórmula -COO-R⁴, en el que R⁴ se definió anteriormente.

40 El término “esteroxi” designa un grupo de fórmula -O-COO-R⁴, en el que R⁴ se definió anteriormente, y puede ser también hidrógeno.

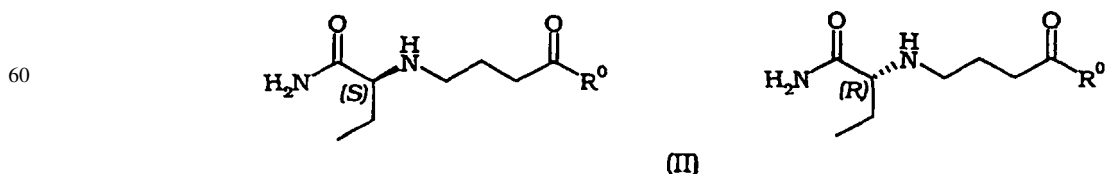
45 El término “éter” designa un grupo seleccionado de alquilo C₁ a C₅₀ lineal o ramificado, o grupos alquenoilo o alquinilo C₂ a C₅₀ lineales o ramificados, o una combinación de los mismos, interrumpidos por uno o más átomos de oxígeno.

L³ y L⁴ son iguales o distintos, y se seleccionan independientemente del grupo alquenoilo C₁ a C₁₂ lineal o ramificado, o de grupos alquenoilo o alquinilo C₂ a C₁₂ lineales o ramificados.

50 El término “amido” designa un grupo de fórmula -CONH₂ o -CONHR⁴ o -CONR⁴R⁵, en las que R⁴ y R⁵ se definieron anteriormente.

55 El término “amidooxi” designa un grupo de fórmula -O-CONH₂ o -O-CONHR⁴ o -O-CONR⁴R⁵, en el que R⁴ y R⁵ se definieron anteriormente.

Los compuestos preferidos son los isómeros (S) o (R), de fórmula (II)



65 en la que:

- R⁰ se selecciona del grupo formado por -OR¹, -SR¹ o -NR²R¹;

ES 2 307 671 T3

- R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, derivados acilo, imidoilo, amido, éter, oxo y -(L¹)-R³, o son, conjuntamente, -L²-; si R⁰ es -NR²R¹, entonces R¹ puede ser también derivados oxo o amino;

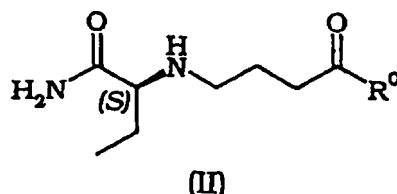
5 - R³ se selecciona del grupo formado por cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, derivados oxo, derivados tio, derivados amino, derivados acilo, derivados aciloxo, éter, imidoilo, amido, amidooxo, éster, ésteroxo, sulfonilo o sulfonilo;

- L¹ es alquenoilo, alquenoileno o alquinoileno, lineal o ramificado:

10 - L² es alquenoilo, alquenoileno, o alquinoileno lineal o ramificado, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos se reemplazan por -O-, -S- o -NH-;

15 excepto las formas (S) y (R) de 4-[[1-(aminocarbonil)propil]amino]butanoato de etilo.

Los de mayor preferencia son los isómeros (S) de fórmula (II)



25 en la que R⁰ se definió anteriormente.

Los mejores resultados se han obtenido con los isómeros (S) de fórmula (II), en la que:

30 - R⁰ es -OR¹ o SR¹;

- R¹ se selecciona del grupo formado por alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₁-C₁₀), arilo C₆ y L¹-R³;

35 - L¹ es un alquenoilo (C₁-C₇);

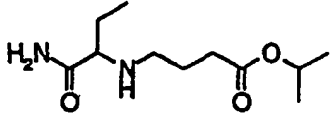
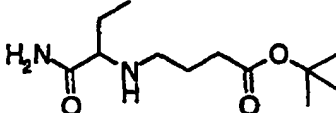
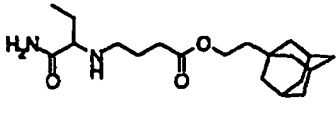
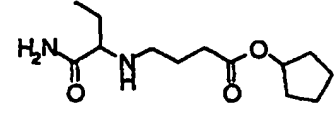
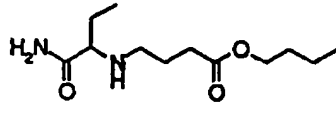
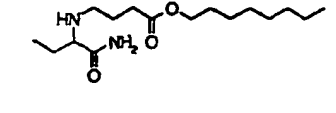
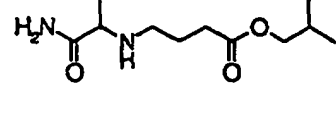
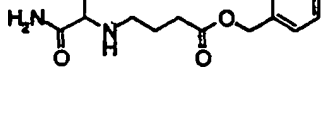
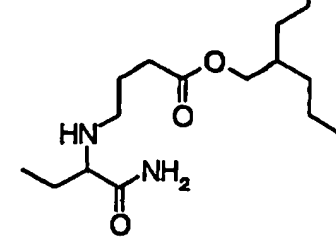
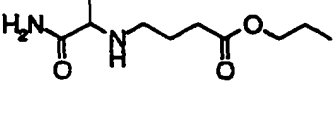
- R³ es alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₁-C₁₀) o arilo C₆.

En la siguiente Tabla 1, se enumeran ejemplos no limitativos de compuestos preferidos:

40

Nº de compuesto	Estructura	Configuración	Nombre químico (IUPAC)
45 A		S	4-[[[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanamida
50 B		S	ácido 4-[[[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoico
55 C		rac	4-[[1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de etilo
60 F		S	4-[[[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de metilo
65			

ES 2 307 671 T3

5	G		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de isopropilo
10	H		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de terc-tiobutilo
15	I		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de 2-(1-adamantil)etilo
20	J		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de ciclopentilo
25	K		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de butilo
30	L		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de octilo
35	M		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de isobutilo
40	N		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de bencilo
45	O		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de 2-propilpentilo
50	P		S	4-(((1S)-1-(aminocarbonil)propil] amino}butanoato de propilo
55				
60				
65				

5	Q		S	(2S)-2-[[4-(etilamino)-4-oxobutil]amino]butanamida
10	R		S	(2S)-2-[[4-dimetilamino)-4-oxobutil]amino]butanamida
15	S		S	(2S)-2-[[4-bencilamino)-4-oxobutil]amino]butanamida
20	T		S	4-[[4-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino]butanoil]amino]butanoato de etilo
25	U		S	(2S)-2-[[4-butilamino)-4-oxobutil]amino]butanamida
30	V		S	(2S)-2-[[4-dietilamino)-4-oxobutil]amino]butanamida
35	W		S	4-[[[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino]butanotioato de S-isopropilo
40				
45				
50				

55 Los compuestos de máxima preferencia son los compuestos denominados A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P y W. Para los compuestos mencionados anteriormente, las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son los hidrobromuros o hidroclouros.

60 Mediante "rac" el solicitante designa la forma racémica.

La invención incluye dentro de su alcance todas las sales o complejos posibles y, particularmente, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención.

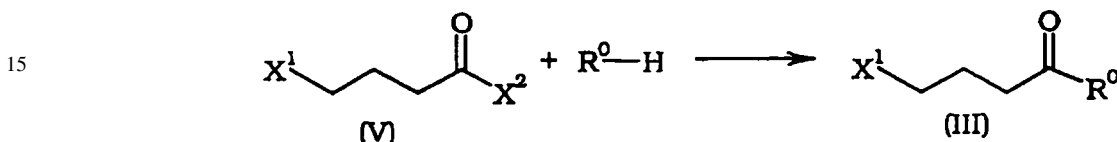
65 La invención incluye también dentro de su alcance, todos los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, racematos, isómeros ópticos y sus mezclas de los compuestos de fórmula (I).

ES 2 307 671 T3

Esta reacción se puede realizar en atmósfera inerte, en un disolvente como dimetil-formamida, acetonitrilo, tolueno o dicloro-metano, en presencia o ausencia de una base, y entre -5°C y 100°C.

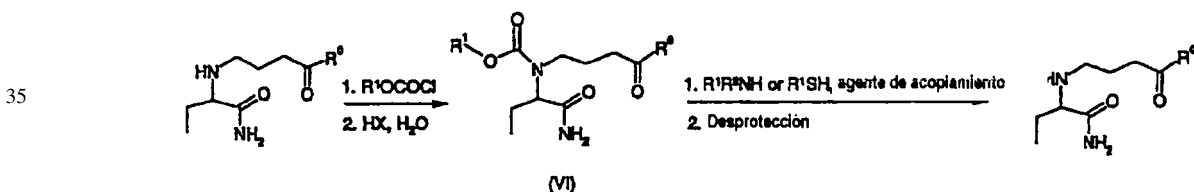
Como alternativa, a fin de obtener el compuesto de fórmula (I) o (II), en la que R⁰ representa -OH, el compuesto correspondiente de fórmula (I), en el que R⁰ representa -OR¹, se hidroliza selectivamente mediante un ácido o mediante una base, bajo cualquier condición apropiada conocida por la persona experta en la materia. Como ejemplo, la reacción se puede realizar en una solución acuosa de HCl, entre 0°C y 70°C.

La materia prima, el compuesto de fórmula (III), se puede preparar haciendo reaccionar un haluro de 4-halobutirilo de fórmula (V), en el que X¹ y X² representan un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula R⁰H, en el que R⁰ es como se definió anteriormente, según la siguiente ecuación



Esta reacción se puede realizar en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C, en presencia de una base, por ejemplo piridina o trietilamina. Alternativamente, esta reacción se puede realizar sin el disolvente inerte.

Para la síntesis de compuestos de fórmula general (I) o (II), en las que R⁰ representa -SR¹ o -NR¹R², R¹ y R² tienen los mismos significados indicados anteriormente, el compuesto (I) o (II), en el que R⁰ es OR¹, está protegido en N por un grupo químico adecuado para producir el compuesto (VI) en el que R⁰ es -OR¹. Este grupo, como un benziloxicarbonilo, se puede introducir bajo cualquier condición apropiada conocida por el técnico en la materia (Kociensky, P.J. en "Protecting Group" Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994). La hidrólisis selectiva del éster (VI) en condiciones ácidas suaves (por ejemplo ácido clorhídrico diluido), con o sin codisolvente orgánico, conduce al ácido (VI).

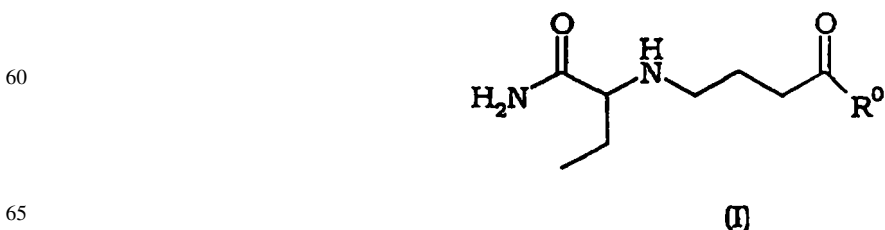


en la que R⁰ es OH.

El acoplamiento con una amina HNR¹R² o un tiol -SR¹, teniendo R¹ y R² los mismos significados indicados anteriormente, se realiza usando condiciones estándar de acoplamiento peptídico, conocidas para el técnico en la materia (Bodanszky, A.; Bodanszky, M. "The practice of peptide synthesis" Springer Verlag, 1984). Los compuestos de fórmula (VI), en la que R⁰ representa -NR¹R², se pueden desproteger bajo cualquier condición apropiada conocida por el técnico en la materia, por ejemplo mediante hidrógeno, en presencia de Pd sobre carbono (Kociensky, P.J. en "Protecting group" Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994). Los compuestos de fórmula (VI), en la que R⁰ representa -SR¹, se pueden desproteger selectivamente en condiciones ácidas, usando por ejemplo ácido trifluoroacético o eterato de trifluoruro de boro y etanotiol (Kociensky, P.J. en "Protecting Group" Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), incluyendo las formas (S) y (R) de 4-[[1-(aminocarbonil)propil]amino]butanoato de etilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.

Consecuentemente, la invención se refiere a compuestos de GABA N-alquilados, de fórmula (I),



incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables,

ES 2 307 671 T3

en la que:

- R^0 se selecciona del grupo formado por $-OR^1$, $-SR^1$ o $-NR^2R^1$;

5 - R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquini-
lo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, derivados acilo, imidoilo, amido, éster, oxo
y $-(L^1)-R^3$, o son conjuntamente $-L^2-$; si R^0 es $-NR^2R^1$, entonces R^1 puede ser también derivados oxi o
derivados amino;

10 - R^3 se selecciona del grupo formado por cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, derivados oxi, de-
rivados tio, derivados amino, derivados acilo, derivados aciloxi, éter, imidoilo, amido, amidooxi, éster,
esteroxi, sulfínilo o sulfonilo;

15 - L^1 es un alquilenilo, alquenileno o alquinileno, lineal o ramificado;

- L^2 es un alquilenilo, alquenileno, alquinileno lineal o ramificado, o uno de los anteriores, en los que uno o
más metilenos se reemplazan por $-O-$, $-S-$ o $-NH-$;

20 incluyendo las formas (S) y (R) de 4-[[1-(aminocarbonil)propil]amino]butanoato de etilo, para su uso como me-
dicamento.

Finalmente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son
anticonvulsivos particularmente efectivos.

25 Por tanto, estos compuestos son particularmente útiles para la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia, epilep-
togénesis, trastornos epilépticos y convulsiones.

30 Estos compuestos se pueden usar también para la prevención y/o el tratamiento de otros trastornos neurológicos,
incluyendo trastornos bipolares, manía depresión, ansiedad, migraña, neuralgia trigémina y otras, dolor crónico, dolor
neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, cocainomanía, ictus, mioclonia, temblor, hemorragia cere-
bral neonatal, esclerosis lateral amiotrófica, espasticidad, enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento.

35 Por tanto, la presente invención, en un aspecto adicional, se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o sus sales o
profármacos farmacéuticamente aceptables, según se definieron anteriormente, para la fabricación de un medicamento
para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos neurológicos como los mencionados anteriormente.

40 En particular, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente
aceptables según se definieron anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis
de la epilepsia, trastornos bipolares, dolor crónico o neuropático y migraña.

Se ha determinado, sorprendentemente, que la actividad y propiedades de los compuestos activos, incluyendo la
actividad anticonvulsiva, la disponibilidad oral y la estabilidad *in vitro* o *in vivo*, pueden variar significativamente entre
los isómeros ópticos de los compuestos descritos.

45 En una realización preferida, el compuesto activo se administra en una forma enriquecida enantioméricamente, es
decir, sustancialmente en forma de un isómero.

50 Por tanto, en una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de los enantiómeros (S) de la fórmula
(II), incluyendo la forma (S) de etil 4-[[1-(aminocarbonil)propil]amino]butanoato de etilo y sus sales farmacéutica-
mente aceptables, según se definieron anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o
profilaxis de la epilepsia, trastornos bipolares, dolor crónico o neuropático y migraña.

55 La presente invención también se refiere a un método para tratar la epilepsia, migraña, trastornos bipolares, dolor
crónico o neuropático, en un mamífero que precise dicho tratamiento, que comprende administrar una dosis terapéutica
de, al menos, un compuesto de fórmula (I) o (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, a un paciente.

60 Los métodos de la invención comprenden la administración a un mamífero (preferiblemente humano) que padece
las enfermedades mencionadas anteriormente, de una composición farmacéutica según la invención, en una cantidad
suficiente para aliviar su enfermedad. El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosifica-
ción unitaria, incluyendo, pero no limitada a una que contenga 100 a 4000 mg, preferiblemente 250 a 1500 mg de
ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

El término "tratamiento", según se usa por el solicitante, significa tratamiento curativo y tratamiento profiláctico.

65 Mediante "curativo" se indica la eficacia de la fórmula (I) o (II) para tratar el episodio actual (p. ej., como una fase
maníaca o depresiva en trastornos bipolares).

ES 2 307 671 T3

Mediante “profiláctico” o “de mantenimiento” se indica la prevención de la recidiva de episodios de epilepsia, maníaco/depresivos, migraña, dolor crónico o dolor neuropático.

5 El término “epilepsia”, según se utiliza por el solicitante, referido a un trastorno de la función cerebral, caracterizado por la aparición periódica e impredecible de ataques. Los ataques pueden ser “no epilépticos”, cuando se producen en un cerebro normal por tratamientos como el electrochoque o convulsionantes químicos, o “epilépticos”, cuando se producen sin provocación evidente.

10 El término “ataque” se refiere a una alteración transitoria del comportamiento, debida a la activación alterada, sincrónica y rítmica de poblaciones de neuronas cerebrales.

15 El término “migraña”, según se usa por el solicitante, significa un trastorno caracterizado por ataques repetitivos de dolor de cabeza que varían ampliamente en intensidad, frecuencia y duración. Estos ataques son normalmente unilaterales y están asociados usualmente con anorexia, náuseas, vómitos, fonofobia y/o fotofobia. En algunos casos, están precedidos por, o asociados con, alteraciones neurológicas y del estado de ánimo. El dolor de cabeza migrañoso puede durar de 4 horas hasta aproximadamente 72 horas. La International Headache Society (IHS, 1988) clasifica la migraña con aura (migraña clásica) y migraña sin aura (migraña común), como los principales tipos de migraña. La migraña con aura consiste en una fase de dolor de cabeza precedida por síntomas visuales sensoriales, del habla o motores característicos. En ausencia de tales síntomas, el dolor de cabeza se denomina migraña sin aura.

20 El término “trastornos bipolares”, según se usa por el solicitante, se define más adelante. Los trastornos bipolares se clasifican como trastornos del comportamiento, según el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV TM, American Psychiatry Association, Washington, DC, 1994). Los trastornos bipolares se caracterizan generalmente por episodios repetitivos (es decir, al menos dos), desencadenados espontáneamente, en los que la hiperexcitabilidad, actividad y estado de ánimo del paciente se alteran significativamente, consistiendo esta alteración en algunas ocasiones, en una elevación del estado de ánimo y una energía y actividad incrementadas (manía o hipomanía) y, en otras ocasiones, en una bajada del estado de ánimo y energía y actividad reducidas (depresión). Los trastornos bipolares se separan en cuatro categorías principales en el DSM-IV (trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, ciclotimia, y trastornos bipolares no especificados de otra forma).

30 Mediante “episodio maníaco” el solicitante indica un período diferenciado durante el cual existe un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, con signos de habla apresurada y agitación psicomotora.

35 Mediante “hipomanía”, el solicitante designa un episodio maníaco extremo, con un grado inferior de gravedad.

Mediante “episodio depresivo mayor”, el solicitante indica un período de al menos 2 semanas, durante el que existe, bien estado de ánimo depresivo, o falta de interés o placer por prácticamente todas las actividades, con signos de concentración disminuida y retraso psicomotor.

40 Mediante “episodio mixto”, el solicitante indica un período de tiempo (de al menos una semana de duración), en el que se cumplen los criterios, tanto para un episodio maníaco, como para un episodio depresivo mayor, prácticamente todos los días.

45 El término “dolor crónico”, según se usa por el solicitante, se está reconociendo gradualmente como un proceso de enfermedad distinto al dolor agudo. Convencionalmente se define como el dolor que persiste más allá del tiempo normal de cicatrización, el dolor también se puede considerar crónico en el punto en el que el individuo percibe que el dolor va a formar parte persistente de su vida durante el futuro próximo. Es probable que la mayoría de síndromes de dolor crónico impliquen un componente neuropático, que es normalmente más difícil de tratar que el dolor somático agudo.

50 El término “dolor neuropático”, según se usa por el solicitante, es un dolor iniciado por un cambio patológico en un nervio, que indica la presencia de un estímulo nocivo cuando no existe ningún estímulo reconocible, produciendo una falsa sensación de dolor. En otras palabras, parece que el sistema del dolor se hubiese conectado y no pudiese desconectarse.

55 La potente actividad de los compuestos de fórmula (I) o (II), o sus sales farmacéuticamente aceptables, como anticonvulsivos, se evidenció por una prueba de ataques otogénicos inducidos en ratones susceptibles al sonido. Estos ejemplos ilustran la invención sin limitar en ningún modo su alcance. El objeto de las siguientes pruebas farmacológicas es evaluar la actividad anticonvulsiva de un compuesto en ratones susceptibles al sonido, un modelo animal genético con ataques reflejos. En este modelo de epilepsia generalizada primaria, los ataques se provocan sin estimulación eléctrica o química, y los tipos de ataques son, al menos en parte, similares en su fenomenología clínica a los ataques producidos en hombres (Löscher W. & Schmidt D., *Epilepsy Res.* (1998), 2, págs. 145-181; Buchhalter J.R., *Epilepsia* (1993), 34, S31-S41). Los resultados obtenidos con los compuestos analizados de fórmula (I) y (II) muestran un efecto farmacológico fuerte (véase Tabla 4).

65 Para tratar enfermedades, los compuestos de fórmula (I) o (II), que incluyen las formas (S) y (R) de 4-([1-(aminocarbonil)propil]amino)butanoato de etilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en una dosificación diaria efectiva y administrarse a través de una composición farmacéutica.

ES 2 307 671 T3

Por tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (II), incluyendo las formas (S) o (R) de 4-([1-(aminocarbonil)propil]amino)butanoato de etilo o sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para cualquiera de los trastornos aquí descritos.

5 Para preparar la composición farmacéutica de esta invención, uno o más de los compuestos de GABA N-alquilados de fórmula (I) o (II), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable según las técnicas de composición farmacéuticas convencionales, tomando dicho vehículo una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada de administración, p. ej., oral, rectal o parenteral.

10 La presente invención requiere la administración de una dosis efectiva de compuestos de GABA N-alquilados para el tratamiento y/o profilaxis de la epilepsia, trastornos bipolares, migraña y dolor crónico o neuropático. Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de GABA N-alquilados se pueden administrar, por ejemplo, oral o parenteralmente, es decir, intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente, o intratecalmente.

15 Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar para administración oral pueden ser sólidas, líquidas y pueden, por ejemplo, estar en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes y similares.

20 Con este fin, los compuestos de GABA N-alquilados se pueden usar mezclados con un diluyente inerte o un vehículo atóxico farmacéuticamente aceptable, como almidón o lactosa, por ejemplo. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden contener también un aglutinante, como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina, un desintegrador, como ácido algínico, un lubricante, como estearato magnésico, un deslizante como dióxido de silicio coloidal, un edulcorante como sacarosa o sacarina, o sustancias colorantes o un saborizante, como menta o salicilato metílico.

25 También comprenden composiciones que pueden liberar la sustancia activa de forma controlada. Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar para administración parenteral están en formas farmacéuticas que se conocen para este modo de administración, y están en forma de soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, contenidas generalmente en ampollas, jeringas desechables, viales de vidrio o plásticos o recipientes de infusión.

30 Además del compuesto activo, estas soluciones o suspensiones pueden contener también opcionalmente un diluyente estéril, como agua para inyección, una solución salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, antibacterianos, como alcohol bencílico, antioxidantes, como ácido ascórbico o bisulfito sódico, agentes quelenates, como ácido etilen-diamina-tetraacético, tampones como acetatos, citratos o fosfatos, y sustancias para ajustar la osmolaridad, como cloruro sódico o dextrosa.

35 Estas formas farmacéuticas se preparan usando métodos utilizados normalmente por farmacéuticos.

40 El porcentaje de compuesto de fórmula (I) o (II) en las composiciones farmacéuticas puede incluirse en un amplio intervalo de concentraciones, y depende de diversos factores, como el sexo, edad, peso y condición médica del paciente, así como del método de administración. Por tanto, la cantidad de compuesto de fórmula (I) o (II) en las composiciones para administración oral es, al menos, 0,5% en peso, y puede ser hasta 80% en peso, con respecto al peso de la composición. Los términos “material activo” y “producto activo”, según se usan por el solicitante, significan compuestos de GABA N-alquilados, solos o combinados con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo, para uso en estas patologías. Ejemplos no limitativos de estos compuestos, que se pueden citar para su uso en combinación con compuestos de GABA N-alquilados son antivíricos, antiespásticos (p. ej.: baclofén), antieméticos, estabilizadores de los estados de ánimo antimaníacos, analgésicos (p. ej.: aspirina, ibuprofeno, paracetamol), analgésicos narcóticos, anestésicos tópicos, analgésicos opioides, sales de litio, antidepresivos (p. ej.: mianserina, fluoxetina, trazodona), antidepresivos tricíclicos (p. ej.: imipramina, desipramina), anticonvulsivos (p. ej.: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína..), antipsicóticos (p. ej.: risperidona, haloperidol), neurolépticos, benzodiazepina (p. ej.: diazepam, clonazepam), fenotiazinas (p. ej.: clorpromazina), bloqueantes de canales de calcio, anfetamina, clonidina, lidocaína, mexiletina, capsaicina, cafeína, quetiapina, antagonistas de serotonina, α -bloqueantes, antiarrítmicos, triptanes, derivados del ergot.

45 Especialmente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, al menos, uno de los compuestos de GABA N-alquilados aquí descritos, de fórmula (I) o (II), que incluye las fórmulas (S) y (R) de 4-([1-(aminocarbonil)propil]amino)butanoato de etilo y, al menos, un compuesto que induce la inhibición neural en la que actúan como mediadores los receptores GABA_A.

50 Por compuestos que inducen la inhibición neural en la que actúan como mediadores los receptores GABA_A, entendemos los siguientes compuestos: benzodiazepinas, barbituratos, esteroide y anticonvulsivos, como valproato, viagabatrina, tiagabina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Las benzodiazepinas incluyen las 1,4-benzodiazepinas, como diazepam y clonazepam, y las 1,5-benzodiazepinas, como clobazam. El compuesto preferido es el clonazepam.

ES 2 307 671 T3

Los barbituratos incluyen fenobarbital y pentobarbital. El compuesto preferido es fenobarbital.

Los esteroides incluyen hormonas adrenocorticotrópicas, como acetato de tetracosactida, etc.

5 Los anticonvulsivos incluyen hidantoínas (fenitoína, etotoína, etc.), oxazolidinas (trimetadiona, etc.), succinimidas (etosuximida, etc.), fenacemidas (fenacemida, acetilfeneturida, etc.), sulfonamidas (sultiamo, acetoazolamida, etc.), ácidos aminobutíricos (p. ej, ácido gamma-amino-beta-hidroxi-butírico, etc.), valproato sódico y derivados, carbamazepina y otros.

10 Los compuestos preferidos incluyen ácido valproico, valpromida, valproato de pivoxilo, valproato sódico, valproato semi-sódico, divalproex, clonazepam, fenobarbital, vigabatrina, tiagabina.

15 Para las composiciones orales preferidas, la dosificación diaria está en el intervalo de 100 a 3000 miligramos (mg) de compuestos de fórmula (I) o (II).

20 En composiciones para administración parenteral, la cantidad de compuesto de fórmula (I) o (II) presente es, al menos, 0,5% en peso, y puede ser hasta 33% en peso con respecto al peso de la composición. Para las composiciones parenterales preferidas, la unidad de dosificación está en el intervalo de 1 mg a 1000 mg de compuestos de fórmula (I) o (II).

La dosificación diaria puede incluirse en un amplio intervalo de unidades de dosificación de compuesto de fórmula (I) o (II) y está, generalmente, en el intervalo de 100 a 3000 mg. Sin embargo, debe entenderse que las dosis específicas se pueden adaptar a casos particulares, dependiendo de los requerimientos individuales, y el criterio del médico.

25 La cantidad de ingredientes activos (compuesto (I) o (II) y de compuesto que induce la inhibición neural en la que actúan como mediadores los receptores GABA_A) en la composición farmacéutica de la invención, variarán dependiendo del mamífero al que se administren las composiciones, la enfermedad a tratar, otros ingredientes activos presentes, etc. Generalmente, la cantidad del compuesto que induce la inhibición neural en la que intervienen los receptores GABA_A como mediadores, y la cantidad de compuesto (I) o (II) para una composición y forma de dosificación, se pueden determinar fácilmente, empleando procedimientos de rutina.

30 Los ejemplos anteriores ilustran, pero no limitan, las composiciones posibles que contienen los compuestos activos que se tienen que suministrar.

35 Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, la invención.

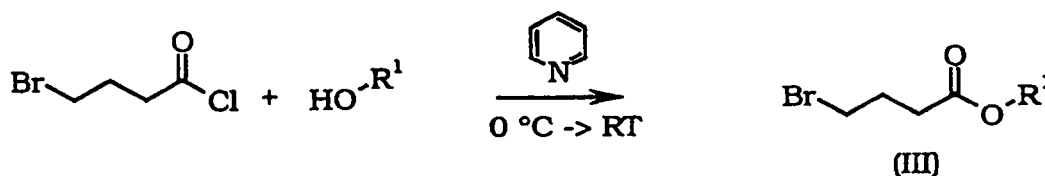
Ejemplo 1

40 *Compuestos de fórmula III: "4-bromo-butanoato de ciclopentilo"*

Se conocen ésteres de ácido 4-bromo-butírico (véase Tabla 2), o se han sintetizado según un procedimiento general. Las propiedades fisicoquímicas de los nuevos compuestos se enumeran en la Tabla 2.

45

50



55 La síntesis de 4-bromo-butanoato de ciclopentilo es un ejemplo típico:

60 En un matraz de tres cuellos en nitrógeno, se añadió ciclopentanol ($R^0 = -O-R^1$ y $R^1 = -C_5H_9$) (2,9 ml, 0,032 moles, disponible de fuentes comerciales) gota a gota a una solución agitada de cloruro de 4-bromo-butirilo (3 ml, 0,026 moles, disponible de fuentes comerciales) y piridina (2,1 ml, 0,026 moles), enfriada a 0°C. La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente (RT) durante 20 h, se disolvió en diclorometano, y se lavó con HCl 1N. La fase orgánica se lavó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío (20 mm de Hg), para producir 5,98 g de 4-bromo-butanoato de ciclopentilo. El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa de alquilación, sin purificación adicional.

65 Para los otros ésteres de ácido 4-bromo-butírico de fórmula (III), enumerados en la Tabla 2, que incluye las propiedades fisicoquímicas correspondientes, se ha seguido el mismo esquema de síntesis. Los ejemplos anteriores ilustran, pero no limitan, la invención.

ES 2 307 671 T3

TABLA 2

Con R ⁰ = OR ¹ y R ¹ =	Nombre	Referencia/Propiedades fisicoquímicas
5	Metilo	4-bromo-butanoato de metilo
10		Hand, E.S.; Johnson, S.C.; Baker, D.C.J. Org. Chem. 1997, 62, 1348-1355.
15	Isopropilo	4-bromo-butanoato de isopropilo
		¹ H-NMR (DMSO): 1,20 (d, 6H), 2,05 (m, 2H); 2,40 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 4,90 (hept, 1H).
20	Terc-tiobutilo	4-bromo-butanoato de terc-tiobutilo
		¹ H-NMR (DMSO): 1,42 (s, 9H); 2,05 (m, 2H); 2,35 (5, 2H); 3,50 (t, 2H).
25	2-(1-adamantil)etilo	4-bromo-butanoato de 2-(1-adamantil)etilo
		MS(GC/MS): 328/330 (M ⁺)
30	Ciclopentilo	4-bromo-butanoato de ciclopentilo
		MS(GC/MS): 234/236 (M ⁺)
35	n-Butilo	4-bromo-butanoato de n-butilo
		Siggins, J.E.; Ackerman, J.H.; Larsen, A.A. J. Med. Chem 1965, 8, 728.
40	n-Octilo	4-bromo-butanoato de n-octilo
	Isobutilo	4-bromo-butanoato de isobutilo
		MS(GC/MS): 279/281 (M ⁺) MS(GC/MS): 223/225 (M ⁺)
45	Bencilo	4-bromo-butanoato de bencilo
		Baba A.; Kawamura, N.; Makino, H.; Ohta, Y.; Taketomi, S. et al J. Med. Chem 1996, 39, 5176-5182
50	2-Propilpentilo	4-bromo-butanoato de 2-propilpentilo
		MS(GC/MS): 279/281 (M ⁺)
55	n-Propilo	4-bromo-butanoato de n-propilo
		Siggins, J.E.; Ackerman, J.H.; Larsen, A.A. J. Med. Chem. 1965, 8, 728

d = doblete, t= triplete, m= multiplete, s= singlete, hept = heptuplete.

65

ES 2 307 671 T3

Ejemplo 2

Síntesis de compuestos preferidos de fórmula (I) o (II) con $R^0 = -O-R^1$

5 En un matraz de tres cuellos en argón, se añadió 4-bromo-butanoato de ciclopentilo ($R^0 = -O-R^1$ y $R^1 = -C_5H_9$) (5,98 g, 0,025 moles) gota a gota a una solución de 2-amino-butanamida (5,20 g, 0,051 moles, para síntesis: Folkers, K. et al J. Med. Chem. 1971, 14, págs. 484-487) en dimetilformamida (DMF, 50 ml), a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó a continuación al vacío. La mezcla bruta se disolvió en diclorometano, el sólido se eliminó por filtración, y la solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso al 10%. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron al vacío (20 mm de Hg). El producto bruto se disolvió en dietil-éter y se añadieron 1,5 equivalentes de HCl disueltos en dietil-éter. El precipitado blanco se filtró, se secó al vacío (1 mm de Hg), para producir 6,07 g de hidrocloreto de 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de ciclopentilo en forma de polvo blanco.

15 Para los otros compuestos de fórmula (I) o (II), algunos de los cuales se han enumerado en la Tabla 3, se siguió el mismo esquema de síntesis.

20 Ejemplo 3

Compuesto con $R^0 = -NH_2$

Aminolisis de éster de GABA de fórmula (I) o (II), en la que R^0 es $-O-CH_3$ o $-O-CH_2-CH_3$.

25 En un matraz de tres cuellos, se burbujea NH_3 gaseoso a través de una solución de 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de etilo (5 g, 0,019 moles) en MeOH, durante 33 h, y se evaporó el disolvente. La amida bruta se purificó mediante HPLC preparativa sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$): 9/0,9/0,1 v/v). La amina libre se disolvió en MeOH y se añadió una solución metanólica de HCl (2,3 M, 1,62 ml). Después de 0,5 h, se evaporó el disolvente al vacío y la sal bruta se volvió a cristalizar en EtOH, para producir el hidrocloreto final (0,33 g).

Ejemplo 4

35 *Compuesto con $R^0 = OH$*

Hidrólisis de 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de etilo.

40 En un matraz de tres cuellos en argón, se calentó una solución de 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de etilo (2 g, 0,008 moles) en HCl 2N, durante 0,2 h a 55°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se liofilizó la solución acuosa. El sólido se trituroó en acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío, para producir el ácido (1,2 g), en forma de sólido blanco.

45 Para los otros ésteres alquilados de fórmula (I) o (II), enumerados en la Tabla 3, que incluye las propiedades fisicoquímicas correspondientes, se han seguido las estrategias sintéticas descritas anteriormente. Los ejemplos de la tabla de debajo ilustran, pero no limitan la invención.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 307 671 T3

TABLA 3

Nº de compuesto	Sal	Configuración	Análisis/Referencia
5 A	HCl	S	MS(LC/MS APCI+): 188 (MH ⁺)
10 B	HCl	S	MS(LC/MS APCI+): 189 (MH ⁺)
15 C	HBr	racémica	¹ H-NMR (DMSO): 0,87 (t, 3H); 1,15 (t, 3H); 1,70-1,95 (m, 4H); 2,38 (t, 2H); 2,81 (m, 2H); 3,66 (dd, 1H); 4,30 [q, 2H]; 7,59 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,62 (banda ancha s, 2H). MS(LC/MS APCI+): 217 (MH ⁺)
20 D	HCl	S	Descrito en: patente europea N° 0162036
25 E	HCl	R	Descrito en: patente europea N° 0165919
30 F	HCl	S	¹ H-NMR (DMSO): 0,90 (t, 3H); 1,70-2,05 (m, 4H); 2,45 (t, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,70 (dd, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,80 (banda ancha s, 1H), 9,40 (banda ancha s, 1H).
35 G	HCl	S	MS (LC/MS APCI+): 203 (MH ⁺). ¹ H-NMR (DMSO): 0,90 (t, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,70-2,05 (m, 4H); 2,40 (t, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,65 (dd, 1H); 4,90 (hept, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,70-9,80 (banda ancha s, 2H). MS (LC/MS APCI+): 231 (MH ⁺)
40 H	HCl	S	¹ H-NMR (DMSO): 0,89 (t, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,70-2,00 (m, 4H); 2,32 (t, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,67 (dd, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,50-9,90 (banda ancha d, 2H). MS (LC/MS APCI+): 245 (MH ⁺)
55 I	HCl	S	¹ H-NMR (DMSO): 0,90 (t, 3H); 1,35 (t, 2H); 1,50 (s, 6H); 1,55-1,75 (m, 6H); 1,75-2,05 (m, 7H); 2,40 (t, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,65 (dd, 1H); 4,07 (t, 2H); 7,60 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,80 (banda ancha s, 1H); 9,50 (banda ancha s, 1H). MS (LC/MS APCI+): 351 (MH ⁺)

ES 2 307 671 T3

5	J	HCl	S	<p>¹H-NMR (DMSO): 0,91 (t, 3H); 1,50-2,10 (m, 12H); 2,37 (t, 2H); 2,82 (m, 2H); 3,68 (dd, 1H); 5,07 (m, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,80 (banda ancha s, 1H); 9,60 (banda ancha s, 1H).</p> <p>MS (LC/MS APCI+): 257 (MH⁺).</p>
10				
15	K	HCl	S	<p>¹H-NMR (DMSO): 0,80-0,95 (m, 6H); 1,35-1,45 (m, 2H); 1,45-1,65 (q, 2H); 1,70-2,10 (m, 4H); 2,40 (t, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,70 (dd, 1H); 4,05 (t, 2H); 7,60 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,80 (banda ancha s, 1H); 9,60 (banda ancha s, 1H).</p> <p>MS (LC/MS APCI+): 245 (MH⁺).</p>
20				
25	L	HCl	S	<p>¹H-NMR (DMSO): 0,80-0,95 (m, 9H); 1,20-1,40 (m, 10H); 1,50-1,65 (m, 2H); 1,70-2,05 (m, 4H); 2,43 (t, 2H); 2,83 (m, 2H); 3,71 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 7,62 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,80 (banda ancha s, 1H); 9,50 (banda ancha s, 1H).</p> <p>MS (LC/MS APCI+): 301 (MH⁺).</p>
30				
35				
40	M	HCl	S	<p>¹H-NMR (DMSO): 0,80-0,95 (m, 9H); 1,70-2,05 (m, 5H); 2,44 (t, 2H); 2,82 (m, 2H); 3,66 (dd, 1H); 3,80 (d, 2H); 7,60 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,80 (banda ancha s, 1H); 9,50 (banda ancha s, 1H).</p> <p>MS (LC/MS APCI+): 245 (MH⁺).</p>
45				
50	N	HCl	S	<p>¹H-NMR (DMSO): 0,90 (t, 3H); 1,70-2,05 (m, 4H); 2,54 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 3,86 (dd, 1H); 5,10 (s, 2H); 7,30-7,45 (m, 5H); 7,62 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,85 (banda ancha s, 1H); 9,60 (banda ancha s, 1H).</p> <p>MS (LC/MS APCI+): 279 (MH⁺).</p>
55				
60				
65				

ES 2 307 671 T3

5	O	HCl	S	¹ H-NMR (DMSO): 0,80-0,95 (m, 9H); 1,20-1,40 (m, 8H); 1,60 (m, 1H); 1,70-2,05 (m, 4H); 2,44 (t, 2H); 2,82 (m, 2H); 3,70 (dd, 1H); 3,90 (d, 2H); 7,60 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,70 (banda ancha s, 1H); 9,60 (banda ancha s, 1H). MS (LC/MS APCI+): 301 (MH ⁺).
10				
15	P	HCl	S	¹ H-NMR (DMSO): 0,80-0,95 (m, 6H); 1,60 (m, 2H); 1,70-2,10 (m, 4H); 2,45 (t, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,70 (dd, 1H); 3,95 (t, 2H); 7,60 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,80 (banda ancha s, 1H); 9,60 (banda ancha s, 1H). MS (LC/MS APCI+): 231 (MH ⁺).
20				
25	Q	-	S	Aparición de DSC: 100°C
	R	-	S	Aparición de DSC: 81°C
30	S	-	S	Aparición de DSC: 89°C
	T	HCl	S	Aparición de DSC: 152°C
35	U	HCl	S	Aparición de DSC: 84°C
	V	HCl	S	Aparición de DSC: 158°C
40	W	CF ₃ CO ₃ H	S	Aparición de DSC: 108°C
d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, s = singlete, hept = heptuplete.				

45

Los espectros de NMR (resonancia magnética nuclear) se registraron en un espectrómetro de NMR de transformada de Fourier BRUKER AC 250 o en un espectrómetro de NMR de transformada de Fourier BRUKER ADVANCE DRX 400, dotado de un ordenador Aspect 3000 y de un cabezal de sondas dual de ¹H/¹³C de 5 mm.

50

El compuesto se estudió en DMSO-d₆ (dimetil-sulfóxido perdeuterado) o en solución CDCl₃ (cloroformo deuterado), a una temperatura de la sonda de 156,11°C y a una concentración de 20 mg/ml. El instrumento se fijaba en la señal de deuterio de DMSO-d₆ o CDCl₃.

55

Las variaciones químicas se proporcionan en ppm (partes por millón) por debajo de TMS (tetrametil-silano), tomado como un patrón interno. Las mediciones espectrométricas de masa en modo LC/MS (cromatografía líquida/espectrometría de masas), se realizaron como sigue:

60

Respecto a las condiciones de HPLC (cromatografía líquida de alta presión), se realizaron los análisis usando un sistema de HPLC Alliance de WATERS, montado sobre una columna de 250 x 4,6 mm, DP 5 μm, INERTSIL CHROMPACK 3 ODS.

65

El gradiente corría desde 100% de disolvente A (acetonitrilo, agua, TFA (ácido trifluoroacético) (10/90/0,1, v/v/v) hasta 100% de disolvente B (acetonitrilo, agua, TFA (90/10/0,1, v/v/v) en 7 min, con una parada al 100% de B de 4 min. La velocidad de flujo se fijó a 2,5 ml/min y se usó una separación de 1/10, justo antes de la fuente de ionización de presión atmosférica (API). La cromatografía se realizó a 30°C.

ES 2 307 671 T3

Condiciones de MS:

Las muestras se disolvieron en acetonitrilo/agua (70/30, v/v) a una concentración de aproximadamente 250 µg/ml. Los espectros API (+ o -) se realizaron usando un espectrómetro de masas de trampa de iones LCQ de FINNIGAN (San José, CA, EE.UU.). La fuente de ionización química de presión atmosférica (APCI) funcionaba a 450°C, y el calentador capilar a 160°C. La fuente de ESI (ionización por electropulverización), funcionaba a 3,5 kV, y el calentador capilar a 210°C.

Las mediciones espectrométricas de masa en el modo de sonda de introducción directa/por impacto de electrones (EI/DIP), se realizaron como sigue: las muestras se vaporizaron mediante calentamiento de la sonda de 50°C a 250°C en 5 min. Se registraron los espectros de impacto de electrones usando un espectrómetro de masas cuadrupolar en tándem TSQ 700 de FINNIGAN (San José, CA, EE.UU.). La temperatura de la fuente se fijó a 150°C.

Las separaciones cromatográficas se realizaron sobre gel de sílice 60 de Merck, tamaño de partícula 15-40 µm, referencia 1.15111.9025. Los puntos de fusión son la temperatura de establecimiento según se determina mediante DSC (calorimetría de barrido diferencial), sobre un aparato DSC 7 de Perkin Elmer.

Ejemplo 5

Ensayo farmacológico para evaluar la actividad anticonvulsiva de los compuestos de fórmula (I) o (II)

A fin de estudiar la actividad de los compuestos de fórmula (I) y (II), incluyendo las formas (S) y (R) de 4-{{(1S)-1-(aminocarbonil)propil}amino}butanoato de etilo como anticonvulsivo, el solicitante realizó una serie de experimentos basados en el ensayo de ataques epilépticos audiogénicos en ratones.

El objetivo del siguiente ensayo farmacológico es evaluar la actividad anticonvulsiva de un compuesto en ratones susceptibles al sonido, un modelo animal genético con ataques epilépticos reflejos. En este modelo de epilepsia generalizada primaria, los ataques epilépticos se provocan sin estimulación eléctrica o química y los tipos de ataques epilépticos son, al menos en parte, similares en su fenomenología clínica a los ataques epilépticos que ocurren en el hombre (Löscher W. y Schmidt D., *Epilepsy REs.* (1998), 2, págs. 145-181; Buchhalter J.R., *Epilepsia* (1993), 34, S31-S41).

Se usaron ratones macho o hembra sensibles al sonido genéticamente (14-28 g; N=10), derivados de una cepa DBA (Agouti marrón diluido), seleccionada originalmente por el Dr. Lehmann del Laboratory of Acoustic Physiology (Paris) y criados en la unidad de cría del UCB Pharma Sector Husbandry unit desde 1978. El diseño experimental consistía en varios grupos, recibiendo un grupo el vehículo testigo y los otros grupos, diferentes dosis del compuesto ensayado. Los compuestos se administraron intraperitonealmente 60 minutos antes de la inducción de los ataques epilépticos audiogénicos. El intervalo de dosis administradas presentaba una progresión logarítmica, generalmente entre 1,0E-5 mol/kg y 1,0E-3 mol/kg, pero se ensayaron dosis inferiores o superiores si era necesario.

Para el ensayo, los animales se colocaban en pequeñas jaulas, un ratón por jaula, en una cámara de sonido atenuado. Tras un período de orientación de 30 segundos, se suministraba el estímulo acústico (90 dB, 10-20 Hz), durante 30 segundos, a través de altavoces colocados encima de cada jaula. Durante este intervalo, los ratones fueron observados y se registró la presencia de las 3 fases de la actividad del ataque epiléptico, es decir, carrera descontrolada, convulsiones clónicas y tónicas. Se calculó la proporción de ratones protegidos frente a la carrera descontrolada, convulsiones clónicas y tónicas, respectivamente.

Para los compuestos activos, se calculó un valor ED₅₀, es decir, la dosis que produce un 50% de protección relativa al grupo testigo, junto con límites de confianza del 95%, usando un análisis Probit (software SAS/STAT, versión 6.09, procedimiento PROBIT) de las proporciones de ratones protegidos para cada una de las tres fases de la actividad del ataque epiléptico.

En la Tabla 5, debajo, se muestran los mejores resultados, pero no limitan la presente invención. Los compuestos con concentraciones de dosis efectivas medias (ED₅₀) inferiores, son más potentes como anticonvulsivos.

ES 2 307 671 T3

TABLA 5

	Nº de compuesto	Convulsión clónica (ED ₅₀) moles/kg
5	C	3,2E-04
	D	6,8E-05
10	F	1,6E-04
	G	1,5E-04
15	H	5,2E-04
	I	1,3E-04
20	J	3,4E-04
	K	1,0E-03
25	L	1,6E-04
	M	3,6E-04
30	N	2,2E-04
	O	1,2E-04
	P	2,0E-04
35	W	5,4E-04

40

45

50

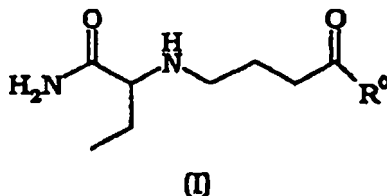
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



incluyendo isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- R⁰ se selecciona del grupo formado por -OR¹, -SR¹ o -NR²R¹;

- R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, aril-alquilo, derivados acilo, imidoílo, amido, éster, oxo y -(L¹)-R³, o conjuntamente son -L²-; si R⁰ es -NR²R¹, entonces R¹ puede ser también derivados oxi- o derivados amino;

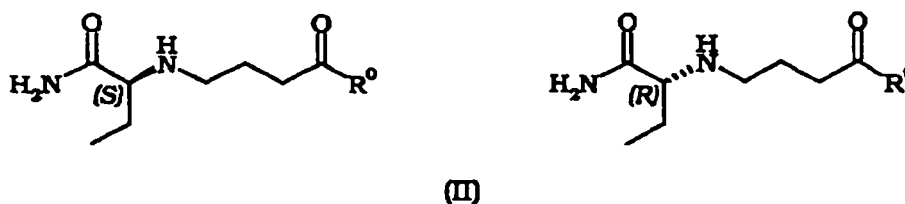
- R³ se selecciona del grupo formado por cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, derivados oxi, derivados tio, derivados amino, derivados acilo, derivados aciloxi, éter, imidoílo, amido, amido-oxi, éster, éster-oxi, sulfinilo, sulfonylo;

- L¹ es un alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo lineal o ramificado;

- L² es un alquilenilo, alquenilenilo, alquinilenilo lineal o ramificado, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos son reemplazados por -O-, -S- o -NH-;

excepto las formas (S) y (R) de 4-[[1-amino-carbonil]propil]amino}butanoato de etilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que los compuestos son los isómeros (S) o (R) de fórmula (II):



incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- R⁰ se selecciona del grupo formado por -OR¹ o SR¹ o -NR²R¹;

- R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, derivados acilo, imidoílo, amido, éster, oxo y -(L¹)-R³, o son, conjuntamente -L²-; si R⁰ es -NR²R¹, entonces R¹ pueden ser también derivados oxi o derivados amino;

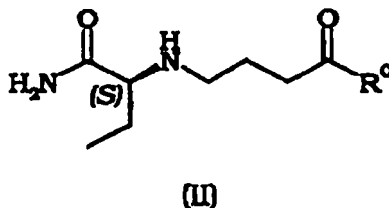
- R³ se selecciona del grupo formado por cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, derivados oxi, derivados tio, derivados amino, derivados acilo, derivados aciloxi, éter, imidoílo, amido, amido-oxi, éster, éster-oxi, sulfinilo, sulfonylo;

- L¹ es un alquilenilo, alquenilenilo, o alquinilenilo, lineal o ramificado;

- L² es un alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo, lineal o ramificado, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos se reemplazan por -O-, -S- o -NH-.

ES 2 307 671 T3

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que los compuestos son los isómeros (S) de fórmula (II)



15 incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- R⁰ es -OR¹ o SR¹;
- R¹ se selecciona del grupo formado por alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₁-C₁₀), arilo C₆ y L¹-R³;
- 20 - L¹ es un alquileno (C₁-C₇);
- R³ es alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₁-C₁₀) o arilo C₆.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo formado por:

- 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanamida,
- ácido 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoico,
- 30 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de metilo,
- 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de isopropilo,
- 35 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de terc-butilo,
- 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de 2-(1-adamantil)etilo,
- 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de ciclopentilo,
- 40 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de butilo,
- 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de octilo,
- 45 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de isobutilo,
- 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de bencilo,
- 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de 2-propil-pentilo,
- 50 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de propilo,
- 4-{[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino}butanoato de S-isopropilo,

55 Y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, para el que la sal farmacéuticamente aceptable es el hidrobromuro o el hidrocloreuro.

60 6. Un compuesto según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, que incluye las formas (S) y (R) del 4-{[1-aminocarbonil)propil]amino}butanoato de etilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.

7. Un compuesto según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, que incluye las formas (S) y (R) del 4-{[1-aminocarbonil)propil]amino}butanoato de etilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de epilepsia, trastornos bipolares, dolor crónico o dolor neuropático y migraña.

65 8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que éste es una forma isómera (S).

ES 2 307 671 T3

9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, incluyendo las formas (S) y (R) del 4-[[1-amino-carbonil]propil]amino}butanoato de etilo.

5 10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, incluyendo las formas (S) y (R) del 4-[[1-amino-carbonil]propil]amino}butanoato de etilo, y al menos un compuesto que induce la inhibición neural en la que actúan como mediadores los receptores GABA_A.

10 11. Uso de al menos un compuesto según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, incluyendo las formas (S) y (R) del 4-[[1-amino-carbonil]propil]amino}butanoato de etilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la epilepsia, la migraña, los trastornos bipolares, el dolor crónico o el dolor neuropático.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65